

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
Dr. A.C. de Groot, dr. C.J.W. van Ginkel

ARTIKELEN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, 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. T.J. Stoof, dr. A.Y. Goedkoop, dr. E.M. van der Snoek, dr. H.B. Thio

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

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

Dr. A.C. de Groot

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: redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG Partner in medische communicatie
Laura Fritschy
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl/derma@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2009 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 180,- per jaar. Studenten € 80,50 per jaar.
Buitenland € 275,- per jaar. Losse nummers € 25,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
DCHG Partner in medische communicatie,
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Telefoon: 023 5514888,
Fax: 023 5515222,
E-mail: derma@dchg.nl.

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info

AFBEELDING OMSLAG

De afbeelding is van de Nederlandse schilder I.S., omstreeks 1650.

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

NVDV NASCHOLING

Programma 19 en 20 maart 2009	54
Lupus erythematoses: vormen, diagnose, pathogenese en behandeling	57
Mastocytose, vaak meer dan een huidziekte alleen	61
Stapelingsziekten en de huid	71
Dermatomyositis en polymyositis	74
Iatrogene dermatosen	82
Paraneoplastische dermatoses	84
Huidafwijkingen bij sarcoïdose	87
Inleiding bij sessie over de stelling: "SOA-zorg dient binnen de dermatologie te blijven"	92
Dermatovenereologie: 'noblesse oblige'	93
Syfilis, een oude SOA in een nieuwe tijd	97
Hypomelanosen	99
Nieuwe ontwikkelingen bij vitiligo	101
Lasertherapie bij pigmentstoornissen	103

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dimethylfumaraat en de (immuno)pathogenese van psoriasis	106
--	-----

VERENIGINGSNIEUWS

Proefschrift mevrouw G.M.T. Smijs	108
-----------------------------------	-----

PROGRAMMA NVDV NASCHOLING

NH Krasnapolsky Hotel - Amsterdam

19 en 20 maart 2009

DONDERDAG 19 MAART

SYSTEEMZIEKTEN

- Voorzitters: *prof. dr. E.P. Prens, afdeling Dermatologie, Erasmus MC*
prof. dr. C.G.M. Kallenberg, afdeling Klinische Immunologie, UMC, Groningen
- 9.00 - 9.30 uur **Ontvangst met koffie/thee**
- 9.30 - 9.35 uur **Inleiding: prof. dr. C.G.M. Kallenberg**
- 9.35 - 10.20 uur **LE klinische vormen (met videopresentatie: SLE, SCLE, DLE, NL, MCTD), diagnostiek, pathogenese en behandeling**
dr. J.P. van de Merwe, afdeling Klinische Immunologie, Erasmus MC
- 10.20 - 11.00 uur **Raynaud fenomeen en systemische sclerose, diagnostiek, pathogenese, behandeling**
dr. P.L.A van Daele, afdeling Klinische Immunologie, Erasmus MC
- 11.00 - 11.30 uur **Koffiepauze**
- 11.30 - 12.00 uur **Cutane en systemische mastocytose**
dr. P. Van Voorst Vader, afdeling Dermatologie, UMC, Groningen en
dr. J.J. van Doormaal, afdeling Klinische Immunologie, UMC, Groningen
- 12.00 - 12.30 uur **Stapelingsziekten en de huid**
dr. R. Hoekzema, afdeling Dermatologie, OLVG, Amsterdam en
dr. M.R. Canninga, afdeling Pathologie, UMC, Utrecht
- 12.30 - 13.30 uur **Lunch**
- Voorzitters: *dr. M.H. Vermeer, LUMC en dr. J.P. van de Merwe, Erasmus MC*
- 13.30 - 14.15 uur **Dermatomyositis en polymyositis**
drs. C.J.G. Sanders, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht, en
dr. R.H.W.M. Derksen, Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, UMC, Utrecht
- 14.15 - 14.45 uur **Iatrogene dermatosen**
dr. S. Kardaun, afdeling Dermatologie, UMC, Groningen
- 14.45 - 15.15 uur **Theepauze**
- 15.15 - 16.00 uur **Paraneoplastische syndromen**
prof. dr. B.H. Thiers, Department of Dermatology and Dermatologic Surgery,
Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA
- 16.00 - 17.00 uur **Cutane en systemische sarcoïdose**
dr. J. Toonstra, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht en
dr. P.M. van Hagen, afdeling Klinische Immunologie, Erasmus MC
- 17.00 - 17.05 uur **Afsluiting: prof. dr. E.P. Prens**
- 17.15 - 18.15 uur **Huishoudelijke vergadering NVDV**
- 18.30 - 19.30 uur **Borrel**
- 19.30 - 22.00 uur **Diner in het NH Krasnapolsky Hotel**

$$\begin{array}{r} 365 \\ -4 \\ \hline 361 \end{array}$$



JANSSEN-CILAG B.V.

VRIJDAG 20 MAART 2009**SEXUEEL OVERDRAAGBARE AANDOENINGEN**

Voorzitters: *dr. P.C. van Voorst Vader, afdeling dermatologie, UMC, Groningen*
dr. V. Sigurdsson, afdeling dermatologie, UMC, Utrecht

09.00-09.30 uur **Venerologie voor de dermatoloog in 2009**
dr. V. Sigurdsson, afdeling dermatologie, UMC, Utrecht

09.30-10.30 uur **Sessie over de stelling: "SOA-zorg dient binnen de dermatologie te blijven"**

09.30-09.45 uur **Inleiding** Spreker: *dr. A. Notowicz, afdeling Dermatologie, MC Haaglanden, Den Haag*
 09.45-09.55 uur **Contra** Spreker: *dr. K.P. de Roos, poli Dermatologie, Ziekenhuis Bernhoven, Veghel*
 09.55-10.05 uur **Pro** Spreker: *prof. dr. P. van de Kerkhof, afdeling Ddermatologie, UMC, Nijmegen*
 10.05-10.30 uur **Discussie** Moderator: *prof. dr. R.Coutinho, Centrum Infectiebestrijding, RIVM, Bilthoven*

10.30-11.00 uur **Koffiepauze**

Voorzitters: *dr. W.I. van der Meijden, afdeling Dermatologie, EMC, Rotterdam*
I.H. Go, afdeling dermatologie, Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg

11.00-11.30 uur **Syfilis, een oude SOA in een nieuwe za(a)k.**
dr. C.J.M. van der Vleuten, afdeling Dermatologie, UMC, Nijmegen

11.30-12.00 uur **Verandering in (snel-) diagnostiek en therapie bij SOA.**
dr. E.J.M. van Leent, afdeling Dermatologie, AMC; tevens SOA polikliniek, cluster infectieziekten GGD, Amsterdam

12.00-12.30 uur **Emerging HPV, presentatie, pathologie, vaccinatie**
dr. H.J. de Vries, afdeling dermatologie, AMC; tevens SOA polikliniek, cluster infectieziekten GGD, Amsterdam

12.30-13.30 uur **Lunch**

PIGMENTSTOORNISSEN

Voorzitters: *dr. J.P.W. van der Veen, afdeling Huidziekten/SNIP, AMC, Amsterdam*
dr. N. van Geel, kliniek voor Huidziekten, Universitair ziekenhuis van Gent

13.30-13.40 uur **Introductie Pigmentproblematiek**
dr. N. van Geel, kliniek voor Huidziekten, Universitair ziekenhuis van Gent

13.40-14.00 uur **Hydrochinon bevattende bleekcrèmes**
dr. M.D. Njoo, afdeling Ddermatologie, Streekziekenhuis Midden-Twente, Hengelo

14.00-14.20 uur **Hypopigmentaties**
dr. N. van Geel, kliniek voor Huidziekten, Universitair ziekenhuis van Gent

14.20-14.50 uur **Theepauze**

Voorzitters: *dr. H.E. Menke, dermatoloog en*
drs. L.Nieuweboer-Krobotova, afdeling huidziekten/SNIP, AMC, Amsterdam

14.50-15.10 uur **Nieuwe ontwikkelingen bij vitiligo**
dr. J.P.W. van der Veen, afdeling huidziekten/SNIP, AMC, Amsterdam

15.10-15.30 uur **Vitiligo en melanoom**
dr. R.M. Luiten, afdeling huidziekten, AMC, Amsterdam

15.30-15.50 uur **Lasertherapie bij pigmentstoornissen**
dr. A. Wolkerstorfer, afdeling Huidziekten/SNIP, AMC, Amsterdam

15.50-16.15 uur **Quiz/sluiting**
dr. J.P.W. van der Veen, afdeling Huidziekten/SNIP, AMC, Amsterdam

16.15-17.15 uur **Borrel**

Lupus erythematosus: vormen, diagnose, pathogenese en behandeling

J.P. van de Merwe

Internist, afdeling Immunologie en Inwendige Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

*Correspondentieadres:
E-mail: j.vandemerwe@erasmusmc.nl*

INLEIDING

Er worden verschillende vormen van lupus erythematosus (LE) onderscheiden. Het betreft *cutane* vormen (LE-specifieke en niet-LE-specifieke vormen), de *systemische* (gedissemineerde) vorm (lupus erythematosus disseminatus of systemic lupus erythematosus, SLE) en *andere* vormen zoals neonatale lupus en drug-induced LE. Mixed connective tissue disease (MCTD) kan ook tot de systemische vormen worden gerekend en wordt als zodanig besproken.

Het onderscheid tussen de verschillende vormen kan moeilijk zijn. Dit komt enerzijds door de overlap in klinische, serologische en histologische verschijnselen, anderzijds door de onderlinge associaties waardoor sommige patiënten twee of meer vormen hebben. Diagnostische problemen kunnen ook bestaan bij patiënten met het syndroom van Sjögren (zie verder).

Aan de hand van video's van patiënten met een aantal van deze vormen zal de klinische presentatie, het beloop en het belang van een juiste classificatie worden toegelicht.

Hieronder volgen van elk van de genoemde vormen enkele kenmerken die kunnen helpen bij een juiste classificatie.

VORMEN VAN LE

1. Cutane vormen van LE

De huidafwijkingen bij cutane LE worden onderscheiden in LE-specifieke en niet-LE-specifieke afwijkingen.^{1,2} Voor het onderscheid tussen deze LE-gerelateerde huidafwijkingen (LE-specifieke en niet-LE-specifieke) enerzijds en niet-LE-gerelateerde huidafwijkingen anderzijds, kan een biopt nodig zijn. Voor de histologische kenmerken van de verschillende cutane vormen van LE wordt verwezen

naar overzichtsartikelen van David-Bajar en Davis,³ Werth² en Sontheimer.⁴

De LE-specifieke cutane afwijkingen worden onderscheiden in chronische, subacute en acute cutane afwijkingen. Deze worden hieronder verder toegelicht. Tot de niet-LE-specifieke huidafwijkingen behoren vasculaire afwijkingen (bijv. vasculitis, livedo reticularis, fenomeen van Raynaud) en vele andere afwijkingen zoals alopecia, calcinosis en urticaria.

1.1 Chronische Cutane LE

Binnen de chronische cutane LE (CCLE) worden ook weer diverse vormen onderscheiden zoals de klasieke discoïde LE (DLE), hypertrofische/verruceuze DLE, LE profundus/panniculitis, mucosale DLE, lupus tumidus, chilblain LE en lichenoïde DLE. DLE-lesies worden omschreven als erythemateus, verheven, geïndureerde papulae of plaques. De lesies kunnen schilferen of folliculaire plugging en teleangiectasieën tonen. Atrofische littekens en depigmentatie komen voor in oudere lesies. DLE kan een lokaal proces zijn, vaak gelokaliseerd boven de hals, aan de op zonlicht blootgestelde huiddelen. Gegeneraliseerde DLE en lesies lager dan de hals zijn vaker geassocieerd met SLE (ongeveer 12%) dan andere presentaties van DLE (ongeveer 6%). De behandeling bestaat uit vermijden van zonlicht en UV-kunstlicht, vermijden van geneesmiddelen die de huid gevoeliger maken voor licht (uitgezonderd hydroxychloroquine), applicatie van een crème met UV-filter en lokaal corticosteroiden. Als systemische behandeling wenselijk is, is hydroxychloroquine de eerste keus. De dosering dient niet hoger te zijn dan 6,5 mg/kg *lean body mass* plus correctie voor een eventueel verminderde nierfunctie, om chlo-roquine maculopathie te voorkomen. Voor overige behandelingsmogelijkheden wordt verwezen naar een review van Rothfield *et al.*¹

1.2 Subacute Cutane LE

Er worden twee vormen van subacute cutane LE (SCLE) onderscheiden, de annulaire en de papuloquameuze variant. SCLE is extreem gevoelig voor zonlicht, vooral bij patiënten met antistoffen tegen SS-A/Ro. De lesies herstellen zonder littekenvorming, maar depigmentatie is niet ongewoon. SCLE

komt tweemaal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, bij SLE is dat tienmaal. In tegenstelling tot andere vormen van LE, komt SCLE vaker voor bij blanke dan niet-blanke vrouwen.

Ongeveer 20% van de SCLE patiënten ontwikkelt ook acute of chronische cutane LE-lesies, terwijl bijna de helft van de patiënten verschijnselen van het syndroom van Sjögren vertoont.⁴ Patiënten met SCLE voldoen in ongeveer de helft van de gevallen aan de classificatiecriteria voor SLE maar ontwikkeling naar SLE met orgaanbetrokkenheid komt hooguit bij 10% voor. Naast lokale behandeling (zie boven bij CCLE) is voor veel patiënten systemische behandeling nodig. Niet-rokers reageren gewoonlijk goed op hydroxychloroquine. Ook thalidomide is een effectief geneesmiddel maar door de toxische effecten (o.a. polyneuropathie en teratogeniciteit) is de toepassing beperkt.

Een groot aantal geneesmiddelen kan SCLE induceren of verergeren en dit is van groot belang bij zowel de preventie als behandeling van SCLE.

1.3 Acute Cutane LE

Onder de lokale vorm van acute cutane LE (ACLE) vallen het erytheem op de wangen en neus (vlinderfiguur). De nasolabiale plooi vertoont hierbij geen afwijkingen. Deze vorm is vaak geassocieerd met actieve SLE en met blootstelling aan zonlicht of UV-kunstlicht.

Gegeneraliseerde ACLE bestaat uit een diffuus of papulair erytheem in het gezicht en op de romp en extremiteiten. De lesies ontstaan snel en duren uren tot dagen. De rash van ACLE laat de vingergewrichten vrij, dit in tegenstelling tot die bij dermatomyositis.

Biopten dragen zelden bij aan de diagnose van ACLE omdat de afwijkingen vaak gering en/of niet-specifiek zijn.

ACLE wordt, evenals niet-LE-specifieke huidafwijkingen zoals leukocytoclastische vasculitis, vooral gezien bij actieve SLE. De in deze gevallen gebruikte systemische behandeling verbetert gewoonlijk ook de huidafwijkingen.¹

2. Systemische vormen van LE

2.1 Systemic Lupus Erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is een potentieel fatale systeemziekte met een variabele klinische presentatie en de aanwezigheid van autoantistoffen in het serum. De klassieke presentatie is die van een jonge vrouw met symmetrische polyarthritis, een vlindervormig exantheem en glomerulonefritis, maar deze presentatie is zeldzaam.^{5,6} Niet-specifieke symptomen zoals moeheid, malaise, artralgie/arthritis, orale ulcera, exantheem door zonlicht en raynaudfenomeen zijn vaker de eerste symptomen. Verschillende vormen van cutane LE komen voor bij 85% van de SLE-patiënten.¹

Een negatieve ANA bij een nog niet behandelde patiënt sluit SLE vrijwel uit. Antistoffen tegen dubbelstrengs-DNA (anti-dsDNA) zijn bij ongeveer 50-70% van de patiënten aanwezig en vaker bij nierbetrokkenheid.

Ernstige complicaties zijn lupus nefritis en lupus van het centrale zenuwstelsel maar infecties vormen kwantitatief de belangrijkste doodsoorzaak.

De aard van de behandeling wordt in hoge mate bepaald door de symptomen, de activiteit van de ziekte en welke organen er bij het ziekteproces zijn betrokken. Doel van de behandeling is de *quality of life* verbeteren en het voorkomen van onherstelbare orgaanbeschadiging. Behandeling met hydroxychloroquine wordt door velen als obliagaat gezien. De prognose is door betere behandeling met hydroxychloroquine, azathioprine, cyclofosamide en mycofenolaten alsmede door effectieve bestrijding van infecties aanzienlijk verbeterd in de laatste decennia. Door de verbeterde overleving zijn cardiovasculaire complicaties op jonge leeftijd, al dan niet in relatie met het antifosfolipidensyndroom, meer op de voorgrond komen te staan.

2.2 Mixed Connective Tissue Disease

Mixed connective tissue disease (MCTD) wordt door sommigen gezien als een overlapsyndroom tussen SLE, systemische sclerose en polymyositis/dermatomyositis, door anderen als een aparte ziekte.^{7,8}

De meest frequente symptomen zijn fenomeen van Raynaud, zwelling van de handen, artritis/artralgie, myositis, gestoorde slokdarmmotoriek en interstitiële longafwijkingen. MCTD wordt serologisch gekenmerkt door hoge titers van ANA en anti-U1RNP-antistoffen.

Klinisch belangrijke complicaties zijn pulmonale arteriële hypertensie en interstitiële longziekte. Jaarlijkse controle van de longfunctie (CO-diffusiecapaciteit) en het hart (echocardiogram) wordt daarom aanbevolen.

MCTD ontwikkelt zich uiteindelijk bij veel patiënten tot SLE of systemische sclerose. Het principe van de behandeling is vergelijkbaar met die van SLE.

3. Andere vormen van LE

3.1 Neonatale Lupus

Neonatale lupus (NL) komt voor bij kinderen tot één jaar. De belangrijkste huidverschijnselen zijn identiek aan die van subacute cutane LE³ en ontstaan na blootstelling aan zonlicht, meestal enkele maanden na de geboorte. De huidafwijkingen verdwijnen spontaan voor het einde van het eerste levensjaar. De belangrijkste complicatie bij NL is echter een congenitaal hartblock (CHB) dat kan ontstaan tussen de 15e en 25e week van de zwangerschap. CHB is irreversibel.

NL ontstaat door transplacentaire passage van antistoffen tegen SS-A/Ro van de moeder naar het kind. De kans dat een kind van een willekeurige vrouw met antistoffen tegen SS-A/Ro NL krijgt wordt geschat op 2-10%. De kans op herhaling is veel groter, ongeveer 30%.⁹

Kinderen die NL hebben gehad hebben niet een grotere kans om later SLE te krijgen maar wel een licht verhoogde kans op andere auto-immuunziekten. In een studie¹⁰ bij 49 kinderen met NL en 45 broertjes/zusjes zonder NL hadden zes kinderen voor hun 14e jaar een auto-immuunziekte ontwikkeld: juveniele

reumatoïde artritis (n=2), hashimotothyreoïditis (n=1), psoriasis en iritis (n=1), diabetes mellitus type I met psoriasis (n=1) en congenitale hypothyreoïdie en nefrotisch syndroom (n=1). Deze zes kinderen hadden allen NL gehad.

3.2 Drug-Induced LE

Drug-induced LE (DILE) is gedefinieerd als een lupus-like syndroom dat ontstaat tijdens gebruik van een geneesmiddel en verdwijnt na het staken er van [11]. Vaak ontstaat DILE pas na jarenlang gebruik van het geneesmiddel. DILE herstelt gewoonlijk in enkele weken tot maanden maar dit kan in zeldzame gevallen een jaar of langer duren.

Er worden drie hoofdvormen van drug-induced LE onderscheiden: drug-induced cutane LE, klassieke drug-induced SLE en anti-TNF- α -induced SLE.

3.2.1 Drug-Induced Cutane LE

Een groot aantal geneesmiddelen kan cutane LE induceren. Dit kan een chronische cutane LE (CCLE) zijn maar het betreft vooral subacute cutane LE (SCLE). Voorbeelden van geneesmiddelen die SCLE kunnen induceren zijn de calciumantagonisten, ACE-remmers, interferon, thiazidediuretica en terbinafine.^{4,10}

3.2.2 Klassieke Drug-Induced SLE

De geneesmiddelen die klassiek het hoogste risico geven op drug-induced SLE zijn hydralazine, procainamide en isoniazide. Het klinische beeld is vergelijkbaar met dat van SLE maar er zijn enkele verschillen. Zo hebben bijna alle patiënten met drug-induced SLE gewrichtsklachten (artralgie, artritis) maar afwijkingen van de nieren en centrale zenuwstelsel zijn gewoonlijk niet aanwezig. Hetzelfde geldt voor antistoffen tegen dsDNA.

3.2.3 Anti-TNF- α -Induced LE

Behandeling met anti-TNF- α -geneesmiddelen kunnen naast SCLE- en CCLE-beelden, een aparte vorm van drug-induced SLE geven met vaker erythemen en orgaanbetrokkenheid, met name van de nieren, dan de klassieke drug-induced SLE. Ook heeft de helft van de patiënten met anti-TNF- α -induced SLE, in tegenstelling tot de klassieke drug-induced SLE, antistoffen tegen dsDNA.

PRIMAIR SYNDROOM VAN SJÖGREN

Er worden twee vormen van het syndroom van Sjögren onderscheiden. Als er een tweede gegeneraliseerde auto-immuunziekte bij de patiënt aanwezig is zoals reumatoïde artritis, SLE, systemische sclerose of MCTD spreekt men per definitie van secundair syndroom van Sjögren hoewel dit niets zegt over oorzaak en gevolg. Als er geen andere gegeneraliseerde auto-immuunziekte aanwezig is, wordt gesproken van een primair syndroom van Sjögren. In het algemeen is het syndroom van Sjögren goed te onderscheiden van de andere systemische auto-immuunziekten, ondanks een klinische (bijv. artralgie/artritis, fenomeen van Raynaud, fotosensi-

tieve huidafwijkingen, leukocytoclastische vasculitis) en een serologische overlap (ANA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La en reumafactoren).¹² Het syndroom van Sjögren wordt gekenmerkt door hinderlijke irritatieklachten (branderig, zandkorrelgevoel) van de ogen en klachten van een droge mond met de noodzaak te drinken bij het eten.

De diagnose van het syndroom van Sjögren kan moeilijk zijn door de overlap met SLE en SCLE. Als we SLE als voorbeeld nemen, kunnen de volgende situaties zich voordoen:

- Een patiënte met het primair syndroom van Sjögren (dus zonder SLE erbij) en als uitingen van het syndroom van Sjögren onder andere artritis, fotosensitieve huidafwijkingen, leukopenie en een positieve ANA voldoet daarmee automatisch aan de classificatiecriteria van SLE.
- Een patiënte met het syndroom van Sjögren kan als tweede ziekte ook echt SLE hebben. Het syndroom van Sjögren (het zogenaamde secundair syndroom van Sjögren) komt namelijk bij ongeveer een derde van de patiënten met SLE voor.

CONCLUSIE

Het onderscheid tussen de verschillende vormen van LE kan moeilijk zijn. Met behulp van de kennis van de kenmerken van de verschillende vormen van LE kan de combinatie van klinische presentatie en laboratoriumgegevens, waaronder autoantistofprofielen, in de meeste gevallen tot een juiste diagnose leiden. Een juiste diagnose is van groot belang voor de behandeling, controle en prognose van de verschillende vormen van LE.

LITERATUUR

- Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol* 2006;24:348-62.
- Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005;4:296-302.
- David-Bajar KM, Davis BM. Pathology, immunopathology, and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:145-57.
- Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev* 2005;4:253-63.
- D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006;332:890-4.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
- Venables PJW. Mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006;15:132-7.
- Aringer M, Smolen JS. Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:1037-49.
- Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus.

- Arch Dermatol Res* 2009;301:107-10.
10. Martin V, Lee LA, Askanase AD, et al. Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* 2002;46:2377-83.
 11. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009;301:99-105.
 12. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:989-1010.

SAMENVATTING

Er worden verschillende vormen van lupus erythematosus (LE) onderscheiden, zoals cutane, systemische (SLE) en andere vormen zoals neonatale lupus en drug-induced LE. Vaak wordt mixed connective tissue disease (MCTD) als een variant van SLE gezien. De verschillende vormen van LE vertonen onderling een sterke overlap in zowel klinische als laboratoriumverschijnselen. Het stellen van een juiste diagnose wordt bemoeilijkt omdat er vaak meer dan één van deze vormen bij een patiënt aanwezig is. Daarnaast kunnen patiënten met subacute cutane LE of het syndroom van Sjögren voldoen aan de classificatiecriteria van SLE zonder daadwerkelijk SLE te hebben. Er wordt ingegaan op de wijze waarop verschillende vormen van LE, MCTD en het syndroom van Sjögren van elkaar kunnen worden onderscheiden, alsmede op het belang van dit onderscheid. De ziektebeelden worden toegelicht met video-opnamen van patiënten met de verschillende vormen van LE.

SUMMARY

Various types of lupus erythematosus (LE) are distinguished, such as cutaneous, systemic (SLE) and other

types including neonatal lupus and drug-induced LE. Mixed connective tissue disease (MCTD) is often considered a variant type of SLE. The different types of SLE show a strong overlap in both clinical and laboratory features. Making a correct diagnosis is hampered by the fact that patients often have more than one type. Additionally, patients with subacute cutaneous LE or Sjögren's syndrome may fulfil the classification criteria of SLE without actually having SLE. The way the different types of LE, MCTD and Sjögren's syndrome can be distinguished is discussed as well as the relevance of this distinction. The diseases are illustrated with video recordings of patients with various types of LE.

TREFWOORDEN:

lupus erythematosus, cutane LE, SLE, SCLE, MCTD, neonatale lupus, drug-induced LE, syndroom van Sjögren

KEY WORDS

Lupus erythematosus, cutaneous LE, SLE, SCLE, neonatal lupus, drug-induced LE, Sjögren's syndrome

Mastocytose, vaak meer dan een huidziekte alleen

J.J. van Doormaal,^{1,3} P.C. van Voorst Vader^{2,3}

¹ Afdeling interne geneeskunde, UMCG, Groningen

² Afdeling dermatologie, UMCG, Groningen

³ Werkgroep Mastocytose, UMCG, Groningen.

Overige deelnemers van de werkgroep: Prof.Dr.J.C.Kluin-Nelemans, hematoloog; Prof.Dr.J.G.R.de Monchy, internist-allergoloog; Mw.Drs.J.N.G.Oude Elberink, internist-allergoloog; Prof.Dr.Ph.M.Kluin, patholoog; Mw.Dr.E.van der Veer, biochemicus; Dr.I.P.Kema, klinisch chemicus; Dr.A.B.Mulder, klinisch chemicus.

Correspondentieadres: Dr.J.J. van Doormaal, Interne Geneeskunde, UMCG, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel 050-3613355, fax 050-3619069; E-mail: j.j.van.doormaal@int.umcg.nl

INLEIDING

Bij mastocytose is sprake van monoclonale proliferatie van abnormale mestcellen. Normale mestcellen worden in vrijwel alle weefsels aangetroffen. Hun aantal en dichtheid zijn het hoogst op raakvlakken met de buitenwereld, waar zij kunnen reageren op lichaamsvreemde organismen en antigenen. Mestcellen ontwikkelen zich in het beenmerg en de milt uit pluripotente CD34+ stamcellen waarna zij zich in een nog onrijp stadium via de bloedbaan verspreiden over het lichaam om zich in perifere weefsels te nestelen. Daar differentiëren ze zich verder tot mestcellen met weefsel-specifieke eigenschappen.

Ze hebben een functie binnen het immuunsysteem. Ze zijn betrokken bij de verdediging tegen sommige bacteriën, virussen en parasieten, vooral als ‘effector’-cellen binnen zowel de aangeboren als verworven immuniteit. Bij verschillende ziekten waaronder psoriasis en ontstekingsprocessen kan het aantal mestcellen verhoogd zijn.

Mestcellen fabriceren een groot scala aan stoffen, de zogenaamde mestcelmediatoren.¹ Deze mediators worden deels continu afgescheiden en deels in granulae opgeslagen om plotseling na stimulatie te worden uitgescheiden. Stimulatie kan geïnitieerd worden via verschillende mechanismen, waarvan ‘cross linking’ van IgE-moleculen gebonden aan de IgE-receptor (FcεRI) de meest bekende is. Een allergische reactie ontstaat als gevolg van de effecten van deze mediators en kan worden waargenomen in verschillende weefsels en organen, zoals in de huid (urticariële reactie), luchtwegen (bijv. astma), maag-darmkanaal (braken) en vaatstelsel (shock). De daarbij optredende vasodilatatie en toegenomen vaatdoorlaatbaarheid wordt veroorzaakt door onder andere histamine en prostaglandine D₂.

PATHOGENESE

Bij de monoclonale proliferatie van abnormale mestcellen speelt een verworven mutatie in het *C-KIT* proto-oncogen (ook aangeduid als *KIT*) een centrale rol.² Dit gen codeert voor de receptor tyrosine-kinase C-KIT (ook aangeduid als KIT of CD117) in de celmembraan. Aan deze receptor hecht de stamcelfactor, die de meest belangrijke groeifactor voor mestcellen is en geproduceerd wordt door stromacellen, in het bijzonder endotheelcellen en fibroblasten. Wanneer de stamcelfactor aan de receptor hecht, volgt activatie van de mestcel via het tyrosine-kinase systeem. Bij mastocytose wordt in vrijwel alle gevallen één bepaalde mutatie gevonden op codon 816, namelijk de D816V-mutatie. In een enkel geval wordt een andere mutatie op deze plaats of een nabij gelegen plaats gevonden. Deze mutaties leiden tot een zodanige biochemische verandering, dat het lijkt alsof de receptor tyrosine-kinase C-KIT continu wordt geactiveerd door de stamcelfactor (‘gain of function’ mutatie).

Mastocytose kent klinisch verschillende verschijningsvormen (tabel 1).^{2,3} Bij de meest voorkomende vormen van mastocytose gaat de proliferatie van

1. <i>Cutane mastocytose (CM)</i> <ul style="list-style-type: none"> • maculopapulaire CM • diffuse CM • mastocytoom van de huid
2. <i>Indolente systemische mastocytose</i> <i>“Smouldering” systemische mastocytose</i> <i>Geïsoleerde beenmerg mastocytose</i>
3. <i>Systemische mastocytose met een geassocieerde clonale hematologische niet-mestcelziekte</i>
4. <i>Agressieve systemische mastocytose</i> <i>Lymfadoopathische systemische mastocytose met eosinofilie</i>
5. <i>Mestcel-leukemie</i> <ul style="list-style-type: none"> • typische mestcel-leukemie • aleukemische mestcel-leukemie
6. <i>(Extradermaal) mestcel-sarcoom</i>
7. <i>Extradermaal mastocytoom</i>

Tabel 1. WHO-classificatie van mastocytose (2001).^{2,3}

mestcellen zeer langzaam en komt deze proliferatie om onbekende redenen vroeg of laat tot stilstand. Dan is het aantal nieuwe cellen dat ontstaat even groot als het aantal dat in apoptose gaat. Ook kan het aantal mestcellen na verloop van tijd weer afnemen.

CUTANE VERSUS SYSTEMISCHE MASTOCYTOSE

Het is belangrijk onderscheid te maken tussen cutane en systemische mastocytose (tabel 2). Of er sprake is van 'puur' cutane mastocytose kan formeel alleen worden vastgesteld als systemische mastocytose op adequate wijze is uitgesloten (cf stagering bij cutane lymfomen). Bij systemische mastocytose is er – onafhankelijk van eventuele huidinfiltratie – ophoping van abnormale mestcellen buiten de huid, namelijk in het beenmerg. Ook in andere organen kunnen dan mestcelophopingen gevonden worden.

KINDEREN VERSUS VOLWASSENEN

Er bestaan belangrijke verschillen tussen mastocytose bij kinderen ('childhood onset': ≤ 15 jaar) en mastocytose bij volwassenen ('adult onset': > 15 jaar).⁴ Bij kinderen ontstaan de huidafwijkingen meestal in de eerste twee levensjaren. Van de drie klinische varianten van mastocytose in de huid, namelijk de maculopapulaire vorm (synoniem: urticaria pigmentosa), mastocytoom (bij kinderen nogal eens passagère bulleus) en de zeldzame diffuse cutane mastocytose, komen de twee laatst genoemde huidafwijkingen bijna alleen bij kinderen voor. Volgens oudere literatuur zou spontane complete remissie van cutane mastocytose bij 50-80% van de kinderen voor de puberteit optreden, maar een recente Rotterdamse studie bij 33 kinderen liet op de leeftijd van vijftien jaar bij vijf (15%) een complete remissie (vooral bij mastocytomen) zien, bij eenentwintig (64%) een partiële remissie en bij zeven (21%) geen remissie.⁴ Bij volwassenen is er meestal sprake van al of niet symptomatische systemische mastocytose. Bij circa 10% van de patiënten met systemische mastocytose zijn er geen huidafwijkingen, vaak juist bij patiënten met agressieve systemische varianten.¹ Spontane remissie van de huidafwijkingen treedt bij volwassenen incidenteel op.⁵ Bij $> 85\%$ van de volwassenen met systemische mastocytose is de D816V mutatie van het C-KIT proto-oncogen aantoonbaar,² terwijl bij kinderen vaker andere C-KIT mutaties worden gevonden.

SYMPTOMATOLOGIE

Mastocytose kan zich op verschillende manieren manifesteren en wel door huidafwijkingen, effecten van acuut of chronisch vrijkomen van mediators en door de ophoping van extreme aantallen mestcellen in andere organen dan de huid (tabel 3). Van de drie bovengenoemde klinische vormen van huidmanifestatie van mastocytose, komt bij volwassenen de maculopapulaire vorm (synoniem: urticaria pigmentosa) verreweg het meeste voor. De in de litera-

Cutane mastocytose: zichtbare huidafwijking(en) op basis van infiltratie van abnormale mestcellen in de huid, waarbij systemische mastocytose is uitgesloten door middel van adequaat uitgevoerd beenmergonderzoek.

Systemische mastocytose: infiltratie van abnormale mestcellen in extradermaal weefsel (altijd in beenmerg), waarbij voldaan wordt aan de WHO-criteria (het major criterium en één van vier minor criteria, of drie van vier minor criteria).

Tabel 2. Cutane en systemische mastocytose: definities.^{2,3}

- **huidinfiltratie:** zichtbare afwijkingen; activatie van de huidlesies; jeuk
- **acuut vrijkomen van mediators:** aanvallen van flushing, hartkloppingen, duizeligheid, braken, diarree; anafylactische shock
- **botafwijkingen:** osteoporose; osteosclerose; osteolytische haarden
- **orgaaninfiltratie zonder of met functieverlies:** hepatosplenomegalie; lymfadenopathie
- **massale maagdarminfiltratie:** chronische diarree
- **massale beenmerginfiltratie:** cytopenieën

Tabel 3. Symptomatie van mastocytose.

tuur beschreven zeldzame variant teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) is niet opgenomen in de WHO-classificatie van mastocytose.³ De huidafwijkingen kunnen bij urticaria pigmentosa sterk in ernst variëren, van enkele subtiele rood tot roodbruine of bruine lesies tot talloze lesies, maculeus of maculopapuleus tot zelfs nodulair, die kunnen confluëren en dan soms ook teleangiectasiën tonen, al of niet tegen een bruine achtergrond.⁶ De lesies zijn vaak op de bovenbenen gelokaliseerd. Het gezicht blijft meestal gespaard. De uitgebreidheid van de huidafwijkingen kan gescoord worden met de SCORMA-index.⁷ Kenmerkend is het teken van Darrier, dat wil zeggen dat er een urticariële reactie geprovoceerd kan worden door stevig wrijven over een lesie gedurende circa tien seconden. Allerlei prikkels zoals krabben, schurende kleding, warme douche, temperatuurswisselingen, bepaalde medicatie en in een enkel geval sommige voedingsmiddelen kunnen een reactie oproepen, waarbij de lesie rood wordt en daarbij ook vaak gaat zwellen en jeuken. Soms kan jeuk spontaan optreden op de plaats van de lesies, maar ook op ogenschijnlijk niet aangedane huidgedeelten.

Naast bovengenoemde, direct aan de huid gebonden, klachten en verschijnselen kunnen zogenaamde constitutionele symptomen en gastro-intestinale klachten optreden. Veel volwassenen hebben aanvallen van een warm gevoel, vooral in het gezicht, waarbij de huid rood verkleurt. Deze zogenaamde flushingaanvallen variëren sterk in frequentie en duur. Ze zijn te onderscheiden van de menopauzale 'hot flushes' door een duur van > 5 minuten en het ontbreken van zweten als prominent bijkomend verschijnsel. De flushingaanvallen gaan bij een enkele patiënt gepaard met hartkloppingen, duizeligheid

Aldara™ crème:

Behandelen met het oog op morgen



5% crème
Aldara™
Imiquimod

MEDA

Stimuleert het immuunsysteem waar nodig

en/of gastro-intestinale verschijnselen, zoals misselijkheid, braken, buikkampen en diarree. De aanvallen treden soms zonder duidelijk uitlokkende factor op, soms is er wel een uitlokkende factor (of een combinatie van factoren) aanwijsbaar zoals warmte (slapen onder warme dekens), fysieke en emotionele stress, en inname van alcohol. Opvallend is het feit dat bij sommige patiënten de aanvallen voornamelijk aan het eind van de middag of 's avonds optreden. De aanvallen berusten op de het vrijkomen van mediators, in het bijzonder histamine en prostaglandine D₂. Deze aanvalsgewijze klachten en anafylactische shock komen voornamelijk voor bij systemische mastocytose, maar kunnen bij uitzondering ook voorkomen bij patiënten met een 'puur' cutane mastocytose. Ook bij kinderen komt flushing voor.⁴

Mastocytosepatiënten lopen het risico op een anafylactische shock, veroorzaakt door plotselinge massale uitstorting van mediators. Binnen enkele minuten na het ontstaan van prodromale klachten, zoals een warm gevoel, treedt vermindering of geheel verlies van bewustzijn op met een fors verlaagde bloeddruk en fors verhoogde polsfrequentie. Soms komen ook incontinentie voor urine en faeces en epileptische verschijnselen voor. Er zijn diverse uitlokkende factoren bekend. Berucht is de anafylactische reactie op een wesp- of bijensteek waarbij de patiënt vervolgens bij verder onderzoek vaak gesensibiliseerd blijkt te zijn voor wesp- of bijengif (toch is ons inziens immunotherapie hier geen optie).⁸ Andere uitlokkende factoren zijn inname van acetylsalicylzuur, een NSAID of een opiaat, toediening van anaesthesiemiddelen, spierrelaxantia of röntgencontrastmiddelen, of forse inspanning in combinatie met warmte. Soms is er geen uitlokkende factor te achterhalen. Een enkele keer overleeft de patiënt de anafylactische shock niet, ondanks tijdig toedienen van adrenaline i.m. (EpiPen®).

Botafwijkingen, bijna altijd in de vorm van osteoporose en een enkele keer in de vorm van osteosclerose of osteolytische haarden, zijn een frequent voorkomende complicatie bij volwassenen met systemische mastocytose. Deze botafwijkingen worden toegeschreven aan het continue vrijkomen van bepaalde mediators (o.a. heparine) uit de mestcellen, die in het beenmerg aanwezig zijn en vaak tegen de botbalkjes aan liggen. Recent eigen onderzoek liet zien, dat ongeveer de helft van 134 volwassen patiënten met de indolente vorm van systemische mastocytose osteoporose (osteoporotische fractuur of T-score <-2,5 SD bij botdichtheidmeting) had, mannen iets vaker dan vrouwen en mannen <50 of >50 jaar oud even vaak (osteoporose in algemene populatie >50 jaar oud: vrouwen 10-15%, mannen <10%). Infiltratie van mestcellen kan optreden in lever, milt, lymfeklieren, maag-darmkanaal en beenmerg, in eerste instantie leidend tot hepatosplenomegalie en lymfadenopathie, maar bij verder gaande infiltratie aanleiding gevend tot functieverlies van lever (portale hypertensie, ascites), milt (hypersplenisme),

maag-darmkanaal (diarree, gestoorde resorptie) en beenmerg (cytopeniën).

Hoewel bij mastocytose de mestcellen afwijkende eigenschappen bezitten, zijn er geen klinische aanwijzingen voor gestoorde immuniteit, ook niet bij de meer extreme vormen van systemische mastocytose, zoals de 'smouldering' en agressieve systemische mastocytose.

DIAGNOSTIEK

Bij verdenking op mastocytose is diagnostische analyse ten aanzien van cutane en systemische mastocytose om verschillende redenen belangrijk. De patiënt wenst duidelijkheid over de aard van de aandoening, een verklaring voor de klachten en verschijnselen en inzicht in de problemen die in de toekomst kunnen optreden. Bij systemische mastocytose zijn voorzorgsmaatregelen in bepaalde situaties beslist noodzakelijk (zie behandeling) en is vervolgen van de patiënt belangrijk om (dreigende) complicaties zoals osteoporose tijdig op te sporen.

Mastocytose in de huid wordt volgens de criteria van de Internationale Consensus (2007) vastgesteld op grond van één major criterium (typische huidafwijkingen) en één of twee van de volgende minor criteria: a) een monomorf mestcelinfiltraat zonder bijmenging van andere cellen in het huidbiopt, waarbij het mestcelinfiltraat bestaat uit clusters van >15 tryptase-positieve mestcellen of bestaat uit >20 verspreide mestcellen per gezichtsveld (x40); b) *KIT* mutatie in lesionale huid.² Bij het bevestigen van de klinische verdenking op mastocytose in de huid door histologisch onderzoek van een lesionaal huidbiopt wordt in de consensus tekst van 2007 uitgegaan van tryptase als mestcel marker.² Tryptase is gevoeliger als marker dan de Giemsa-kleuring, die vermoedelijk nog veel gebruikt wordt. Volgens Weber is toluidineblauw als mestcelkleuring even gevoelig als tryptase.⁹ Het normale aantal mestcellen wisselt per locatie in het lichaam en is afhankelijk van waar men in de dermis telt: in de papillaire of reticulair dermis. Telt men bij microscopisch onderzoek per mm² dermis, dan kan men de getallen van Weber waarschijnlijk het beste gebruiken als maat. Het teken van Darier kan steun geven aan de diagnose.

Beenmergonderzoek is noodzakelijk voor het stellen van de diagnose systemische mastocytose. Daarvoor dienen een crista-biopsie plus crista-aspiraatsamenstelling te worden. De serum tryptasespiegel, eventueel aangevuld met de spiegel van de histaminemetabolieten methylnhistamine en methylimidazolazijnzuur in de urine, geven een indruk van de kans dat bij beenmergonderzoek systemische mastocytose zal worden gevonden.^{1,2} Bij de interpretatie van de gevonden waarden moet rekening gehouden worden met het feit dat de serum tryptasespiegel hoger kan uitvallen bij nierinsufficiëntie, bepaalde hematologische maligniteiten en aanwezigheid van heterofiele antistoffen, en lager in de tweede helft van de

zwangerschap (eigen onderzoek). De excretie van histaminemetabolieten is hoger bij kinderen (hoe jonger, hoe hoger), door inname van histaminerijke voedingsproducten, zoals zuurkool, kaas, yoghurt en door bacteriële contaminatie *in vivo* (bijv. urine-weginfectie) of *ex vivo*. Daarom wordt aanbevolen de histaminemetabolieten te meten in de ‘tweede’ nuchtere urine, waaraan chloorhexidine is toegevoegd met onthouding van het eten en drinken van histaminebevattende voedingsmiddelen en dranken in de voorafgaande 24 uur (tabel 4). De excretie van histaminemetabolieten kent een behoorlijke biologische variatie. Veel ziekenhuizen beschikken over de mogelijkheid om tryptase in serum te meten. De lege artisbepaling van beide histaminemetabolieten wordt routinematig alleen in het UMCG uitgevoerd.

Bij het stellen van de diagnose systemische mastocytose door beenmergonderzoek volgens de criteria van de WHO worden één major criterium en vier minor criteria gehanteerd.^{1,3} Het major criterium omhelst de aanwezigheid van ≥ 2 haardjes van minimaal 15 mestcellen (marker: tryptase) bij histologisch onderzoek van het beenmergbipt. Gezien het haardvormige karakter van de aandoening en ter voorkoming van fout-negatieve uitslagen dient het beenmergbipt een lengte van minimaal 2 cm te hebben. De vier minor criteria zijn: a) serum tryptase spiegel $>20 \mu\text{g/l}$; b) mutatie in codon 816 van het C-KIT proto-oncogen in extradermaal weefsel; c) expressie van het CD2 en/of CD25 eiwit op de celmembranen van mestcellen in het beenmerg (aan te tonen door immunofenotypering van het beenmergaspiraats); d) abnormale (meestal spoelvormige) morfologie van minimaal 25% van de mestcellen in beenmergbipt of beenmerguitstrijk. Het beenmergonderzoek in het kader van deze WHO-criteria (tabel 5) kan op dit moment alleen volledig worden uitgevoerd in bepaalde ziekenhuizen. Daarom wordt aangeraden eerst met één van de mastocytosecentra contact op te nemen alvorens beenmergonderzoek te (laten) verrichten.

Beenmergonderzoek dient te geschieden op indicatie. Hoewel volgens de Internationale Consensus 2007 mastocytose in de huid als standaard indicatie voor beenmergonderzoek wordt beschouwd,² is de kans om systemische mastocytose door beenmergonderzoek aan te tonen klein bij normale waarden van serumtryptase ($<11,5 \mu\text{g/l}$) en histaminemetabolieten in urine (methylhistamine $<171 \mu\text{mol/mol}$ kreatinine, methylimidazolazijnzuur $<2,0 \text{ mmol/mol}$ kreatinine). Een ons inziens praktisch voorstel aangaande de indicaties voor beenmergonderzoek bij volwassenen vindt u in tabel 6. Eigen onderzoek geeft tot op heden het volgende beeld: bij 3 van de 14 patiënten (21%) met urticaria pigmentosa en een serumtryptasespiegel $<10 \mu\text{g/l}$ kon systemische mastocytose worden vastgesteld en bij 14 van de 15 patiënten (93%) met urticaria pigmentosa en een serumtryptasespiegel van $10\text{-}20 \mu\text{g/l}$. Eerder onderzoek bij een kleinere groep patiënten toonde 100% sensitiviteit bij een serumtryptasespiegel van

- op de voorafgaande dag geen inname van kaas, yoghurt, spinazie, zuurkool, aubergines, vis uit blik en wijn
- vanaf 20.00 uur op de avond ervoor niets meer eten en drinken m.u.v. thee en koffie zonder toevoeging van melkproducten, en limonade
- urine opvangen in een potje, waarin vooraf ca. 0,5 ml chloorhexidinedigluconaat (20% oplossing in water) is gebracht of anders bewaren op een koele plaats (bijv. koelkast; niet invriezen) tot het moment van polikliniekbezoek
- ca. 10 ml urine, waaraan chloorhexidine is toegevoegd, kan desgewenst worden opgestuurd in 2 speciale plastic buizen onder vermelding van ‘te bepalen methylhistamine en methylimidazolazijnzuur in urineportie’ naar: Laboratoriumcentrum CMC-4, 1e verdieping, Materiaalontvangst, UMCG, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen

Tabel 4. Voorschriften bij collectie en transport van de ‘tweede’ nuchtere ochtendurine t.b.v. meting van histaminemetabolieten.

Cristabiopt:

- lengte van $>2,0 \text{ cm}$
- inbedding in paraffine
- tryptasekleuring van bipt

Crista-aspiraats:

- toluïdineblauwkleuring van uitstrijk
- immunofenotypering met CD2 en CD 25
- C-KIT mutatieonderzoek

Tabel 5. Beenmergonderzoek in het kader van de WHO-criteria:^{1,3} te stellen eisen.

Tryptase	Voorwaarden
Tryptase $<10 \mu\text{g/l}$	Alleen indicatie bij ten minste één van de volgende situaties: <ul style="list-style-type: none"> • klachten en verschijnselen suspect voor SM (tabel 3: symptomatologie), mits andere oorzaken zijn uitgesloten (!) • anafylactische shock, door welke oorzaak dan ook • osteoporose bij premenopauzale vrouw of bij man <65 jaar • methylhistamine $>170 \mu\text{mol/mol}$ kreatinine (op 2 momenten bepaald) • methylimidazolazijnzuur $>1,9 \text{ mmol/mol}$ kreatinine (op 2 momenten bepaald)
Tryptase $10\text{-}20 \mu\text{g/l}$	Alleen indicatie bij ten minste één van de volgende situaties: <ul style="list-style-type: none"> • klachten en verschijnselen suspect voor SM (tabel 3: symptomatologie) • methylhistamine $>170 \mu\text{mol/mol}$ kreatinine (op 2 momenten bepaald) • methylimidazolazijnzuur $>1,9 \text{ mmol/mol}$ kreatinine (op 2 momenten bepaald)
Tryptase $>20 \mu\text{g/l}$	Geen voorwaarden

Tabel 6. Indicaties voor beenmergonderzoek om systemische mastocytose (SM) aan te tonen bij volwassen patiënten met huidafwijkingen wijzend op mastocytose.

>4,9 µg/l en 100% specificiteit bij een serumtryptasespiegel van >30,7 µg/l.¹⁰ Bij kinderen wordt in zijn algemeenheid alleen in uitzonderlijke situaties een crista biopsie uitgevoerd, zelfs bij verdenking op systemische mastocytose vanwege klachten of een serumtryptasespiegel >20 µg/l.

De dermatoloog kan overwegen als onderdeel van de diagnostische fase bij een nieuwe volwassen patiënt met urticaria pigmentosa een botdichtheidmeting aan te vragen om asymptomatische osteoporose uit te sluiten, zeker als de serumtryptasespiegel >10 µg/l is, maar eventueel ook als die spiegel lager is (bij oudere patiënten, bijv. >40 jaar), alvorens patiënt te verwijzen voor beenmergonderzoek.

Bij onduidelijkheid of aanvalsgewijze klachten en/of verschijnselen berusten op mastocytose kan meting van serumtryptase en excretie van de histaminemetabolieten in de urine uitkomst bieden. Als de klachten of verschijnselen worden veroorzaakt door het vrijkomen van mediators uit de mestcel, wordt een stijging gevonden met een piek 1 uur na het begin van de aanval voor tryptase, enkele uren erna voor methylhistamine en nog enkele uren daarna voor methylimidazolazijnzuur. Een dergelijke stijging kan beperkt van omvang zijn en binnen de normale waarden van de betreffende bepaling blijven. Als er geen stijging wordt gevonden is mestcelactivatie onwaarschijnlijk als oorzaak van de aanvalsgewijze klachten en verschijnselen.

KENMERKEN VAN DIVERSE VORMEN VAN SYSTEMISCHE MASTOCYTOSE

Tabel 1 toont de verschillende vormen van systemische mastocytose. Indolente systemische mastocytose is bij volwassenen verreweg de meest voorkomende vorm. De aandoening is zeer langzaam progressief. Op middelbare leeftijd blijft het ziekteproces vaak stabiel of neemt zelfs langzaam in activiteit af.⁵ De serumtryptasespiegel wordt zelden >200 µg/l. Afgezien van de huidafwijkingen hebben patiënten met indolente systemische mastocytose lang niet altijd andere klachten of verschijnselen. Opmerkelijk is dat van de patiënten met indolente systemische mastocytose, die een anafylactische shock na een wesp- of bijensteek ontwikkelen, minder dan de helft huidafwijkingen passend bij mastocytose tonen. Er bestaat geen relatie tussen de hoeveelheid mestcellen (serumtryptase en histaminemetabolieten in urine zijn hiervoor een goede maat) en de aanwezigheid of ernst van bepaalde klachten en verschijnselen, met uitzondering van organomegalie. Zoals eerder vermeld kan volgens recent Gronings onderzoek bij indolente systemische mastocytose frequent osteoporose geconstateerd worden. In dit onderzoek kon geen relatie gevonden worden tussen de serumtryptasespiegel en de kans op osteoporose.

De 'smouldering' vorm van systemische mastocytose kenmerkt zich door een langzaam progressief

beloop met een hypercellulair beenmerg, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie en een serumtryptasespiegel >200 µg/l, en kan overgaan in agressieve systemische mastocytose. Deze vorm kenmerkt zich door een snel progressief beloop met gestoorde orgaanfunctie, zich uitend in onder andere portale hypertensie, ascites, hypoalbuminemie, hypersplenisme en cytopenieën. Mestcelleukemie is uiterst zeldzaam. Bij Systemic Mastocytosis-Associated Hematological Non-Mast cell lineage Disease (SM-AHNMD) staat de hematologische maligniteit centraal in de presentatie, prognose en behandeling.

BEHANDELING

Jeuk kan vaak afdoende worden behandeld met een H₁-blokker (bijv. levocetirizine 1x dd 5 mg), eventueel in dubbele (off-label) dosering. Cave: meerdere standaard antihistaminica hebben als zeldzame bijwerking urticaria/angiooedeem en levocetirizine (Xyza[®]) en desloratidine (Aerius[®]) kunnen buikpijn geven, dat bij kinderen verward kan worden met gastro-intestinale klachten door mastocytose. Jeuk kan tijdelijk zijn, zodat na enige tijd een poging ondernomen kan worden de onderhoudsbehandeling te staken. In hardnekkige gevallen kan kortdurende systemische behandeling met prednisolon helpen.² Bij kinderen met mastocytomen en eventueel bij volwassenen met urticaria pigmentosa met veel klachten op steeds dezelfde lokatie, kunnen lokaal clobetasolpropionaat (Dermovate[®]) zalf onder plastic occlusie of intralesionale steroidinjecties helpen (cave: steroidatrofie). Voor mastocytomen is ook excisie en lasertherapie als optie gemeld. Zowel bij kinderen als bij volwassenen met urticaria pigmentosa is een beperkt gunstig effect beschreven van lokale steroidtherapie met fluticason volgens de 'wet wrap' methode.¹¹

Volwassenen met urticaria pigmentosa kunnen ook behandeld worden met orale PUVA of eventueel UVA1-therapie. Bij 14 van de 20 patiënten behandeld met orale PUVA werd effect gezien, waarvan de duur wisselde van weken tot jaren (bij 5 patiënten >5 jaar).¹² In onze ervaring houdt het gunstige effect – als het optreedt – vaak maar slechts enkele maanden aan. Lokale PUVA had bij 4 volwassenen geen effect, maar was wel effectief bij een kind, terwijl orale PUVA bij 6 kinderen effectief was.¹³ De literatuur aangaande de respons op UVA1-therapie is beperkt. Gewoon zonlicht schijnt ook effectief te kunnen zijn.

Indien men een patiënt met cutane en/of systemische mastocytose een lijst van voedingsmiddelen geeft, die bekend staan als histamineliberators, dient men de patiënt duidelijk te maken dat het vermijden van die voedingsmiddelen geen effect heeft op het ziekteproces maar uitsluitend dient om patiënt te helpen de oorzaak te vinden van aanvalsgewijze klachten. In het algemeen is er geen reden om het consumeren van welk voedingsproduct dan ook af te raden.

Bij de behandeling van indolente systemische mastocytose ligt de nadruk op preventie. Aanvallen die het gevolg zijn van het vrijkomen van mediators, in ernst variërend van flushing tot anafylactische shock, zijn te voorkomen door vermijden van voor de betreffende patiënt specifieke factoren en vermijden van algemeen erkende uitlokkende factoren, zoals inspanning bij warmte, wespen- en bijensteeke of inname dan wel parenterale toediening van bepaalde stoffen (zie Symptomatologie). De aanvallen zijn te onderdrukken door een combinatie van H₁- en H₂-blokkers, bij onvoldoende effect aangevuld met acetylsalicylzuur of een NSAID in hoge dosering. Naast het risico op bijwerkingen bepalen frequentie en ernst van de aanvallen of men besluit tot onderhoudsbehandeling met dergelijke medicamenten. Hierbij dient men zich te realiseren dat het starten van behandeling met acetylsalicylzuur of NSAID niet zonder gevaar is! De eerste inname van acetylsalicylzuur en NSAID dient te geschieden onder circulatorische bewaking vanwege de kans op een anafylactische shock. De patiënt moet worden geïnstrueerd bij een (dreigende) anafylactische shock zichzelf te (laten) injecteren met adrenaline in de vorm van Epipen[®], zo nodig bij onvoldoende effect te herhalen na 5 minuten (bij zich dragen van 2 Epipen[®] exemplaren is dus vereist). Daarnaast is van belang de patiënt te adviseren om direct plat te gaan liggen, omstanders te waarschuwen en de spoedarts dan wel 112 te (laten) bellen. Afhankelijk van de organisatie van de gezondheidszorg ter plaatse (verblijf in buitenland) kan dit gevolgd worden door parenterale (zelf-)toediening van een glucocorticoïd en een antihistaminicum. Sommigen adviseren om elke patiënt met mastocytose Epipen[®] bij zich te laten dragen. Ons inziens is dat overdreven. Wij adviseren dit alleen bij patiënten die ooit een anafylactische shock hebben meegemaakt of daar zelf uit veiligheidsoverwegingen voor kiezen.¹ Epipen[®] is verkrijgbaar in twee doseringen: voor volwassenen en voor kinderen. Bij elke ingreep of medische handeling waarbij medicatie gegeven wordt dient patiënt de behandelend arts te informeren aangaande zijn of haar mastocytose vanwege het risico op een anafylactische reactie door bepaalde medicijnen.¹

Ter preventie en behandeling van osteoporose bij systemische mastocytose kan de bestaande landelijke CBO-richtlijn voor osteoporose worden gevolgd. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat osteoporose op basis van mastocytose het treffen van bijzondere therapeutische maatregelen noodzakelijk maakt.

Mestcelreducerende therapie (interferon al of niet in combinatie met prednisolon, imatinib, cladribine) is alleen geïndiceerd bij agressieve systemische mastocytose.¹ Verwacht wordt dat de nieuwe generatie tyrosine-kinaseremmers een sterker effect hebben dan de eerste generatie remmer imatinib. In dat geval zullen misschien ook patiënten met een indolente vorm van systemische mastocytose met veel hinderlijke klachten en/of verschijnselen voor een dergelijke behandeling in aanmerking kunnen komen.

Nederland participeert in een recent gestarte grote internationale studie met de oraal toe te dienen veelbelovende nieuwe tyrosine kinase blokker PKC412 (midostaurine). Patiënten met agressieve mastocytose komen hiervoor in aanmerking. Bij interesse: contact opnemen met prof. dr. J. C. Kluin-Nelemans, UMC Groningen (j.c.kluin@int.umcg.nl).

FOLLOW-UP

Kinderen met cutane mastocytose zal men vervolgen zolang er huidafwijkingen aanwezig zijn. De te vervolgen parameters zijn de huidafwijkingen (bij voorkeur met hulp van de SCORMA-index) en mediatorgerelateerde klachten.¹⁴ Of de biochemische parameters van de mestcelmassa ('mastcell load') moeten worden vervolgd, lijkt ons afhankelijk van de situatie bij het individuele kind. Bij meer uitgebreide huidafwijkingen of klachten kan overwogen worden bij de follow-up naast de klinische parameters ook een laboratorium parameter te meten. Bij kinderen bij wie de huidafwijkingen na de puberteit persistenten zal de follow-up gecontinueerd worden.

Volwassenen met veronderstelde of bewezen 'puur' cutane mastocytose met normale biochemische parameter(s) dienen na de intake regelmatig vervolgd te worden om te kijken of er sprake is van ontwikkeling van indolente systemische mastocytose of een meer agressieve variant, met toename van de huidafwijkingen en/of stijging van de biochemische parameter(s). In dat geval is (opnieuw) beenmergonderzoek geïndiceerd. Follow-up vindt plaats aan de hand van de huidafwijkingen (waarvoor men de SCORMA-index kan gebruiken),⁷ mediatorgerelateerde klachten en één of meer biochemische parameters van de 'mastcell load'. Frequentie en duur van het vervolgen van patiënten met een bewezen 'puur' cutane mastocytose zijn arbitrair. Een vervolgfrequentie van 1x/2 jaar lijkt voldoende. Ook is het de vraag of het vervolgen van een dergelijke patiënt niet kan worden gestaakt op middelbare leeftijd, zeker als de huidafwijkingen al lang bestaan en al jaren niet zijn toegenomen, de biochemische parameter(s) onveranderd normaal zijn gebleven en – indien gemeten – de botdichtheid geen osteoporose laat zien.

Patiënten met indolente systemische mastocytose worden vervolgd, bij voorkeur jaarlijks, aan de hand van klachten en verschijnselen, biochemische parameter(s) en botdichtheidmeting. Deze laatste genoemde parameter wordt in het UMCG tweejaarlijks vervolgd. De controlefrequentie wordt uiteraard ook bepaald door aanwezigheid en aard van eventuele complicaties. Er zijn aanwijzingen dat patiënten bij wie de *C-KIT*-mutatie ook aanwezig is in epitheliale cellen (wangslimvlies) een grote kans hebben dat de indolente vorm op een gegeven moment over gaat in de agressieve vorm van systemische mastocytose. Dit suggereert dat het al dan niet aanwezig zijn van de *C-KIT*-mutatie in het wangslimvlies mede de frequentie en duur van de controle zou kunnen gaan bepalen.

Aanbevolen websites voor praktische informatie

www.hematologiegroningen.nl

www.ecnm.net

Informatie aangaande de organisatie van de mastocytosezorg in Nederland

Er is een Nederlandse Werkgroep Mastocytose, waaraan het UMCG (Groningen), het Erasmus Medisch Centrum (Rotterdam), het UMCU (Utrecht) en het LUMC (Leiden) deelnemen. Het UMCG heeft een multidisciplinaire mastocytosewerkgroep met een eigen gezamenlijk spreekuur (afd. algemene interne geneeskunde, hematologie, allergologie & dermatologie), waarop voornamelijk volwassenen gezien worden. Ook het Erasmus Medisch Centrum/Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam heeft een multidisciplinaire mastocytosewerkgroep, met spreekuren voor kinderen en volwassenen (coördinator: prof. dr. A.P. Oranje; a.p.oranje@erasmusmc.nl). De Nederlandse Werkgroep is vertegenwoordigd in de Internationale Consensus Werkgroep (www.ecnm.net) door dr. J.J. van Doormaal (internist, UMCG) en prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans (hematoloog, UMCG).

LITERATUUR

1. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny A-P, Arock M, Lechner K, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol* 2003; 122: 695-717.
2. Valent P, Akin C, Escibano L, Födiger M, Hartman K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435-53.
3. Valent P, Horny H-P, Li CY, Longley BJ, Metcalfe DD, Parwaresch RM, et al. Mastocytosis (Mast cell disease). *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics*. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (eds). *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France, IARC Press, 2001; 1: 291-302.
4. Middelkamp Hup MA, Heide R, Tank B, Mulder PGH, Oranje AP. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 115-20.
5. Kors JW, Van Doormaal JJ, Breukelman H, Van Voorst Vader PC, De Monchy JG. Long-term follow-up of indolent mastocytosis in adults. *J Intern Med* 1996; 239: 157-64.
6. Schuttelaar MLS, Van Doormaal JJ, Van Voorst Vader PC. Cutane mastocytose: teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) variant, algemene diagnostiek/beleid bij mastocytose. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2000; 10: 13-5.
7. Heide R, Van Doorn K, Mulder PG, Van Toorenenbergen AW, Beishuizen A, De Groot H, et al. Serum tryptase and SCORMA (SCORing MASTocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*; 2009; in press.
8. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Kors JW, Van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153-4.
9. Weber A, Knop J, Maurer M. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol* 2003; 148: 224-8.
10. Donker ML, Van Doormaal JJ, Van Doormaal FF, Kluin PM, Van der Veer E, De Monchy JG, et al. Biochemical markers predictive for bone marrow involvement in systemic mastocytosis. *Haematologica* 2008; 93: 120-3.
11. Heide R, De Waard-Van der Spek FB, Den Hollander JC, Tank B, Oranje AP. Efficacy of 25% diluted fluticasone propionate 0.05% cream as wet-wrap treatment in cutaneous mastocytosis. *Dermatology* 2007; 214: 333-5.
12. Godt O, Proksch E, Streit V, Christophers E. Short- and long-term effectiveness of oral and bath PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis. *Dermatology* 1997; 195: 35-9.
13. Kinsler VA, Hawk JL, Atherton DJ. Diffuse cutaneous mastocytosis treated with psoralen photochemotherapy: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2005; 152: 179-80.
14. Heide R, Beishuizen A, De Groot H, Den Hollander JC, Van Doormaal JJ, De Monchy JG, et al. Dutch National Mastocytosis Work Group. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 493-500.

VICHY
LABORATOIRES



Stress, hormonale schommelingen of seizoenswisselingen. Wanneer het haar uitvalt, moet het bij de wortel worden aangepakt.

DERCOS AMINEXIL SP94™

BEHANDELING TEGEN HAARUITVAL

Klinisch bewezen effectiviteit

Effectiviteit tegen haaruitval aangetoond na 3 weken^[1]

Sterker haar: bij 78%^[2]

Meer volume: bij 72%^[2]

Diameter van het haar: +22,5%^[3]

Aminexil is bewezen effectief^[4] in het verankeren van de haarwortel ten opzichte van een placebo^[5].

SP94 draagt bij aan de opbouw van een compacte, sterke haarvezel^[4].

Vitamine PP en B6 zorgen voor mooier, gezonder haar en meer volume. Monodosering. Patent gedeponeerd. Niet vet. Niet plakkerig. In kuur van 6 weken.



Verkrijgbaar in de apotheek

Voor mannen en vrouwen

12 ampullen - € 34,95

VICHY. UW HUID WEERSPIEGELT UW GEZONDHEID

Ga naar uw apotheek voor advies of kijk voor meer informatie op www.vichy.nl

^[1]Gebruikstest onder 120 vrouwen. ^[2]Na 6 weken, gebruikstest onder 120 vrouwen. ^[3]Klinische test in ziekenhuisomgeving onder 48 vrouwen.

^[4]In vitro test. ^[5]Klinische test onder 130 personen.

SAMENVATTING

De WHO classificatie (2001), aangepast in een Internationale Consensus (2007), onderkent zeven varianten van mastocytose, waarvan cutane mastocytose en indolente systemische mastocytose voor de dermatoloog het meest relevant zijn. In de 2007 Consensus worden de criteria voor de diagnose cutane mastocytose omschreven (klinisch beeld en specifieke histopathologie of *C-KIT* mutatie in lesionale huid). Bij de klinische varianten van cutane mastocytose (urticaria pigmentosa, mastocytoom, diffuse cutane mastocytose) is teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMPE) niet opgenomen. Formeel kan de eindiagnose pas cutane mastocytose zijn als systemische mastocytose met beenmergonderzoek is uitgesloten (cf staging bij een cutaan lymfoom). De kans dat beenmergonderzoek systemische mastocytose aantoon volgens de daarvoor geldende criteria is klein als de serum tryptase spiegel (eventueel ook histamine metaboliëten excretie in urine), een maat voor de "mastcell load", normaal is. Volgens de Consensus dient men bij mastocytose in de huid altijd beenmergonderzoek te verrichten, maar in onze visie kan men de indicatie nuanceren (zie het artikel).

Een belangrijke reden om bij een verhoogde serumtryptasespiegel beenmergonderzoek te verrichten en bij follow-up die spiegel te monitoren is het verhoogde risico op osteoporose. Recent Gronings onderzoek toonde osteoporose aan bij 50% van 134 volwassen patiënten met indolente mastocytose, iets vaker bij mannen dan bij vrouwen en bij mannen <50 of >50 jaar oud even vaak (osteoporose in algemene populatie >50 jaar oud: vrouwen 10-15%, mannen <10%). Bij kinderen ligt de indicatie voor invasief onderzoek anders dan bij volwassenen. Bij geselecteerde kinderen kan de serumtryptasespiegel een extra follow-up parameter zijn naast kliniek en klachten, mede omdat de algemeen veronderstelde spontane remissie bij kinderen mogelijk helemaal niet zo algemeen is als men vroeger aannam (in Rotterdam op de leeftijd van 15 jaar slechts bij 15% van 33 kinderen complete remissie). Follow-up na de intake is essentieel, zowel bij kinderen als bij volwassenen. De behandelmogelijkheden en het effect daarvan zijn beperkt en worden in het artikel beschreven. Er zijn nieuwe ontwikkelingen bij de behandeling van systemische mastocytose, hoewel de nadruk ligt op follow-up en preventie van complicaties als anafylactische shock en osteoporose.

SUMMARY

The WHO classification (2001), adapted in an International Consensus (2007), defines seven variants of mastocytosis of which cutaneous mastocytosis and indolent systemic mastocytosis are most relevant for the dermatologist. In the 2007 Consensus the criteria are defined for the diagnosis cutaneous mastocytosis (cutaneous manifestations and specific histopathology or *C-KIT* mutation in lesional skin). The clinical variants of cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa, mastocytoma, diffuse cutaneous mastocytosis) do not include teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMPE). The final diagnosis can only be cutaneous mastocytosis, if systemic mastocytosis is excluded by bone marrow examination (cf staging in cutaneous lymphoma). The probability that bone marrow examination, according to the usual criteria, will reveal systemic mastocytosis is small, if the serum tryptase level (optionally supplemented by urinary histamine metabolites excretion), a measure of the mastcell load, is normal. According to the Consensus one should routinely perform bone marrow examination, but in our opinion one can define the indication in a more subtle manner, as described in the article.

An important argument to perform bone marrow examination if the serum tryptase level is elevated and to monitor that level during follow-up is the increased risk of osteoporosis. Recent investigations in Groningen detected osteoporosis in 50% of 134 adult patients with indolent mastocytosis, somewhat more frequently in men than in women, in men equally frequent at age <50 or >50 years (osteoporosis in the general population >50 years of age: women 10-15%, men <10%). In children the indication for invasive examination is different from the indication in adults. Monitoring the serum tryptase level in selected children provides an extra follow-up parameter in addition to clinical signs and symptoms, also because the rate of spontaneous remission in children is possibly not as high as generally assumed (only 15% of 33 children in Rotterdam showed complete remission at the age of 15 years). Follow-up after intake is essential, in children as well as in adults. The therapeutic options and their efficacy are limited and are described in the article. There are new developments for the treatment of systemic mastocytosis, but the main focus is on follow-up and prevention of complications as anaphylactic shock and osteoporosis.

Stapelingsziekten en de huid

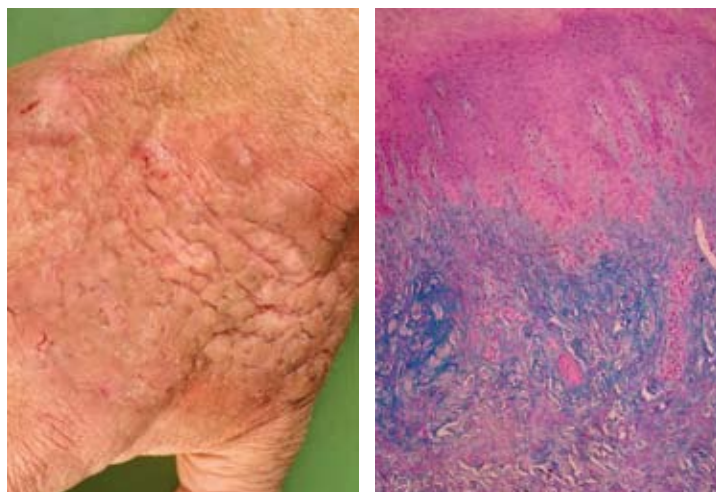
R. Hoekzema^{1,2} en M.R. Canninga-van Dijk³

- ¹ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam en
- ² Afdeling Dermatologie Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam;
- ³ Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Correspondentieadres:

Dr. R. Hoekzema,
Afdeling Dermatologie Onze Lieve Vrouwe Gasthuis,
1e Oosterparkstraat 9,
1091 AC Amsterdam,
E-mail: r.hoekzema@olv.g.nl

Onder cutane stapelingsziekten wordt een heterogene groep aandoeningen verstaan, gekarakteriseerd door overmatige of abnormale depositie van endogeen materiaal in de huid, meestal in de dermis, soms tot in de subcutis en zeer zelden in de epidermis. Wie in de dermatologische handboeken op zoek gaat naar informatie over stapelingsziekten in de huid, komt in sommige boeken terecht bij hoofdstukken met titels als ‘metabolic and nutritional disorders’ of ‘degenerative and metabolic disorders’, of vindt de diverse aandoeningen met de nodige moeite versnipperd terug in verschillende hoofdstukken.



Figuur 1A en 1B. Een voorbeeld van een lastig te classificeren mucinose: deze 4 jaar bestaande, langzaam progressieve en volgens de patiënt (man, 66 jaar, gezond) niet jeukende afwijking aan de handrug past qua lokalisatie en beloop goed bij acral persistent papular mucinosis (figuur 1A). De histologie (hyperkeratose en psoriasiforme verbreding van de epidermis) doet sterk denken aan lichen simplex chronicus, maar dan met forse mucine depositie in de papillaire dermis (figuur 1B, alcian blue, vergroting 200x). Dit past weer niet bij de histologische kenmerken van bovengenoemde variant van mucinose, zoals beschreven door Rongioletti.^{3,5}

- mucinosen
- amyloidosen
- lipoïd proteïnos
- mucopolysaccharidosen
- colloïd milium
- alkaptonurie
- ochronosis
- jicht
- calcinosis cutis
- cutane ossificatie
- porfyrieën

Tabel 1. De belangrijkste aandoeningen met (overwegend) dermale deposities.

Touart en Sau publiceerden in 1998 een review in twee delen over de cutane stapelingsziekten, maar lieten daarbij bespreking van de mucinosen achterwege.^{1,2} De mucinosen zijn de laatste jaren vooral geclassificeerd door de groep van Rongioletti, zowel klinisch als histopathologisch.^{3,5} De belangrijkste aandoeningen die gepaard gaan met cutane deposities van endogeen materiaal staan vermeld in tabel 1.

Stapelings van endogeen materiaal in de huid kan secundair zijn aan een systemische (vaak metabole) aandoening, maar de pathogenetische processen kunnen hun oorsprong ook min of meer primair in de huid hebben. Van de primair cutane stapelingsziekten spreken de mucinosen en de amyloidosen het meest tot de verbeelding. Deze twee groepen stapelingsziekten worden nader besproken tijdens de NVDV Nascholing in Amsterdam op donderdag 19 maart 2009. In het navolgende wordt de classificatie toegelicht van de belangrijkste huidaandoeningen, gekenmerkt door deposities van mucine respectievelijk amyloïd. Daarbij wordt uitgegaan van de meer recente onderverdelingen en terminologie, zoals algemeen geaccepteerd in de meeste dermatologische handboeken. Ook wordt kort aandacht besteed aan systeemziekten, waarbij deposities van mucine respectievelijk amyloïd in de huid kunnen optreden.

DE MUCINOSEN

Bij de mucinosen is er sprake van toegenomen depositie van mucine in de dermis, soms ook in de subcutis en zelden intra-epidermaal. Het dermale mucine bestaat uit glycosaminoglycanen (voorheen: zure mucopolysacchariden), in het bijzonder hyaluronzuur en in mindere mate de proteoglycanen chondroitinesulfaat en dermatansulfaat. Deze sterk hydrofiele moleculen zijn in staat om water en elektrolyten vast te houden en spelen zo een belangrijke fysiologische rol in de dermis. Mucine wordt voorna-

melijk geproduceerd door dermale fibroblasten en in het algemeen wordt aangenomen dat bij de mucinosen sprake is van pathologische overproductie van deze substantie.⁴ Het is echter niet uitgesloten dat verminderde afbraak van glycosaminoglycanen een rol speelt bij bepaalde vormen van cutane mucinosis. Mucine kan in histologische coupes worden aangetoond met speciale kleuringen, zoals alcian blue (bij pH 2,5), toluidine blauw (pH 4) of colloïdaalijzer. Bij een verwachte discrete toename van mucine in het lesionale huidbiopt is het zinvol om voor de patholoog ter vergelijking tevens een biopt van normale, peri-lesionale huid af te nemen.

Na analyse van de literatuur over mucinosen van het afgelopen decennium en vergelijking van tabellen met indelingen uit de meeste vooraanstaande dermatologische handboeken komen wij tot de indeling zoals beschreven in tabel 2.

In tabel 2 ontbreekt het begrip lichen myxoedematosus.⁶ Voorheen werd deze naam gehanteerd voor een groot aantal verschillende vormen van mucinose. Zo vielen de meeste focale vormen van mucinose uit tabel 2 onder 'gelokaliseerde' lichen myxoedematosus en werd met 'gegeneraliseerde' lichen myxoedematosus de ernstige aandoening scleromyxoedeem bedoeld. In 2001 introduceerden Rongioletti en Rebra de indeling zoals die in grote lijnen is terug te vinden in tabel 2 en die inmiddels in de meeste handboeken en artikelen over cutane mucinosen is overgenomen.^{3,5} Wellicht verdient het de voorkeur om de weinig specifieke term lichen myxoedematosus te verlaten.

DE AMYLOÏDOSEN

Amyloïd is een onoplosbaar aggregaat van lichaamseigen eiwitten, die door abnormale vouwing in een β -structuur via oligomeren eerst polymeriseren tot *amyloid sheets*, zich verlengen tot filamenten en vervolgens in een helixstructuur uitgroeien tot lange protofibrillen en nog langere amyloïdfibrillen (10 bij >100 nm).¹ Behalve deze fibrillen bevat amyloïd kleine hoeveelheden andere moleculen, waaronder serum component P (serum amyloid P (SAP), een elastaseremmer), apolipoproteïne E en glycosaminoglycanen. Deposities van amyloïd spelen een rol in de pathogenese van meer dan 20 aandoeningen, waaronder de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. Er zijn bij de mens zeker 23 verschillende eiwitten bekend, die via het bovengenoemde mechanisme in vivo kunnen aggregeren tot amyloïd. Voorbeelden zijn immunoglobuline lichte ketens bij primaire systemische myeloma-geassocieerde amyloïdose, *serum (precursor) amyloid A (SAA) protein* bij secundaire systemische amyloïdose (o.a. bij chronische infecties en autoimmuunziekten als reumatoïde artritis), *amyloid b protein precursor (AbPP)* bij de ziekte van Alzheimer, prioneiwit bij de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, β_2 -microglobuline bij dialyse-geassocieerde amyloïdose en keratine bij maculaire amyloïdose en lichen amyloidosis. Voor de dermato-

Focale mucinosen:

- focale cutane mucinose
- discrete papular mucinosis
- acral persistent papular mucinosis
- self-healing cutaneous mucinosis (juvenile en adulte vorm)
- cutaneous mucinosis of infancy
- nodulaire mucinose
- mucinose bij lupus erythematosus (LE), dermatomyositis, *graft-versus-host disease*, *granuloma annulare*
- myxoid (mucoïde) cyste, naevus mucinosus, (angio-)myxoma

Folliculaire mucinosen:

- primaire mucinosis follicularis, 'Pinkus-type' (alopecia mucinosa)
- primaire mucinosis follicularis bij oudere volwassenen
- secundaire mucinosis follicularis bij mycosis fungoides/lymfomen
- secundaire mucinosis follicularis bij chronische discoïde LE (CDLE), lichen simplex chronicus, lichen planus, acne, naevus naevocellularis, pseudolymfoom, insectensteken

Meer diffuse mucinosen:

- scleromyxoedeem
- scleroedema adutorum van Buschke Type 1: acuut en passagère, post-febriël/postinfectieus
- scleroedema adutorum van Buschke Type 2: chronisch en langzaam progressief, zonder diabetes mellitus, risico op paraproteïnemie
- scleroedema adutorum van Buschke Type 3: bij diabetes mellitus, chronisch en langzaam progressief ('scleroedema diabeticorum')
- reticulair erythemateuze mucinose (R.E.M.)
- gegeneraliseerd myxoedeem (bij hypothyreoïdie)
- pretibiaal myxoedeem (bij hyperthyreoïdie)

Tabel 2. Classificatie van de dermale mucinosen.

Primair cutaan gelokaliseerde amyloïdosen:

- maculaire amyloïdose (frictie amyloïdose)
- lichen amyloidosis
- bifasische amyloïdose (combinatie van de maculaire en 'lichen' vorm)
- primair gelokaliseerde cutane nodulaire amyloïdose
- amyloïdose in huidtumoren (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, m. Bowen, verruca seborrhoica)

Secundair cutaan gelokaliseerde amyloïdosen:

- cutane amyloïdose t.g.v. systemische amyloïdose (bij primaire of secundaire systemische amyloïdose, erfelijk/familiaire vormen van amyloïdose, dialyse-geassocieerde amyloïdose)

Tabel 3. Classificatie van de cutane amyloïdosen.

loog zijn met name de vormen van amyloïdosen van belang beschreven in tabel 3.

Bij maculaire amyloïdose en lichen amyloidosis is waarschijnlijk keratine (vooral basisch cytokeratine type II) afkomstig uit apoptotische basale keratinocyten de bron van het amyloïd (amyloïd K, (AK)).^{7,9} Dit geldt ook voor het gecombineerde klinisch beeld van deze huidaandoeningen, de zogenaamde 'bifasische' amyloïdose.¹⁰ Bij primair gelokaliseerde cutane nodulaire amyloïdose, in feite een cutaan plasmacytoom, wordt het amyloïd gevormd uit de lichte ketens

van het monoclonale immunoglobuline (M-proteïne, voorheen paraproteïne), afkomstig van de forse plasmacelinfiltraten in de dermis (amyloïd L, AL).¹¹ Bij maculaire amyloïdose, lichen amyloïdosis en bifasische amyloïdose zijn de deposities van Amyloïd K waarschijnlijk niet de oorzaak, maar het gevolg van jeuk en het daaropvolgende chronisch krabben en wrijven ('frictie amyloïdose'). Voor het laatste pleit het feit dat cutane deposities van amyloïd in het kader van systemische amyloïdose over het algemeen niet jeuken. Dit geldt doorgaans ook voor het Amyloïd L in de dermis bij nodulaire amyloïdose. Bij veel patiënten met maculaire amyloïdose is bovendien het intensief (overmatig) gebruik van ruwe handdoeken, massageborstels of rugkrabbers beschreven.¹² Het is de vraag of de term 'frictie amyloïdose' niet evenzeer toepasbaar is op lichen amyloïdosis (en bifasische amyloïdose), waarbij immers ook chronisch wordt gekrabd. Dat bij andere chronische, hevig jeukende dermatosen als lichen planus, lichen simplex chronicus en atopisch eczeem vrijwel nooit amyloïd K wordt gevonden, zou mogelijk verklaard kunnen worden uit de aanwezigheid bij deze huidafwijkingen van een dermaal ontstekingsinfiltraat, dat de vorming en/of depositie van amyloïd tegengaat.⁷⁻⁹ Amyloïd kan in coupes van huidbiopten met verschillende methoden worden aangetoond.¹³ Bij de Congoroodkleuring is dermaal amyloïd in coupes te zien als oranjerood gekleurd amorf materiaal. Met polariserend licht verandert de kleur van het amyloïd in appeltjesgroen. Is het dermale amyloïd afkomstig van cytokeratine uit te gronde gegane keratinocyten, dan is aankleuring met een monoklonaal anti-keratine mogelijk.

LITERATUUR

1. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:149-71.
2. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:527-44.
3. Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:273-81.
4. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinosis: microscopic criteria for diagnosis. *Am J Dermatopathol* 2001;23:257-67.
5. Rongioletti F. Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:100-4.
6. Montgomery H, Underwood LJ. Lichen myxedematosus (differentiation from cutaneous myxedemas or mucoid states). *J Invest Dermatol* 1953;20:213.
7. Hashimoto K, Kobayashi H. Histogenesis of amyloid in the skin. *Am J Dermatopathol* 1980;2:165-71.
8. Hashimoto K. Progress on cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol* 1984;82:1-3.
9. Breatnach MA. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1-16.
10. Brownstein MH, Hashimoto K, Greenwald G. Biphasic amyloidosis: link between macular and lichenoid forms. *Arch Dermatol* 1972;106:419.
11. Timmer-de Mik L, van der Waal RIF, Canninga-van Dijk MR, Dikland WJ, et al. Een patiënt met nodulaire amyloïdose op basis van MGUS. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2008;18:94-7.
12. Siragusa M, Ferri R, Cavallari V, Schepis C. Friction melanosis, friction amyloidosis, macular amyloidosis, towel melanosis: many names for the same clinical entity. *Eur J Dermatol* 2001;11:545-8.
13. Tan SY, Pepys MB. Amyloidosis. *Histopathology* 1994;25:403-14.

SAMENVATTING

De cutane stapelingsziekten vormen een heterogene groep aandoeningen, gekarakteriseerd door abnormale, doorgaans overmatige depositie van endogeen materiaal in de huid, meestal in de dermis, soms in het subcutane vet en zelden in de epidermis. In de meeste dermatologische handboeken worden de cutane stapelingsziekten besproken in verschillende hoofdstukken over metabole en degeneratieve aandoeningen. Tot deze aandoeningen behoren de mucinosen, amyloïdosen, lipoid proteïnosen en mucopolysaccharidosen, maar ook andere metabole aandoeningen met huidmanifestaties zoals de porfyrieën, jicht en calcinosis. In dit beknopte artikel beperken wij ons tot de mucinosen en de amyloïdosen. De meer recente classificaties van deze aandoeningen worden getoond en enkele aspecten worden toegelicht die van belang zijn voor de dermatoloog en de dermatopatholoog.

SUMMARY

The cutaneous deposition diseases are a heterogeneous group of disorders, characterized by abnormal, mostly excessive deposition of endogenous material in the skin, usually in the dermis, sometimes in the subcutaneous fat and rarely in the epidermis. In most dermatological textbooks the cutaneous deposition diseases are discussed in different chapters on metabolic or degenerative disorders. These diseases include the mucinoses, amyloidoses, lipid proteinoses and mucopolysaccharidoses, but also other metabolic disorders with skin manifestations such as the porphyrias, gout and calcinosis. In this concise article we restrict ourselves to the mucinoses and the amyloidoses. The more recent classifications of these disorders are shown and some aspects important to the dermatologist and dermatopathologist are explained.

Dermatomyositis en polymyositis

C.J.G. Sanders¹ en R.H.W. Derksen²

¹ Afdeling Dermatologie

² Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie
Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Correspondentieadres:

Hr. drs. C.J.G. Sanders, afdeling Dermatologie

Universitair Medisch Centrum Utrecht

HP G02.124

Heidelberglaan 100, 3584CX Utrecht

Tel: 088-7557388

E-mail: c.sanders@umcutrecht.nl

INLEIDING

Dermatomyositis (DM) en polymyositis (PM) behoren evenals sporadische inclusion body myositis (sIBM) tot de idiopatische inflammatoire myopathiën (IIM).¹ De IIM vormen een heterogene groep van immuungemedieerde ontstekingen van dwarsgestreepte spieren die meestal leiden tot progressief krachtsverlies. In het geval van DM en PM is de spierzwakte overwegend proximaal gelokaliseerd in de ledematen en bij sIBM ook distaal. Voor het stellen van de diagnose DM zijn ook huidafwijkingen essentieel. Een associatie met maligniteit is vooral voor DM aangetoond.

Patiënten met DM en PM reageren vaak goed op medicamenteuze behandeling; voor sIBM bestaat vooralsnog geen curatieve therapie.

CLASSIFICATIE

In 1975 publiceerden Bohan en Peter classificatiecriteria voor DM en PM ten behoeve van klinische research. Ze worden echter wereldwijd ook toegepast voor het stellen van een diagnose bij een individuele patiënt.² De criteria omvatten de volgende items:

1. Symmetrische proximale spierzwakte
2. Verhoogde serum spierenzymen
3. Myopathische veranderingen bij EMG onderzoek
4. Kenmerkende histopathologische afwijkingen van een spierbiopsie zonder aanwijzingen voor andere myopathiën
5. Typische huidafwijkingen van DM

Een zekere diagnose PM wordt verondersteld bij aanwezigheid van item 1 t/m 4. Een zekere diagnose DM vereist aanwezigheid van item 5 naast tenminste drie van de items 1-4. Bohan en Peter deelden DM

en PM verder in op basis van het voorkomen op de kinderleeftijd, in associatie met maligniteit of met een systemische auto-immuunziekte (zoals sclerodermie of systemische lupus erythematosus (SLE)).

In de tijd dat deze classificatiecriteria werden ontwikkeld was het ziektebeeld sIBM nog niet bekend en waren myositisspecifieke autoantilichamen nog niet beschreven. Het is zeer aannemelijk dat veel patiënten met sIBM in het verleden onder de diagnose (therapieresistente) PM zijn geclassificeerd. Recent is gebleken dat de diagnose PM, gedefinieerd op histologische criteria met endomysiale mononucleaire celfiltraten en binnendringen van cytotoxische T-cellen in normaal ogende spiervezels, zelden voorkomt. Dit histologisch beeld is wel kenmerkend voor sIBM en wordt dan gezien in combinatie met zogenaamde 'rimmed vacuolen' in tenminste 0,3% van de spiervezels.³

Bij patiënten met het klinisch beeld van PM zonder huidafwijkingen blijken cellulaire infiltraten vaak niet bij voorkeur endomysiaal gelokaliseerd te zijn, maar meer rond de spierfascikels (perimysiaal) en perivascularair. Deze thans als niet-specifieke myositis aangeduide groep blijkt vaak geassocieerd te zijn met een systeemziekte SLE of systemische sclerodermie.^{4,5} Men spreekt ook wel van overlapmyositis. In nieuwe classificatieschema's, waarbij men kliniek en histologische bevindingen incorporeert, wordt geprobeerd de diagnostische criteria te verfijnen, mede ook om onderzoeksresultaten beter met elkaar te kunnen vergelijken.⁶ In een nieuwe indeling, opgesteld door een internationale groep van myositis-experts, worden de volgende categorieën benoemd⁶:

1. IBM
2. Zeker PM
3. Waarschijnlijk PM
4. Zeker DM
5. Waarschijnlijk DM
6. Amyopatische DM
7. Mogelijk DM zonder dermatitis
8. Nonspecifieke myositis
9. Immune gemedieerde necrotiserende myopathie

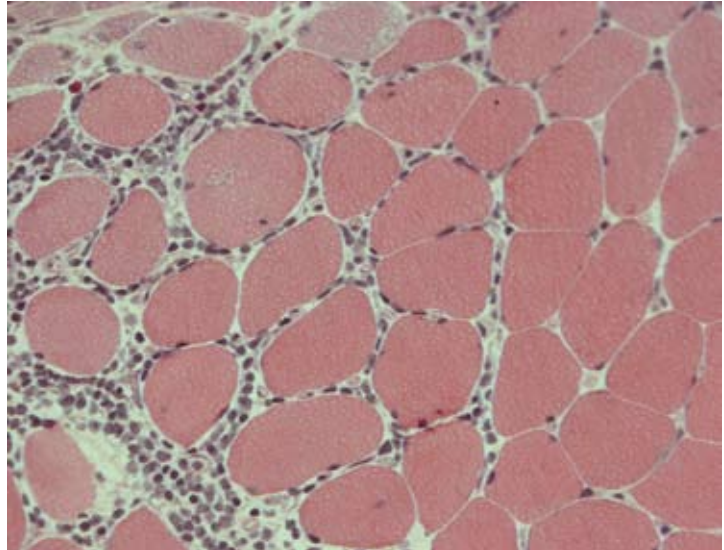
De IIM zijn zeldzaam. DM komt op zowel de kinder- als volwassen leeftijd voor. PM alleen bij volwassenen en sIBM op middelbare en oudere leeftijd. De vrouw:man verhouding is voor PM en DM 2:1 en voor sIBM ongeveer 1:2. De incidentie van de IIM als groep wordt geschat op 5,5 tot 7,7 per miljoen

inwoners per jaar.^{7,8} Gezien de onduidelijkheden in de classificatie criteria is het niet goed mogelijk om betrouwbare epidemiologische gegevens te krijgen van de diverse categorieën van IIM.⁹ Er zijn aanwijzingen dat DM meer voorkomt in woongebieden rond de evenaar.⁹ Genetische factoren zijn mogelijk van belang maar verschillen in diverse populaties.¹⁰

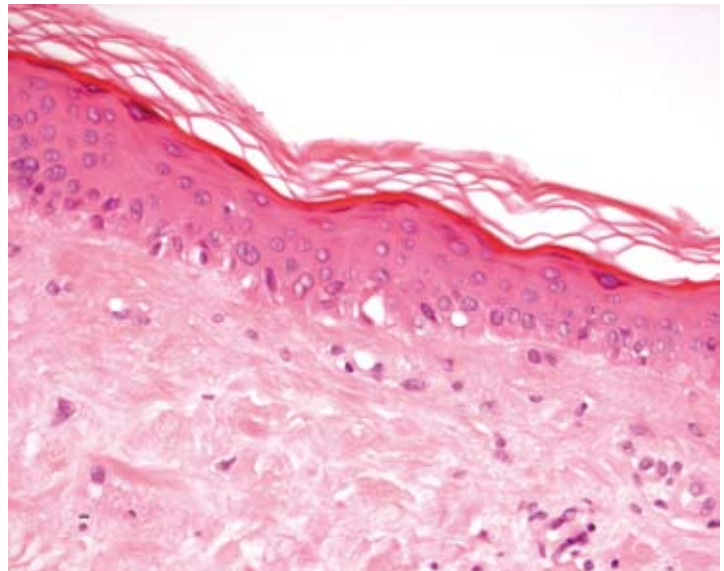
PATHOGENESE

Er wordt verondersteld dat IIM immuungemedieerde aandoeningen zijn, uitgelokt door vooralsnog onbekende omgevingsfactoren bij individuen die hiervoor genetisch een bepaalde gevoeligheid hebben. De associatie van IIM met andere systemische auto-immuunziekten en de vaak aanwezige autoantilichamen steunen een immunologische pathogenese. De rol van het immuunsysteem wordt ook weerspiegeld in de histologische bevindingen in biopsieën van aangedane spieren. Bij DM zijn er aanwijzingen voor humorale immunemechanismen en vasculopathie terwijl bij definitieve PM en sIBM een grotere rol is weggelegd voor de cellulaire immuunactiviteit. Bij sIBM zijn de vacuolen, amyloiddeposities en tubelofilamenteuze inclusies in spiervezels mogelijk een secundair degeneratief verschijnsel.

Er zijn aanwijzingen voor immuuncomplex gemedieerde vaatschade met complementactivatie in de spieren van DM. In de vroege fase van DM is er in de endomysiale capillairen en arteriolen afzetting van de terminale factoren (C5b-9) van de geactiveerde complementcascade, het zogenaamde membrane-attack complex. Dit gaat vaak vooraf aan de cellulaire infiltraties. De vaatwanden van capillairen en arteriolen kunnen endotheelzwellen, necrose en trombose tonen. Daarnaast is bij DM een afname van het aantal endomysiale capillairen aangetoond. Door trombose en verlies van endomysiale bloedvaten treedt er atrofie en fibrose op aan de randen van de spierfascikels (perifasciculaire atrofie).¹¹ Het vooral perivasculair/perimysiaal gelegen celinfiltraat bestaat bij DM vooral uit CD4⁺T-cellen met daarnaast B cellen en macrofagen (figuur 1). Bij sIBM en de weinig voorkomende klassieke PM is er een endomysiaal infiltraat dat voornamelijk bestaat uit CD8⁺T-lymfocyten en macrofagen en hebben niet-necrotische spiervezels MHC-I op hun oppervlak opgereguleerd. Dit beeld past goed bij een cellulaire cytotoxische immunopathogenese.¹² Histologisch onderzoek van huidafwijkingen bij DM toont atrofie van de epidermis met vacuolisatie van de basale keratinocyten, oedeem van de bovenste dermis, en een spaarzaam superficiael perivasculair infiltraat met T-lymfocyten (figuur 2). Het endotheel van capillairen kan gezwollen zijn en er kan trombose optreden.¹³ De lupus band test, met depositie van immuunglobulinen en complementfactoren langs de dermo-epidermale overgang, ontbreekt vaak bij DM maar is wel kenmerkend voor SLE en ook chronisch discoïde lupus erythematosus.¹⁴



Figuur 1. Rondkernig ontstekingsinfiltraat tussen en rond spiervezels met atrofie van de spiervezels in dermatomyositis, HE kleuring, vergroting 200 maal.



Figuur 2. Versmalling van de epidermis met vacuolaire veranderingen in de basale laag en een mild dermaal ontstekingsinfiltraat in dermatomyositis, HE kleuring, vergroting 200 maal.

KLINISCH BEELD

De karakteristieke huidverschijnselen van DM treden over het algemeen eerder op dan de spierafwijkingen.¹⁵ Er zijn geen duidelijke verschillen tussen de huidafwijkingen van klassieke DM en amyopatische DM.¹⁶

De karakteristieke huidverschijnselen van DM zijn¹⁷: Gottron papels: symmetrisch erythemateuze vlakke papels aan het dorsum van interfalangeale en metacarpofalangeale gewrichten van handen (figuur 3). Gottron teken: symmetrisch erythemateuze, soms atrofische maculae aan het dorsum van interfalangeale en metacarpofalangeale gewrichten, ellebogen, knieën en mediale malleolus (figuur 4). Heliotroop erytheem: rood-blauwe macula meestal op de bovenoogleden of periorbitale regio en soms gepaard gaande met oedeem (figuur 5).



Figuur 3. Gottron papels op het dorsum van interfalangeale en metacarpofalangeale gewrichten.



Figuur 4. Gottron teken met erythemateuze maculae op de knieën.



Figuur 5. Heliotroop erytheem.

Symmetrisch erytheem of poikilodermie op handen, strekzijde armen/benen, schouders, nek, coeur, gelaat, rug. Hieronder wordt ook wel het V-teken of shawl-teken genoemd, namelijk erythemateuze maculae over het bovenste deel van de romp.

Andere huidafwijkingen die regelmatig worden gezien bij DM zijn:

Periunguaal erytheem met fibrose van cuticula en afwisselend gedilateerde en afwezige capillairen



Figuur 6. Periunguale fibrose met gedilateerde en afwezige capillairen.

(figuur 6), pigmentatie, calcificatie van huid of spier (vooral in de juveniele vorm van DM), sclerodactylie, gezwollen handen, vingertop ulcera, livedo reticularis, Raynaud fenomeen, erythrodermie, urticaria, hypertrichosis, folliculaire hyperkeratosis, neusep-tumperforaties, panniculitis, acanthosis nigricans, bullae, alopecia, dermatitis van het behaarde hoofd met ernstige jeuk, lipoatrofie, 'monteurhanden' (gelijkend op tylotisch handeczeem)

Een huidbiopsie kan worden afgenomen voor histopathologisch onderzoek maar is in het geval van karakteristieke huidafwijkingen niet altijd noodzakelijk. Om huidafwijkingen van DM te onderscheiden van cutane lupus erythematosus is het zinvol om immunofluorescentie onderzoek te doen van een huidbiopsie om bandvormige immunocomplexdeposities aan te tonen die kenmerkend zijn voor lupus erythematosus.

In de CBO-richtlijn over de IIM wordt gesteld dat papels/teken van Gottron of heliotroop erytheem als enige huidmanifestaties niet voldoende is voor het stellen van de diagnose dermatitis van DM.¹⁷ De samenstellers van de richtlijn stellen voor om de diagnose dermatitis van DM te stellen bij de volgende combinaties van huidafwijkingen:

1. Gottron papel of teken samen met een heliotroop erytheem
2. Gottron papel of heliotroop erytheem samen met erytheem op strekzijde armen, handen, gelaat, coeur

De spierzwakte bij DM en PM begint in het algemeen sluipend met langzaam progressieve symmetrische, met name proximale spierzwakte, over een periode van weken tot maanden. Vooral bij bepaalde activiteiten valt de spierzwakte op zoals haren kammen, traplopen en opkomen uit een lage stoel. Spierpijn komt in minder dan de helft van de patiënten voor en is meestal mild.¹⁸ Sommige patiënten met DM hebben een meer acuut begin met een zich in enkele weken ontwikkelende spierpijn en -zwakte. Dit gaat regelmatig gepaard met koorts en moeheid. Bij sIBM is er vaak een heel langzaam begin en klachten bestaan vaak al tussen de 1 à 10 jaren. Het betreft vaker mannen dan vrouwen met klachten van zwakte van de bekkengordel en aan de distale spieren van de extremiteiten. Bij sIBM zijn de flexoren van pols en vingers veelal meer aangedaan dan de schoudermusculatuur. Hetzelfde geldt voor de extensoren van de knie en dorsoflexoren van de enkel ten opzichte van de heupflexoren. De spierzwakte bij sIBM is vaak asymmetrisch. Slikstoornissen als gevolg van spierzwakte in de farynx of oesophagus passen zowel bij sIBM, DM, als bij PM.¹⁹

DIAGNOSE

De CBO-richtlijn stelt dat indien er een spieraandoening is en een kenmerkende dermatitis die past bij DM zoals hierboven beschreven, de diagnose DM kan worden gesteld.¹⁷

Amyopatische DM bestaat uit de karakteristieke huidafwijkingen van DM en bijbehorende pathologisch afwijkingen maar zonder typische spieraandoening bij lichamelijk en aanvullend onderzoek. De spieraandoening kan soms nog jaren na het begin van de huidmanifestaties ontstaan, echter bij een kleine groep patiënten blijven de afwijkingen beperkt tot de huid.²⁰

Bij zowel DM als amyopatische DM is het aangewezen om verder onderzoek te doen naar een maligniteit, interstitiele longfibrose, inflammatoire bindweefselaandoeningen of cardiomyositis.^{17,20}

De debuutleeftijd van juveniele DM is zestien jaar of jonger en huidafwijkingen en spierzwakte staan op de voorgrond. Calcinosis van de huid of subcutis is in 30% of meer van de gevallen aanwezig. Er kan sprake zijn van een amyopatische vorm van juveniele DM echter meestal ontstaan enkele maanden na de huidverschijnselen ook spierproblemen.

Het overlap syndroom laat inflammatoire myopathie zien in het kader van sclerodermie, SLE, MCTD, ziekte van Sjogren of reumatoïde artritis.¹⁷ PM is vaker geassocieerd met inflammatoire bindweefselziekten zoals SLE.¹⁷

Het antisynthetasesyndroom wordt gekenmerkt door een snel ontstaan van ziekteverschijnselen zoals koorts, Raynaudfenomeen, 'monteurhanden', artritis en interstitiele longziekte. Het gaat gepaard met de aanwezigheid van antisynthetase-antilichamen, zoals anti-Jo-1.²¹

AANVULLEND ONDERZOEK

Biochemisch onderzoek

Bij patiënten met DM is het creatinekinase (CK) gehalte in serum vaak verhoogd (tot 50 maal de normaalwaarde), maar een normaal CK pleit niet tegen de diagnose DM. Bij sIBM is de hoogte van het CK meestal matig (tot vijfmaal de normaalwaarde) verhoogd. De overige serumenzymen zoals lactaatdehydrogenase, aldolase, alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaat-aminotransferase (ASAT) kunnen ook verhoogd zijn bij IIM.¹⁷ De BSE is slechts bij 50% van patiënten met DM verhoogd.¹⁹ In juveniele DM is de ASAT-bepaling het meest sensitief voor spierontsteking gevolgd door CK. Er bestaat wel een zekere correlatie tussen spierkracht en de stijging van spierenzymen maar er is geen rechtlijnig verband.¹⁷

Autoantilichamen

Serologisch onderzoek is niet geïndiceerd voor het stellen van de diagnose DM of PM, maar het bepalen van de aanwezigheid van autoantilichamen kan zinvol zijn omdat,

1. het een aanwijzing kan zijn voor een onderliggende bindweefselziekte (bv anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP of anti-Sm)
2. soms myositisspecifieke antilichamen kunnen worden gedetecteerd die mogelijk bijdragen aan prognose of kans op orgaanaantasting

Antisynthetase-antilichamen, zoals anti-Jo-1, zijn de meest voorkomende myositisspecifieke antilichamen en zijn geassocieerd met interstitiele longziekte, Raynaud fenomeen, artritis en monteurhanden en een matige respons op immunosuppressie. Antisignal recognition particle (SRP) wordt vooral in PM gezien en is geassocieerd met ernstige myopathie en een agressief ziektebeloop.²² Anti-Mi-2-antilichamen worden gezien in 7% van de blanke en 30% van de Centraal-Amerikaanse patiënten met DM en is geassocieerd met erythrodermie en poikilodermie van coeur en nekregio.¹⁰

Echter de bekende autoantilichamen zijn slechts in een klein deel van de patiënten aanwezig, en missen vaak een duidelijk voorspellende waarde.²³

Electromyografie en MRI

Electromyografisch (EMG) onderzoek is niet strikt noodzakelijk voor het stellen van de diagnose IIM. Het EMG kan wel bijdragen aan de differentiaal-diagnostische problemen, zoals het onderscheiden van amyotrofische laterale sclerose en sIBM of ter ondersteuning van de diagnose steroidmyopathie. Het EMG toont bij de meeste patiënten met IIM een myopatisch beeld dat wordt gekenmerkt door spontane spiervezelactiviteit en kortdurende laagvoltage spieractiepotentialen. Een normaal EMG-onderzoek, in een patiënt met DM en spierzwakte, komt in ongeveer 10% van de patiënten voor.¹⁹ In sommige centra wordt een EMG gebruikt als hulp om de plaats van de spierbiopsie te bepalen. Myositis is een niet-homogene aandoening van het spierweefsel. Om de kans op het missen van diag-

nostisch belangrijke afwijkingen zo klein mogelijk te maken is het gewenst om multipale naaldbiopsien of een open spierbiopsie met een conchotoom te verrichten. Het is erg belangrijk voor de diagnostiek van IIM (onder andere ook voor het stellen van de diagnose sIBM) dat ook materiaal voor vriescoupeonderzoek aan het laboratorium wordt aangeboden.²⁴ Een spierbiopsie dient bij voorkeur te worden afgenomen uit een aangedane, maar niet ernstig verzwakte en atrofische spier. In geval van twijfel kan beeldvorming middels T2-gewogen MRI-opname behulpzaam zijn bij het kiezen van een spier die tekenen van oedeem toont maar niet van vervetting.

CRITERIA VOOR ACTIVITEIT EN SCHADE

Myositisactiviteit kenmerkt zich door spierzwakte en ook door een progressieve CK-stijging in tenminste drie metingen met minimaal een tussenpoos van één week.¹⁷

Definitieve spierschade leidt tot spiervervetting of spierzwakte die langer dan zes maanden aanhoudt.¹⁷ De spierkracht wordt manueel getest en volgens de schaal van de Medical Research Council uitgedrukt in een 6-punten score¹⁷:

- 0 = geen enkele spieraanspanning
- 1 = wel waarneembare spieraanspanning, maar niet leidend tot beweging
- 2 = beweging in het vlak van de zwaartekracht
- 3 = beweging over het hele bewegingstraject, maar niet tegen weerstand
- 4 = beweging tegen weerstand
- 5 = normale kracht.

Er bestaan geen goede meetinstrumenten voor het bepalen van de ernst van de ontstekingsverschijnselen van de huid bij DM.²⁵ De Cutaneous Dermatomyositis Area and Severity Index (CDASI) meet de ziekteactiviteit aan de hand van erytheem, schilfering, excoriaties en ulceratie en de schade aan de huid door poikiloderma en calcinosis te scoren voor 15 anatomische lokaties.²⁵

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De differentiële diagnose van proximale spierzwakte is groot en omvat onder andere HIV-infectie, amyotrofische laterale sclerose, hypothyreoidie en geneesmiddeleninduceerde myopathie. Diverse geneesmiddelen kunnen spierschade veroorzaken zoals corticosteroiden, statines, antimalaria middelen, antipsychotica, colchicine, penicillamine, alcohol, cocaïne en antiretrovirale middelen. Ook bij myasthenia gravis komt spierzwakte voor maar daarbij is meestal de gezichtsmusculatuur ook aangedaan en zijn de spierenzymen binnen normale waarden.¹⁷

KANKER

Binnen de groep van IIM is vooral voor de adulte vorm van DM een duidelijke relatie met maligniteit aangetoond. Voor PM en sIBM zijn de literatuurgegevens niet consistent. Bij DM is het risico vooral verhoogd in de eerste drie jaar na het stellen van de

diagnose DM.²⁶ De gestandaardiseerde incidentieratio voor kanker bij DM bedraagt 4.3 (95% betrouwbaarheidsinterval: 2.3-8.1), zowel voor mannen als voor vrouwen.²⁷ De meest voorkomende geassocieerde kankers zijn maligniteiten gelokaliseerd in ovarium, long, pancreas, maag, colon, rectum, mammae, en het non-hodgkinlymfoom. Ook is er een toename van de mortaliteit van kanker bij patiënten met DM in vergelijking met de algemene bevolking met een relatief risico van 3.8 (95% betrouwbaarheidsinterval: 2.9-4.8).²⁸

Risicofactoren voor kanker bij IIM zijn:

1. capillaire vaatschade bij spierbiopsie²⁹
2. DM met cutane necrose op de romp³⁰
3. cutane leukocytoclastische vasculitis³¹
4. hogere leeftijd bij het stellen van de diagnose van DM of PM³²

Er is geen relatie tussen de kans op kanker en de mate van spierzwakte, de duur van de myopathie of de hoogte van het CK.

De CBO-richtlijn adviseert screening op een eventueel onderliggende maligniteit door een gerichte anamnese en grondig algeheel lichamelijk onderzoek. Als aanvullend screenend onderzoek zijn naast bloedbeeld, BSE, CRP, nier- en leverfunctie, urinescreen, CA125, CA19-9, PSA, een CT-scan van de thorax en mammografie aangewezen. Afhankelijk van de bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek wordt dit uitgebreid met een CT/echo van abdomen en bekken of coloscopie. De anamnese en lichamelijk onderzoek worden jaarlijks herhaald in de eerste drie jaar en er moet een verhoogde waakzaamheid blijven bestaan gedurende de volgende twee jaar.¹⁷

THERAPIE

Het doel van het therapieplan is om de spierkracht zodanig te herstellen dat dagelijkse activiteiten weer kunnen worden uitgevoerd en tevens het verlichten van de extramusculaire klachten. Er bestaat wel een zekere correlatie tussen spierkracht en de stijging van spierenzymen maar het richtpunt van de therapie moet de spierkracht zijn en niet de hoogte van spierenzymen in het serum.¹⁷

De initiële medicamenteuze therapie bestaat uit oraal prednisolon (1-1.5 mg/kg lichaamsgewicht) gedurende vier tot zes weken. Indien dan een goede klinische reactie is opgetreden, kan men heel voorzichtig, op geleide van het klinisch beeld, de dosering verminderen en wellicht over een periode van één jaar afbouwen. De meeste patiënten zijn na zes maanden behandeling uitgekomen op een dagelijkse dosering tussen 10 en 15 mg prednisolon. In crisissituaties, zoals bij aanwezigheid van ernstige slikproblemen, kan methylprednisolon pulstherapie worden ingezet (bijvoorbeeld drie dagen achtereens 1000 mg intraveneus) voorafgaand aan de orale behandeling met corticosteroiden. Azathioprine tot 2 mg/kg of methotrexaat (MTX)

7,5-30 mg/week worden vaak aan de prednisolontherapie toegevoegd, hetzij vanaf het begin van de behandeling of indien na circa vier weken behandeling met hoge doses prednisolon blijkt dat nog geen verbetering is opgetreden. Voor de patiënt die onvoldoende respons heeft op de initiële behandeling dient de diagnose te worden heroverwogen en met name (opnieuw) aan sIBM te worden gedacht. Er zijn vele alternatieve vormen van immuunsuppressie cq immuunmodulatie mogelijk bij PM- en DM-patiënten met onvoldoende of slechts tijdelijke respons of met veel bijwerkingen op voornoemde therapie. Patiënten zijn behandeld met cyclosporine, cyclofosfamide, hoge doses iv immuunglobuline, tacrolimus, mycofenolaat mofetil. Recente casuïstische mededelingen of kleine series suggereren dat tegen de B-cel gerichte therapie (middels het tegen CD20 gerichte monoklonaal rituximab) enig effect kan sorteren.³³

Voor de huidverschijnselen wordt zonprotectie geadviseerd met leefregels, kleding en zonnecrèmes. Daarnaast is het zinvol om hydroxychloroquine 200 mg tweemaal daags te geven. Een therapieresistente huiduitslag kan worden behandeld met topicaal tacrolimus en eventueel met mycofenolaat mofetil. De therapie van juveniele DM bestaat uit prednisolon 1-2 mg/kg in drie doses verdeeld gedurende 4-6 weken en bij onvoldoende resultaat MTX 1 mg/kg/week toevoegen.

Snelle en effectieve immunosuppressie kan mogelijk calcinosis in de huid en spier voorkomen. Lichte tot matige spieractiviteit leidt tot een positief effect op spierfunctie of kracht. Dus een actieve levensstijl is aan te raden. Indien spierpijn optreedt tijdens of na een activiteit dan kalmer aandoen. Juveniele DM kent een lage mortaliteit en de functionele uitkomst wordt vooral bepaald door de calcinosis van de huid, subcutis en spieren.

sIBM reageert niet op immuunsuppressieve medicatie. De aandiening verloopt meestal langzaam progressief en gaat gepaard met ernstige functionele beperkingen.

STEROÏDMYOPATHIE OF MYOSITIS?

Patiënten met DM of PM worden vaak behandeld met corticosteroiden om de spierontsteking te verminderen. Echter een van de mogelijke bijwerkingen is de steroïdmyopathie. Door de katabole effecten van de corticosteroiden kan er spierzwakte optreden van vooral de proximale spiergroepen. Bij steroïdmyopathie is er geen CK stijging en geen spontane spieractiviteit in het EMG. Door de corticosteroiden te verlagen of te staken neemt de spierzwakte door de steroïdmyopathie weer af. Indien er nog myositisactiviteit is door DM of PM moeten corticosteroiden worden vervangen door azathioprine of methotrexaat (MTX).

CONCLUSIE

DM en PM behoren tot de groep van de IIM en de pathogenese van deze aandoeningen is nog niet

opgehelderd. Er bestaat derhalve nog steeds discussie over de precieze criteria die moeten worden gebruikt om deze ziekten te classificeren. Voor DM bestaan er redelijk duidelijke criteria voor het stellen van de diagnose en aanvullend onderzoek. De kans op eventueel onderliggende maligniteiten is duidelijk verhoogd evenals de mortaliteit van deze kankers. De therapie van de myopathie is gericht op het herstel van de spierkracht en verlichting van onder andere de huidsymptomen. sIBM reageert niet op immuunsuppressieve behandeling. Er zijn vrijwel geen gecontroleerde studies van therapeutische interventies verricht bij IIM. Wellicht dat meer inzicht in de pathogenese van de IIM kan helpen om de therapieadviezen in de toekomst te verbeteren.

Dank aan mevr. dr. M. Canninga-van Dijk, patholoog, UMC Utrecht voor het beschikbaar stellen van de afbeeldingen van de histologische afwijkingen.

LITERATUUR

1. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
3. van der Meulen MF, Hoogendijk JE, Moons KG, Veldman H, Badrising UA, Wokke JH. Rimmed vacuoles and the added value of SMI-31 staining in diagnosing sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord* 2001;11:447-51.
4. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-21.
5. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-49.
6. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:337-45.
7. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA, Jr. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol* 1990;17:1329-34.
8. Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chng HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis* 1993;52:857-61.
9. Hengstman GJ, van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, van Engelen BG. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis* 2000;59:141-2.
10. Shamim EA, Rider LG, Pandey JP et al. Differences

- in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1885-93.
11. Greenberg SA. Proposed immunologic models of the inflammatory myopathies and potential therapeutic implications. *Neurology* 2007;69:2008-19.
 12. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Invest* 1996;97: 2905-10.
 13. Crowson AN, Magro CM. The role of microvascular injury in the pathogenesis of cutaneous lesions of dermatomyositis. *Hum Pathol* 1996;27:15-9.
 14. Magro CM, Crowson AN. The immunofluorescent profile of dermatomyositis: a comparative study with lupus erythematosus. *J Cutan Pathol* 1997;24:543-52.
 15. Rockerbie NR, Woo TY, Callen JP, Giustina T. Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:629-32.
 16. Caproni M, Cardinali C, Parodi A et al. Amyopathic dermatomyositis: a review by the Italian Group of Immunodermatology. *Arch Dermatol*. 2002;138:23-7.
 17. Hoogendijk JE, Bijlsma JW, van Engelen BG et al. [The practice guideline 'Dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion body myositis']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2104-11.
 18. Tanimoto K, Nakano K, Kano S et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995;22:668-74.
 19. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:255-86.
 20. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:597-613.
 21. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1005-8.
 22. Hengstman GJ, Brouwer R, Egherts WT et al. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol* 2002;249:69-75.
 23. Klein RQ, Teal V, Taylor L, Troxel AB, Werth VP. Number, characteristics, and classification of patients with dermatomyositis seen by dermatology and rheumatology departments at a large tertiary medical center. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:937-43.
 24. Dorph C, Nennesmo I, Lundberg IE. Percutaneous conchotome muscle biopsy. A useful diagnostic and assessment tool. *J Rheumatol* 2002;28:1591-99.
 25. Klein RQ, Bangert CA, Costner M et al. Comparison of the reliability and validity of outcome instruments for cutaneous dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2008;159:887-94.
 26. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
 27. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001;134:1087-95.
 28. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363-7.
 29. Urbano-Marquez A, Casademont J, Grau JM. Polymyositis/dermatomyositis: the current position. *Ann Rheum Dis* 1991;50:191-5.
 30. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol* 1990;126:633-7.
 31. Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001;202:123-6.
 32. Marie I, Hatron PY, Levesque H et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:139-47.
 33. Sultan SM, Ng KP, Edwards JC, Isenberg DA, Cambridge G. Clinical outcome following B cell depletion therapy in eight patients with refractory idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:887-93.

SAMENVATTING

Dermatomyositis (DM) en polymyositis (PM) behoren tot de groep van de idiopathische inflammatoire myopathiën (IIM) en de pathogenese van deze aandoeningen is nog niet opgehelderd. Bij DM zijn er aanwijzingen voor humorale immuunmechanismen en vasculopathie terwijl bij PM en sporadisch inclusion-body myositis een grotere rol is weggelegd voor de cellulaire immuunactiviteit. Voor DM bestaan er redelijk duidelijke criteria voor het stellen van de diagnose en aanvullend onderzoek. De kans op eventueel onderliggende maligniteiten is duidelijk verhoogd evenals de mortaliteit van deze kankers. De therapie van de myopathie is gericht op het herstel van de spierkracht en verlichting van onder andere de huidsymptomen. Er zijn vrijwel geen gecontroleerde studies van therapeutische interventies verricht bij IIM. Wellicht dat meer inzicht in de pathogenese IIM kan helpen om de therapieadviezen in de toekomst te verbeteren.

SUMMARY

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) are part of the idiopathic inflammatory myopa-

thias (IIM). The pathogenesis of these diseases has not been fully elucidated. Humoral immune mechanisms and immune complex mediated vasculopathy and complement activation are thought to play a role in DM. In PM and sporadic inclusion-body myositis the cellular immune system seems to play a more important role. DM is diagnosed according to certain criteria that have been formulated. There is an increased risk of underlying malignancies as well as an increase in mortality from those malignant diseases. The therapy of inflammatory myopathy is aimed at improving muscle power and alleviation of other complaints such as skin lesions. There are no controlled studies concerning treatment regimen in IIM. A better understanding of the pathogenesis of these idiopathic inflammatory myopathies may eventually lead to better therapy advice for these diseases.

TREFWOORDEN

dermatomyositis, polymyositis, diagnose, therapie

BELANGENVERSTRENGELING

Geen conflicts of interest gemeld.

Iatrogene dermatosen

S.H. Kardaun

*Correspondentieadres:
Dermatologische kliniek, Universitair Medisch Centrum
Groningen.
Postbus 30001, 9700 RB Groningen
E-mail: Kardaun@huidarts.info*

Geneesmiddelen vormen een belangrijk onderdeel van ons therapeutisch arsenaal en zijn doorgaans nuttig, kosteneffectief en veilig. In de meeste westerse landen bestaat ca 6-10% van het gezondheidsbudget uit medicatie, leidt 70% - 90% van de bezoeken aan de huisarts tot een recept, en vormt polyfarmacie, zeker bij opgenomen patiënten, geen uitzondering.¹

De keerzijde van het geneesmiddelengebruik, het ontstaan van bijwerkingen, kan leiden tot aanzienlijke morbiditeit en zelfs mortaliteit. Bijwerkingen kunnen bovendien resulteren in overbodige diagnostiek, therapie en verhoging van de kosten van de zorg. Uit een recent groot Nederlands onderzoek naar geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames, de HARM studie, bleek dat 2,4 % van ziekenhuisopnames samenhangt met geneesmiddelengebruik, die in ca. de helft te voorkomen waren geweest.²

Per 1 juli 2008 is een meldplicht van ernstige bijwerkingen opgenomen in de Geneesmiddelenwet, waarbij als ernstig worden aangemerkt bijwerkingen die aanleiding hebben gegeven tot ziekenhuisopname of verlenging hiervan, aangeboren afwijkingen, arbeidsongeschiktheid of invaliditeit, een levensbedreigende situatie of overlijden.

Geneesmiddelenreacties op de huid komen van alle bijwerkingen het meest frequent voor. Soms gaan deze vooraf aan of gepaard met andere (systemische) manifestaties van een geneesmiddelenreactie, zodat de dermatoloog een bijzondere taak heeft bij het herkennen van geneesmiddelenreacties.

Bijwerkingen zijn op meerdere manieren in te delen, de tegenwoordig veel gehanteerde indeling is die van de WHO, waarbij de twee voornaamste de type A en B bijwerkingen zijn. Het type A komt veel voor en berust op een (versterkte) vorm van de farmacologische werking van het middel. Het type B daarentegen is relatief zeldzaam, abrupt, onvoorspelbaar, patiënt gebonden en soms bizar en bovendien niet altijd ongevaarlijk. Door de lagere frequentie van de type B reacties, komen deze meestal pas na grootschalig gebruik (in de postmarketing fase) aan het licht.

Het is van belang deze twee typen van elkaar te onderscheiden omdat bij type A aanpassing van de dosis soms al tot afdoende verbetering van de bijwerkingen leidt, terwijl bij type B in het algemeen met het middel gestopt moet worden. Bovendien kan bij een type A bijwerking adequate interventie van de opgetreden nevenwerking resulteren in continueren van voor patiënt essentiële medicatie.

Cutane geneesmiddelenreacties kunnen zeer uiteenlopende beelden geven van zeer mild tot zeer ernstig of zelfs fataal. Sommige geneesmiddelen zijn sterk gecorreleerd met specifieke morfologische patronen, terwijl andere middelen zoals anti-epileptica een grote variëteit aan beelden teweeg kunnen brengen.³ Een eenduidige pathogenese van de zeer uiteenlopende geneesmiddelenbijwerkingen bestaat niet. Achtergrond en mechanisme van bijwerkingen kunnen per opgeroepen beeld of veroorzakend middel sterk verschillen. De pathogenese is vaak multifactorieel bepaald en bovendien kunnen ook nog genetische (MHC, metabolisme) of verworven patiëntgebonden (sekse, comorbiditeit) factoren een rol spelen. Dit geeft tevens de beperking ten aanzien van diagnostische testen aan.

Helaas is het onderkennen van geneesmiddelenreacties niet altijd makkelijk, zeker wanneer zij bekende idiopathische ziektebeelden nabootsten, pre-existente aandoeningen verergeren of wanneer de reactie nog niet eerder beschreven werd. De belangrijkste hulpmiddelen bij de herkenning zijn, naast een uitgebreide (geneesmiddelen)anamnese en lichamelijk onderzoek, het bestaan van een logische tijdsrelatie en vervolgens het verdwijnen van de reactie na het staken van het middel, eventueel gecombineerd met het opnieuw opvlammen bij een hernieuwde gift.

Het off-labelgebruik van of de inzet voor nieuwe indicaties van bestaande middelen, kan aanleiding geven tot het niet of soms pas laat herkennen van bijwerkingen. Recent geïntroduceerde middelen, zoals de in de oncologie toegepaste 'targeted therapies', veroorzaken vaak cutane bijwerkingen, die overigens eerder toxisch dan allergisch zijn. Kennis betreffende deze nieuwe selectief werkende therapieën is van belang omdat deze vaak krachtige middelen momenteel een grote vlucht nemen. Naast de traditionele immuunsuppressiva worden biologisch immuunmodulerende middelen ook in toenemende mate door de dermatoloog zelf aangewend, veelvuldig ook off-label, waardoor deze ook vaak als eerste met de bijwerking zal worden geconfronteerd.

De primaire reactie bij herkenning van een geneesmiddelenbijwerking zal zijn het staken van het middel. De afweging tussen de beoogde therapeutische werking van het middel en de aard van de bijwerking wordt in de dagelijkse praktijk echter steeds belangrijker. Zo wordt bij de vermoedelijk type B reacties, aanvankelijk vooral bij het type I 'immediate' type, steeds vaker succesvolle tolerantie-inductie gerapporteerd en kan bij de zeer frequent optredende toxische cutane bijwerkingen van de nieuwe 'targeted therapies', waarbij gelijkwaardige therapeutische alternatieven vaak ontbreken, (tijdelijke) dosisaanpassing en dermatologische interventie soms uitkomst bieden. Kennis, snelle herkenning en adequaat management van deze huidbijwerkingen, behoren tot de nieuwe uitdagingen van de alledaagse praktijk van de dermatoloog.

LITERATUUR

1. Mann RD. *The role of therapeutic agents in modern medicine*. In: *Drug benefits and risks*, 2e ed. Eds van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, 2008, Amsterdam.
2. *Frequency of and Risk Factors for Preventable Medication-Related Hospital Admissions in the Netherlands*. *Arch Intern Med* 2008;168:1890-6.
3. Kardaun SH. *Bijwerkingen van geneesmiddelen op de huid*. In: *Het allergie formularium, een praktische leidraad*, 4e ed. Eds Van Wijk RG, Vaessen MHJ. Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 2008.

Paraneoplastic dermatoses

B.H. Thiers

*Professor and Chairman, Department of Dermatology & Dermatologic Surgery, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina USA
Editor, Journal of the American Academy of Dermatology*

*Contact information:
Bruce H. Thiers, MD, Department of Dermatology and Dermatologic Surgery
Medical University of SC; MSC 578
135 Rutledge Avenue; 11th Floor
Charleston, SC 29425-5780
Phone: 1-843-792-9784, Fax: 1-843-792-9804
E-mail: thiersb@musc.edu*

INTRODUCTION

The skin is the body's window to the world. By examining the skin the astute clinician can detect signs of many internal diseases, including neoplasia. Many tumors that affect internal organs are associated with cutaneous manifestations, which may be the presenting signs and symptoms of the underlying malignancy.¹

Involvement of the skin by internal tumors may occur either directly or indirectly. Direct involvement is defined as the presence of tumor cells in the skin, ie. tumor metastasis. Almost any internal cancer can metastasize to the skin. However, the emphasis here will be placed on indirect involvement of the skin by internal tumors, which can cause a variety of characteristic inflammatory, proliferative, metabolic, and neoplastic changes even in the absence of infiltrating tumor cells. These changes are often collectively

referred to as paraneoplastic dermatoses. In the strictest sense, this term describes those disorders in which there is a direct and often parallel course of the dermatosis with an underlying malignancy. Although many of these conditions do not always manifest such a correlation, they serve as important markers of a potential associated neoplastic processes. This diverse group of disorders includes inherited syndromes associated with skin manifestations and an increased incidence of systemic neoplasia, cutaneous changes resulting from hormone secretion by tumors, and a wide spectrum of proliferative and inflammatory disorders that occur in patients with internal malignancy.

INHERITED SYNDROMES

Many familial cancer syndromes include prominent dermatologic features. Often, the potential for internal malignancy is first suspected when the skin disease is recognized. The skin changes and associated malignancies are shown in table 1.

HORMONE-SECRETING TUMORS

Neoplastic proliferation of cells that can secrete a variety of biologically active amines and polypeptide hormones may result in characteristic symptom complexes that are associated with specific cutaneous changes. These conditions, which have been referred to as ectopic humoral syndromes, are listed in table 2.

PROLIFERATIVE AND INFLAMMATORY DERMATOSES

Many of these conditions are nonspecific and have been reported both in association with and in the absence of underlying malignancy. Thus, a diagno-

Syndrome	Malignancy
Cowden syndrome	Breast, thyroid
Gardner syndrome	GI (colon)
Peutz-Jeghers syndrome	Breast, gynecologic, GI (rare)
Muir-Torre syndrome	GI (colon)
Howel-Evans syndrome	GI (esophagus)
Birt-Hogg-Dubé syndrome	Kidney
Hereditary leiomyomatosis/renal cell cancer syndrome	Kidney
Melanoma/pancreatic cancer syndrome	Pancreas
Multiple mucosal neuromas syndrome	Thyroid, adrenal (pheochromocytoma)
Neurofibromatosis type 1	Schwann cell, neurofibrosarcoma, GI (stromal), adrenal (pheochromocytoma), breast
Inherited immunodeficiency syndromes	Lymphoproliferative

Table 1. Inherited Syndromes Associated With Internal Malignancy.



Een verademing voor de droge, rode en jeukende huid.

Eucerin heeft samen met vooraanstaande dermatologen producten ontwikkeld speciaal voor baby's, kinderen en volwassenen met een droge en rode huid, zoals bij atopisch eczeem. **Eucerin Droge Huid Omega** met een zeer milde formule op basis van natuurlijke Omega-6 vetzuren en zoethoutwortelextract voedt de huid intensief, herstelt de huidbarrière en heeft een langdurige, kalmerende werking. Het is parfumvrij en helpt roodheid, jeuk en irritatie te verlichten*. Verkrijgbaar in een lotion, bodycrème, gezichtscreme en bad & doucheolie. Uw huid wordt weer zacht en voelbaar gladder.

ALLEEN VERKRIJGBAAR IN DE APOTHEEK
KIJK OP WWW.EUCERIN.NL

Eucerin[®]

DERMATOLOGISCHE HUIDVERZORGING

* Vastgesteld en klinisch bewezen in een onderzoek met baby's, jonge kinderen en volwassen met symptomen van atopisch eczeem en droge huid.

Hormone-Secreting Tumor	Malignancy
Ectopic ACTH syndrome	Lung (small cell)
Carcinoid syndrome	GI, lung
Multiple endocrine neoplasia syndrome	Thyroid, adrenal (pheochromocytoma)
Glucagonoma syndrome	Pancreas (alpha cell)

Table 2. Hormone-Secreting Tumors Associated With Internal Malignancy.

Dermatosis	Malignancy
Acquired hypertrichosis lanuginosa	GI, lung
Acanthosis nigricans	GI (stomach)
Sign of Leser-Trelat	GI
Tripe palms	GI
Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica)	Upper respiratory, upper GI
Primary systemic amyloidosis	Myeloma
Scleromyxedema (lichen myxedematosus)	Monoclonal gammopathy, myeloma
Sweet's syndrome	Lymphoproliferative
Pyoderma gangrenosum	Lymphoproliferative
Blistering disorders	Thymoma [P], lymphoproliferative [PNP, EBA], adenocarcinoma [AECp], GI (lymphoma) [DH]
Dermatomyositis	Ovary, breast, prostate
Clubbing and related conditions	Lung
Cutaneous leukocytoclastic vasculitis	Lymphoproliferative
Coagulopathies	Lymphoproliferative
Figurate erythemas	Varies with age
Extramammary Paget's disease	GI (lower), GU (lower)
Infectious disorders	Lymphoproliferative
Pruritus, ichthyosis, and exfoliative dermatitis	Lymphoproliferative
Pigmentary disorders	Lung [small cell carcinoma] (hyperpigmentation), melanoma (hyperpigmentation, depigmentation)
Miscellaneous skin, hair, and nail disorders	GI

Table 3. Proliferative and Inflammatory Dermatoses Associated With Internal Malignancy. Note: Only most common associations are shown. Most skin signs listed above can be associated with multiple malignancies.

sis of any of these conditions mandates a complete physical examination, although often no tumor will be found. Malignancy is generally only one of a number of possible provoking factors. The conditions and their reported associated internal malignancies are listed in table 3.

CONCLUSION

A complete skin assessment should be part of every physical examination as it may provide useful information regarding the patient's overall health. The skin examination may reveal signs of a predisposition to malignancy and can yield valuable early clues suggesting an underlying neoplastic process. While the molecular basis of the association between skin changes and internal cancer may be unclear, recognition of these cutaneous signs and symptoms should lead the clinician to initiate appropriate diagnostic measures. A multidisciplinary approach involving the dermatologist, oncologist, radiologist, geneticist, and other specialists will assure optimal

patient care and, when indicated, the necessary counseling and screening to encourage the prompt implementation of preventive measures.

REFERENCE

1. Thiers BH, Sahn R, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* (in press).

Abbreviations:

ACTH = adrenocorticotropic hormone
 AECp = anti-epiligrin cicatricial pemphigoid
 DH = dermatitis herpetiformis
 EBA = epidermolysis bullosa acquisita
 GI = gastrointestinal
 GU = genitourinary
 P = pemphigus
 PNP = paraneoplastic pemphigus

Huidafwijkingen bij sarcoïdose

J. Toonstra

Afdeling Dermatologie, UMC Utrecht
Meander Medisch Centrum Baarn, Amersfoort

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

INLEIDING

Sarcoïdose is een idiopathisch granulomateus ontstekingsproces waarbij diverse organen betrokken kunnen zijn. In ongeveer 20-35% van de gevallen is de huid betrokken in het proces en soms zijn de huidafwijkingen de eerste en ook wel de enige manifestatie. De mate van huidbetrokkenheid correleert niet met de systemische uitbreiding. De vroegste beschrijving van sarcoïdose van de huid is waarschijnlijk van Besnier in 1889, die een associatie legde tussen de blauwrode verkleuring van het gelaat en neus en zwellingen van de vingers.¹ Hij gebruikte de term *lupus pernio* als variant van *lupus vulgaris*. In 1889 gebruikte Boeck de term 'multiple benign sarkoid of the skin' omdat de laesies op sarcomen leken maar een goedaardig beloop hadden.² De huidafwijkingen bij sarcoïdose kunnen worden verdeeld in specifieke en niet-specifieke afwijkingen. Specifieke huidlaesies laten een granulomateuze ontsteking zien, niet-specifieke daarentegen niet. Een bekend voorbeeld van de laatste categorie is erythema nodosum.



Figuur 1. Micronodulaire sarcoïdose in het gelaat.

SPECIFIEKE HUIDAFWIJKINGEN BIJ SARCOÏDOSE

Deze kunnen zeer divers zijn variërend van maculae, papels, noduli en plaques tot atrofische laesies en schilfering.³ De meest voorkomende vorm is de papuleuze vorm (figuur 1). Deze bestaat uit 2-5 mm grote bruinrode of geelbruine papels. Met behulp van diascopie kan men de 'apple-jelly' kleur waarnemen als teken van een granulomateuze ontsteking (figuur 2A en 2B). De lokalisatie is nogal eens in het gelaat, niet zelden rond de ogen of neus. De papuleuze vorm kan uitgroeien tot een nodus of een annulaire laesie. Deze variant gaat meestal gepaard met minder ernstige systemische symptomen zoals hiluskliervergroting. Kleine nodulaire laesies zijn meestal solitair of gering in aantal. Deze komen met name voor op het proximale deel van de extremiteiten, de romp en in het gelaat. Spontane resolutie volgt meestal na enkele jaren. Meer plaquevormige laesies komen vooral voor op de strekzijde van de extremiteiten maar ook op de schouders en nates en bovenbenen (figuur 3). Op de benen kunnen deze erg lijken op *necrobiosis lipoidica*. In het algemeen zijn deze laesies



Figuur 2A. Annulaire laesie op de wang.



Figuur 2B. Bij diascopie 'apple-jelly' kleur.



Figuur 3. Plaquevormige laesie op schouder.



Figuur 4. Lupus pernio.



Figuur 5. Turkey ear bij sarcoïdose.



Figuur 6. Sarcoïdose in 15 jaar oud litteken.

zeer persistent en genezen de afwijkingen met atrofische littekens.

De term lupus pernio wordt gebruikt voor veelal symmetrische blauwrode of donker livide gekleurde laesies rond de neus maar ook op de wangen, oren, vingers, handen en tenen (figuur 4). Deze vorm komt relatief vaak voor. In een Deense serie van 188 patiënten bij 22 hiervan⁴ en in een Brits onderzoek bij 35 van de 147 patiënten.⁵ Deze variant geeft zelden aanleiding tot ulceratie of mutilatie. Aangedane oorlellen kunnen sterk vergroot zijn ('turkey ears', figuur 5). Lupus pernio kan samengaan met plaques

en subcutane nodi. De neus kan betrokken zijn in het proces met zwelling en ulceratie en korstvorming in het vestibulum waardoor ademhalingsproblemen kunnen ontstaan. Lupus pernio gaat nogal eens samen met andere chronische vormen van sarcoïdose zoals van de longen, botcysten, aantasting van zweetklieren of nieren. Lupus pernio is nogal persistent, laesies van meer dan 2 jaar oud hebben zelden de neiging tot spontane resolutie. Van klinisch diagnostisch belang is het feit dat sarcoïdose in oude littekens kan optreden (figuur 6) maar ook in tatoeages of plekken met vreemd lichaamsmateriaal. Dit kan het enige teken van de ziekte zijn en wordt wel beschouwd als een soort Koebnerfenomeen. Het kan daardoor soms enige gelijkenis met keloid vertonen.

Subcutane sarcoïdose komt voor, hoewel niet frequent. Drukpijnlijke of pijnloze subcutane nodi van



Figuur 7. Sarcoïdose van het behaarde hoofd met alopecie.

gemiddeld 0,5 tot 2 cm zonder afwijkingen aan de overliggend epidermis komen voor op de extremiteiten.⁶ Het aantal kan variëren van 1 tot 100. Vaak is er sprake van systemische sarcoïdose (80%).

ATYPISCHE VARIANTEN VAN SARCOÏDOSE

Vele atypische uitingen van sarcoïdose zijn beschreven zoals alopecie (figuur 7), atrofie en ulceratie (vooral op de extremiteiten), erythrodermie, hypopigmentatie, ichthyosiforme schilfering (vooral onderste extremiteiten, figuur 8), lichenoïde varianten maar ook psoriasiforme laesies, prurigineuze varianten, hyperpigmentatie met name bij Afro-Caribbeans, oedeem van de onderbenen.^{7,8} Aantasting van de slijmvliezen komt voor met name in de neus bij lupus pernio maar ook in de mond op het wangslimvlies, palatum, tong en larynx.

Nagelaantasting komt zelden voor maar kan veelvormig zijn zoals: brokkelig, verdikt, longitudinale streping, putjes, atrofie en loslating, pterygium en bruine of rode verkleuring van het nagelbed. In de meeste gevallen gaan de nagelafwijkingen gepaard met botcysten van het onderliggende eindphalanx. Ulcererende laesies komen ook zelden voor, meestal bij jonge vrouwen en negroïden. Vooral pretibiaal als de novo laesies maar ook in noduli en zelden in atrofische gebieden.

Sarcoïdose bij kinderen jonger dan 6 jaar is buitengewoon zeldzaam. Het zijn vaker kinderen in de leeftijd van 9 tot 15 jaar. Specifieke huidafwijkingen bij kinderen zijn ongewoon en kunnen hetzelfde spectrum laten zien als bij volwassenen behalve lupus pernio en erythema nodosum welke bij kinderen zeer zelden voorkomen. Maculo-papuleuze vormen komen het meeste voor (figuur 11).

Sarcoïdose kan zich ook presenteren als uveïtis of keratitis waarvoor soms langdurig systemische therapie nodig is.

NIET-SPECIFIEKE HUIDAFWIJINGEN BIJ SARCOÏDOSE

De belangrijkste vorm hiervan is het erythema nodosum met een prevalentie van ongeveer 17%. Erythema nodosum met bilaterale hiluskiervergroting



Figuur 8. Ichthyosiforme schilfering onderbeen.



Figuur 9. Op granuloma annulare lijkende laesies.

en artralgiën is niet zelden de eerste manifestatie van sarcoïdose. Deze combinatie staat bekend als het syndroom van Löfgren.

Andere niet-specifieke huidafwijkingen komen zel-



Figuur 10. Sarcoïdose op bovenbeen lijkend op interstitiële granulomateuze dermatitis.



Figuur 11. Kind met uitgebreide papuleuze sarcoïdose.

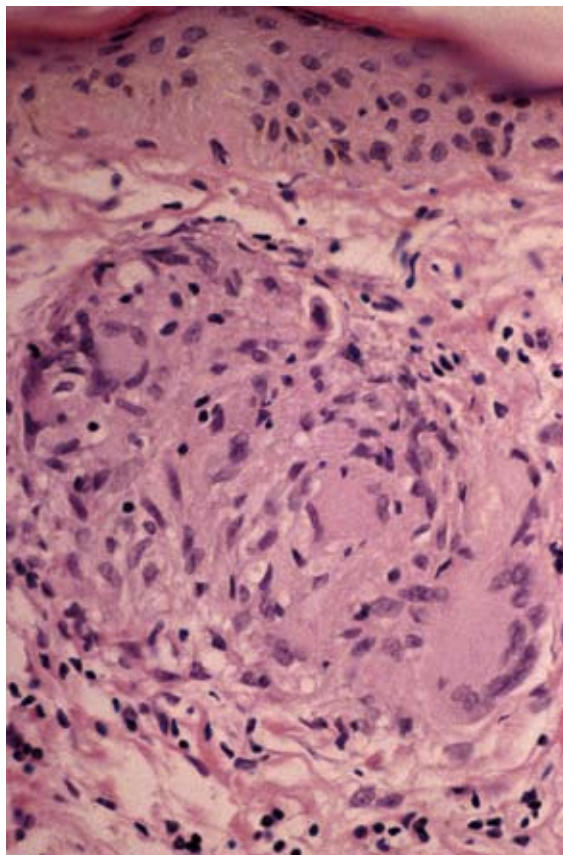
den voor zoals erythemateuze laesies lijkend op een viraal exantheem of op een geneesmiddelenreactie. Jeuk kan eveneens voorkomen leidend tot prurigonoduli. Erythrodermie en oedeem van de onderste extremiteiten is genoemd zowel als een specifieke als een niet-specifieke manifestatie.

HISTOPATHOLOGIE

Het histologisch beeld is vergelijkbaar in alle organen en tamelijk constant. Het belangrijkste kenmerk is het voorkomen van naakte granulomen met meerkernige reuscellen hoewel deze kunnen ontbreken (figuur 12). Lymfocytair bijmenging aan de rand van de granulomen kan variabel zijn. Er is geen verkazende necrose zoals bij tuberculose. Het ontstekingsinfiltraat reikt meestal dieper dermaal dan bij lupus vulgaris. De epidermis kan hyperkeratose laten zien of parakeratose en acanthose maar ook atrofie en ulceratie. Soms is er spongiose en af en toe lichenoïde aantasting. Dubbelbrekend materiaal komt niet zelden voor in de granulomen waardoor het kan lijken op een vreemdlichaamsreactie.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

In het gelaat is dit vooral rosacea, met name de tuberculoid-like vorm, en annular elastolytic giant cell granuloma. Elders op het lichaam dient men te differentiëren van granulomatous slack skin, granuloma annulare (figuur 9), interstitiële granulomateuze dermatitis (figuur 10), reuma noduli en necrobiosis lipoidica.



Figuur 12. Histologisch beeld van sarcoïdose met naakt granuloom in de dermis.

LITERATUUR

1. Besnier E. *Lupus pernio de la face: synovites fongueuses symétriques des extrémités supérieures*. *Ann Dermatol Syphil* 1889; 10: 333-6.
2. Boeck C. *Multiple benign sarkoid of the skin*. *J Cutan Genitourin Dis* 1899; 17: 543-50.
3. Marchell RM, Judson MA. *Chronic cutaneous lesions of sarcoidosis*. *Clin Dermatol* 2007; 25: 295-302.
4. Veien NK, Stahl D, Brodthagen H. *Cutaneous sarcoidosis in Caucasians*. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 534-40.
5. Spiteri MA, Matthey F, Gordon T et al. *Lupus pernio: a clinico-radiological study of 35 cases*. *Br J Dermatol* 1985; 112: 315-22.
6. Ahmed I, Harshad SR. *Subcutaneous sarcoidosis: Is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease?* *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 55-60.
7. Tchernev G. *Cutaneous sarcoidosis: the "great imitator". Etiopathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management*. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 375-82.
8. Fernandez-Faith E, McDonnell J. *Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis*. *Clin Dermatol* 2007; 25: 276-87.

SAMENVATTING

Sarcoïdose is een multisysteemziekte met specifieke huidafwijkingen in 20-35% van de gevallen. In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van het zeer gevarieerde klinische spectrum van huidafwijkingen. Ook niet-specifieke huidafwijkingen worden besproken. Hiervan is erythema nodosum het meest voorkomend.

SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystem disease with specific skin lesions in 20-35% of patients. A review is given of the wide variability of clinical manifestations. Also non-specific skin manifestations will be discussed. The most common non-specific lesion is erythema nodosum.

TREFWOORDEN

sarcoïdose huidafwijkingen

KEY WORDS

sarcoidosis skin manifestations

Sessie over de stelling: "SOA-zorg dient binnen de dermatologie te blijven"

Inleiding

A. Notowicz

*Correspondentieadres:
Wassenaarseweg 158, 2596 EB Den Haag
fam.notowicz@telfort.nl*

Tijdens de algemene vergadering van de Nederlandse Maatschappij van Geneeskunst op 7 juli 1896, in Den Haag gehouden, bood de dermatoloog Selhorst enkele dermatologen een diner aan en ontvouwde voor hen het plan om een vereniging op te richten voor huidartsen. Zo begint de Nederlandse Vereniging van Dermatologie haar bestaan. De oprichting was in 1896 als Nederlandse Vereniging van Dermatologen.

Sinds 1980 is de naam gewijzigd in Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Deze wijziging heeft plaatsgevonden op grond van een aantal argumenten. In de gehele ons omringende Westerse wereld, uitgezonderd het Verenigd Koninkrijk is het specialisme Dermatologie en Venereologie een vaststaand feit, in de naam verenigd. Dermatologie raakte al snel verbonden met de Venereologie, vooral via de huidverschijnselen die een aantal seksueel overdraagbare aandoeningen veroorzaken, waaronder syfilis in het eerste en het tweede stadium.

In de loop van de 18e, maar vooral de 19e en begin van de 20ste eeuw hebben veel dermatologen aandacht besteed aan syfilis. Met name ook de huidverschijnselen zijn toen zeer uitvoerig beschreven. Terwijl de dermatologie eind 19e eeuw officieel zijn entree maakte binnen de geneeskunde in Nederland, de hoogleraren naast de huidziekten ook de geslachtsziekten als vanzelfsprekend in hun leeropdracht hadden en de leerboeken ook in die tijd beide namen bezigden, werd hier geen extra woord aan vuil gemaakt. Het stond niet ter discussie, dermatologie en venereologie behoorden tot één vakgebied. Als eerste hoogleraar (in 1867 in Amsterdam) in de 'huid- en geslachtsziekten' werd benoemd Chanfleury van IJselstein. Toch duurde het tot 1980 tot de Nederlandse Vereniging van Dermatologen, want zo noemde de groep zich vanaf zijn oprichting eind 19e eeuw, besloot zijn naam te wijzigen in Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Deze wijziging vond plaats op voorstel van een aantal leden, onder wie Ernst Stolz.

Tot nu toe was er geen reden om dat te veranderen. Dat de perifeer dermatoloog weinig raakpunten

heeft met de venereologie mag geen argument zijn om venereologie uit het specialisme te schrappen. Nog steeds worden wij in den lande zowel door internisten, neurologen als infectieziekte-artsen gezien als kennisbron op het gebied van deze aandoeningen. Het aantal vragen dat bij de domeingroep SOA van de NVDV terecht komt van de zijde van de GGD'en en/of Centrum voor Infectieziektebestrijding geeft dat duidelijk aan.

Dat de overheid het in 2005 zinvol achtte de dermatoloog het primaat van venereologische zorg in Nederland te ontnemen wordt door sommigen betreurd. In elk geval dreigt de klinische diagnostiek van SOA op deze wijze te worden vergeten.

Het triagesysteem van de GGD Den Haag, overgenomen vanuit de GGD Amsterdam waar het om veel grotere aantallen patiënten gaat, ontmoedigt patiënten verregaand om klachten te uiten, uit angst of schaamte dat zij zich letterlijk bloot zouden moeten geven. In een niet-medische setting – ze praten eerst met de sociaal verpleegkundige, worden niet patiënt maar cliënt genoemd – is dit nu eenmaal zo. Patiënten zijn bang dat er meer zou moeten gebeuren dan een plasje of een bloedafname. Enige wijziging in klinische symptomatologie van welke SOA dan ook zal niet snel herkend worden met een nieuw systeem waarbij niet de dermatoloog het primaat heeft rond de venereologie. Te denken valt aan het Kaposi-sarcoom, zoals dat in de Verenigde Staten door klinici is ontdekt bij HIV-infecties. Zo ook de komst van het lymfogramuloma venereum met geheel andere symptomatologie dan de gewone chlamydia-infectie in het proctum. Dit is ontdekt door klinici, dermatovenereologen en enkele internisten.

In landen met een grote traditie op het gebied van venereologie, zoals de Verenigde Staten, zien we dat daar nog steeds 'dermatology' en 'STD' in één afdeling en in één adem genoemd worden. Dit geldt ook voor Europa, het Verre Oosten en Zuid-Amerika. Ook de EADV heeft in zijn opleidingscurriculum het gezamenlijk specialisme en de opleiding Venereologie apart beschreven. Het laten vallen van het woord venereologie bij ons in Nederland zou kunnen inhouden dat Europese erkenning uitblijft van in Nederland opgeleide dermatologen en zij dus niet zonder meer naar een ander land binnen de Europese Unie zouden kunnen gaan.

Voor mijn gevoel zijn dit voldoende argumenten om niets te wijzigen in de naamgeving van ons specialisme.

Dermatovenereologie: 'noblesse oblige'

P.C.M. van de Kerkhof

Afdeling dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Prof.dr. P.C.M. van de Kerkhof

Afdeling dermatologie, UMC St Radboud

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

E-mail: P.vandeKerkhof@derma.umcn.nl

HISTORIE

Tot voor enige decennia was het voor de patiënt en de verwijzer duidelijk dat men met een geslachtsziekte terecht kon bij de dermatovenereoloog. Deze specialist had kennis van zaken en binnen deze specialistengroep kwamen ook innovaties in diagnostiek en behandeling tot stand. Historisch was de venereologie een integraal onderdeel van de discipline, hetgeen zowel in de belletrische als in leerboeken tot uiting komt.^{1,2} Gedurende de laatste decennia heeft de SOA-zorg in Nederland belangrijke ontwikkelingen doorgemaakt, mede ten gevolge van de HIV-epidemie en het veel voorkomen van SOA bij MSM ("men, who have sex with men"). Daardoor was er behoefte aan verdere integratie van preventieve en curatieve zorg en wijziging in de financiering. Het ministerie van VWS heeft dan ook een reorganisatie van de SOA-zorg in Nederland geïnitieerd, die startte op 1 januari 2006. Die reorganisatie houdt in, dat regionale GGD's de verantwoordelijkheid hebben voor de organisatie van de regionale SOA-zorg (met bijbehorend budget, door de regionale GGD beheerd) en in dat kader de (onderbetaalde) dermatoloog en de medisch microbioloog inhuren voor de curatieve zorg. Er werden acht SOA-centra verspreid over het land aangewezen (Amsterdam, Den Haag, Rotterdam, Utrecht, Groningen, Nijmegen, Maastricht, Tilburg), waarbij de bedoeling was dat binnen elk centrum een GGD-coördinator zou samenwerken met een dermatoloogcoördinator en afspraken zou maken met een laboratorium aangaande de medisch microbiologische diagnostiek (budget!). De dermatoloogcoördinator zou dan bij voorkeur het hoofd van de SOA-polikliniek van de polikliniek dermatologie van het regionaal universitair medisch centrum zijn of daaraan gelieerd (Amsterdam) of de coördinator van de regionale non-universitaire dermatologische SOA-polikliniek (Den Haag, Tilburg). Daarnaast werden op vele locaties SOA-sprekuren bij perifere

dermatologen tot satelliet-SOA-centrum benoemd, die samenwerken met de acht SOA-centra. Overal zou volgens een door de dermatoloog geaccordeerd protocol gewerkt worden. Omdat de meeste patiënten in principe gratis en anoniem geholpen worden (verwijzing door de huisarts is niet frequent) hebben die SOA-centra een eerstelijnsfunctie, met kwaliteitsbewaking door de tweedelijns-expert (dermatoloog en medisch microbioloog). Triage (asymptomatische versus symptomatische en/of high-risk patiënten) leidde op bepaalde locaties tot verdeling van de stroom patiënten: patiënten die zelf het materiaal voor diagnostiek aanleveren (spreekuur op de GGD) versus afname van materiaal door de arts, eventueel verpleegkundige (spreekuur bij de dermatoloog). Echter, de samenwerking van de GGD met de dermatoloog, is lang niet overal zoals die zou moeten zijn, wat onder andere heeft geleid tot implementatie van curatieve SOA-zorg door GGD-diensten zonder goed voorafgaand overleg over de organisatie en het te volgen protocol. Hierbij krijgt de dermatoloog wel eens het gevoel een consultant te zijn, die hulp mag gaan bieden als het echt complex wordt of in situaties waarbij evidente 'huidafwijkingen' zijn waar te nemen. Ook is bekend dat regelmatige SOA-zorg (hetgeen noodzakelijk is voor handhaving van de kwaliteit) slechts door een beperkt aantal dermatologen wordt verricht, zoals dat ook het geval is met sommige andere onderdelen van de dermatologie. De positie van de dermatovenereoloog in de SOA-zorg in Nederland is ter discussie.

Een model is de multidisciplinaire aanpak. Het team denken, waarbij een goede balans wordt gevonden tussen preventie, behandeling en innovatie. Op deze wijze wordt de expertise van verschillende disciplines maximaal aangewend voor de SOA-patiënt van nu en morgen.

In een aantal centra is inderdaad intensieve samenwerking gestructureerd tussen dermatologen en GGD'en. De SOA-polikliniek van de GGD te Amsterdam is een groot expertisecentrum, waar 'expert'-dermatologen en GGD-artsen samenwerken en waar internationaal erkend onderzoek plaats vindt in de venereologie door dermatologen: innovatieve dermatovenereologie dus. Ook een aantal andere centra kennen een intensieve samenwerking tussen de dermatoloog en de GGD. In sommige centra is deze samenwerking op unielocatie, in een aantal andere centra is sprake van bilocatie of multi-

pele locaties (in verband met de satellietcentra). Het grote voordeel van deze samenwerkingsverbanden is dat de dermatoloogvenereoloog zijn verantwoordelijkheid beter kan nemen als kwaliteitsbewaker van zowel de algemene werkwijze (onderhoud van richtlijnen en het geven van bij en nascholing) als van de individuele zorg (verwijzingen en organisatie van zorg). Essentieel blijft de vraag: "Wie is verantwoordelijk waarvoor?"

Wat is de rol van de dermatoloog anno 2008 ten aanzien van de venerologie? Het ligt in de natuur van de historische ontwikkelingen en in de relatie met huidafwijkingen dat de **dermatologie** zich blijft ontwikkelen als **moederspecialisme van de venerologie**, waarbij wordt samengewerkt met GGD-artsen/verpleekundigen en medisch microbiologen, tevens met infectiologen (HIV), gynaecologen (PID, neonatale lues), urologen en neurologen en eventuele andere specialismen (bijvoorbeeld oogartsen, KNO-artsen, gastro-enterologen), met name als het HIV-infectie en/of syfilis of LGV-proctitis of HBV/HCV-infectie betreft. Ook bij de organisatie van de opvang van seksueel geweld heeft de dermatoloog een rol. In het algemeen heeft de dermatoloog hierbij nadrukkelijk de regierol ten aanzien van de curatieve zorg.

EPIDEMIOLOGIE

Gedurende de laatste tien jaar is de vraag naar SOA-zorg zeer aanzienlijk toegenomen. Ook recent is er een toename van het aantal SOA in Nederland.³

Diagnose	2006	2007
Chlamydia Infecties	7085	7801
LGV	40	69
GO	1757	1827
Lues	642	559
Hepatitis B	240	220
Hepatitis C	30	46
Genitale wratten	1924	2061
Primaire herpes genitalis	593	671

Met name wordt een toename gezien voor Chlamydia-infectie en LGV, GO, hepatitis C en genitale wratten.

HUIDIGE SOA-ZORGORGANISATIE

Huisarts en GGD SOA-centra

In 2007 blijkt bij benadering twee derde van alle SOA-consulten door de huisarts te zijn gedaan,⁴ 78.062 consulten werden gedaan door de acht SOA-centra.³

Door deze SOA-centra wordt sterk protocollair gewerkt en de GGD realiseert een uitstekende contacttracing. In 2008 werden door de huisartsen

60.000 patiënten met anogenitale wratten gezien en 10.000 patiënten met herpes genitalis. De aantallen SOA stijgen in Nederland. Nastreven van efficiency in de venerologische zorg is dan ook van groot belang. Een belangrijk deel van de SOA-bestrijding is te realiseren door strikte protocollen, waarbij nurse practitioners en physician assistants veel activiteiten kunnen realiseren. Deze geprotocoliseerde activiteiten kunnen prima door de GGD worden georganiseerd. Maar als de protocollen geen uitkomst bieden, is het de **dermatoveneroloog**, die zijn specialistische (expert) taak waar zal moeten maken.

Specialistische (expert) zorg

Met de sterk toegenomen hoeveelheid SOA-consulten is er ook een toename van complexe SOA-problemen. Het betreft hier onder meer vroege neurosyfilis en multiële SOA. Hiervoor is specialistische zorg en expertise nodig. Verder zijn er ontwikkelingen in de SOA-laboratoriumdiagnostiek, die nadrukkelijk vallen in het vakgebied van de dermatoloog in samenwerking met de medisch microbioloog. De LGV proctitis bijvoorbeeld is een aandoening, die een sterke toename laat zien en de dermatoloog is de specialist, die met deze problematiek wordt geconfronteerd. Op 1 januari 2008 waren in totaal 288 bevestigde gevallen van LGV gemeld in Nederland.⁵ Voornamelijk betrof dit een anorectale infectie met Chlamydia trachomatis serovar L2, die proctitis-klachten geeft met soms ernstige ulceratieve beelden. De aandoening kan echter ook asymptomatisch verlopen, wat epidemiologische relevantie heeft. Verder zijn er de afgelopen jaren belangrijke ontwikkelingen geweest met betrekking tot de Zweedse Chlamydia trachomatis-variant en de toename van Hepatitis C. Bij de Zweedse Chlamydia trachomatis-variant gaat het om een variant met deletie van het plasmid, waardoor de gangbare testen negatief waren.⁶ Het is de verantwoording van de dermatoloog dat een kwalitatief sluitend SOA-protocol wordt gerealiseerd door de leiding te nemen in het multidisciplinair overleg, zoals dat is gebeurd bij het ontstaan van resistentie van N. gonorrhoeae voor chinolonen. In de nabije toekomst staat bespreking van standaardscreening op HBV (en HCV?) op het programma. Er is een sterke toename van het aantal patiënten met genitale wratten en met herpes genitalis. De diagnostiek en behandeling hiervan valt onder de competentie van de dermatoloog. Het voorkomen van anogenitale dysplasieën is geassocieerd met hoogrisicotypes van het humaan papillomavirus (HPV 16, 18, 31,33 en 45).⁷ Wisselende seksuele contacten zijn geassocieerd met HPV-infecties en bij HIV-geïnfecteerden is het risico op persisterende HPV-infecties sterk verhoogd.⁷ De complexiteit van een deel van de SOA-zorg vraagt om borging van de specialistische SOA-zorg in Nederland. Het is de dermatoloog, die als de expert de bewaker is van de kwaliteit van de zorg voor deze patiënten.

Venerologie als eigenstandig specialisme is niet dienstig voor optimale venerologische zorg

Venerologie als een separaat specialisme is ingesteld binnen de 'National Health Services' van Groot Brittannië en Ierland in 1948. In 1970 werd de naam van dit specialisme 'Genitourinary medicine'. Echter in alle andere Europese landen is venerologie behouden gebleven als onderdeel van de dermatologie. Wat is de inhoudelijke betrokkenheid van dermatologie en venerologie, die maakt dat de vereniging in één specialisme wenselijk is?

Bij vrijwel alle SOA, met name bij syfilis, chancroid, lymphogranuloma venereum, herpes genitalis en HIV, is het evident, dat huidafdoeningen onderdeel zijn van of sterk geassocieerd zijn met het venerologisch probleem. Ook bij condylomata acuminata is de associatie met een venerologisch probleem gegeven. Venerologie is echter niet alleen geassocieerd met dermatologische afwijkingen, het is sterker: de eerste tekenen van een venerologische aandoening uit zich veelal aan de huid: herpes zoster bij HIV, huidafwijkingen bij syfilis, ulcus molle bij chancroid en vesikels bij herpes simplex. Bij veel huidziekten hoort een SOA in de differentiaal diagnose: denk aan verruceuze aandoeningen, rash/exantheem, haarverlies en ulcera.

Verder kunnen highriskgenotypes van humaan papillomavirusinfecties leiden tot carcinomen van vulva, cervix en penis. Dysplasieën in het anale gebied³ en de LGV proctitis, gekenmerkt door ernstige ulceratieve proctitis, vragen om specialistische zorg van de dermatoloog/proctoloog. Het miskennen van deze aandoeningen door de veneroloog-niet dermatoloog zou dramatische gevolgen kunnen hebben.

Venerologie als eigenstandig specialisme los van dermatologie kan niet functioneren, omdat dermatologische kennis en vaardigheden een 'conditio sine qua non' zijn. Een patiënt met een complex venerologisch probleem heeft recht op een integrale specialistische benadering. De dermatoloog heeft als specialist de regierol om de dermatovenerologische screening te borgen. Verder is hij de specialist, die in staat moet zijn om de dermatovenerologische diagnostiek te overzien.

De kennis over de dermatovenerologie is al in huis, waarom zou dat niet zo blijven? Doen we het niet goed? We moeten onze verantwoording nemen en specialistische dermatologische zorg bieden en niet afhaken als het complex wordt.

ORGANISATIE VAN DE DERMATO-VENEROLOGIE

Zoals hierboven betoogd is het wenselijk, dat in de SOA-zorg de dermatologie de 'leading discipline' blijft. Dermatologen dienen en kunnen qualitate qua het beste worden opgeleid in de venerologie, waarbij er aandacht dient te zijn voor het leren samenwerken met de GGD'en andere bij de SOA

betrokken orgaanspecialismen in deze. Elke dermatoloog dient basiskennis te hebben in de venerologie. In een regio is het van belang dat een aantal dermatovenerologen bijzondere expertise in de venerologie hebben. Deze experts kunnen in relatie met de GGD en de huisartsen de kwaliteitsborging van de venerologie in de regio dragen. Regionaal kan met denken aan dermatovenerologische expertisecentra (de acht SOA-centra), waarin dermatologen samenwerken met GGD-artsen/verpleegkundigen. Een dergelijke regionalisatie van zorg met samenwerking met de GGD-artsen/verpleegkundigen is van groot belang voor adequate registratie, counseling en 'contact tracing'. Toekomstige visitatie van de acht SOA-centra door een commissie met onder andere een dermatoloog, geeft de mogelijkheid goede samenwerking in die centra te bewaken en anomalieën bij te sturen.

Om de innovatie in de dermatovenerologie te bevorderen en het onderwijs en de opleiding gestalte te geven is het gewenst dat in Nederland weer een leerstoel dermatovenerologie wordt gerealiseerd.

TOEKOMST

Door innovatie in de dermatovenerologie enerzijds en door een optimale organisatie van de dermatovenerologische zorg anderzijds dient het specialisme dermatovenerologie haar naam waar te maken door een inhoudrijke dienstbaarheid: 'noblesse oblige'.

LITERATUUR

1. Nater JP. *Kwik, pokhout en arseen : de geschiedenis van een geslachtsziekte [syphilis]*. 's-Gravenhage: Arts & Wereld B.V. , 1975.
2. Vloten WA , Degreef HJ, Stolz E, BJ Vermeer BJ, Willemze R. *Red. Dermatologie en venerologie Utrecht, Wetensch. uitg. Bunge, 1992.*
3. Van den Broek IVF, Koedijk FDH, van Veen MG, Op de Coul ELM, van Sighem AI, Van der Sande MAB. *Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2007. Centre of Infections Disease Control. RIVM Report 210261004/2008.*
4. Van Bergen JEAM, Kersters JJ, Schellevis FG, Sandfort TG, Coenen TT, Bindels PJ. *Sexually transmitted infection health care seeking behavior in Netherlands: general practitioner attends to the majority of sexually transmitted infection consultations. Int J STD AIDS 2007; 18:1-6.*
5. *Thermometer SOA en HIV, Stand van zaken maart 2008. RIVM.*
6. Van Dijk E, Meyaard L, Mourie SA, Savelkoul PHM, Calsburg P. *Zweedse Chlamydia trachomatis - variant in Zeeland. Infectie Ziekten Bulletin in 2008, 19:79-80.*
7. Jong E, Mulder JW, van Gorp ECM, Brinkman K, Smits PHM. *Screening van HIV-geïnfecteerde patiënten op anogenitale maligniteiten. Tijdschr Infectieziekten. 2008;3:3-7.*



Huidproblemen?

Het Huidfonds zet zich in voor de meer dan 2 miljoen Nederlanders met een huidziekte,

door het bevorderen van:

- wetenschappelijk onderzoek
- goede patiëntenvoorlichting

en aandacht te vragen voor:

- de kwaliteit van leven van huidpatiënten
- kwaliteitszorg

Steun het  huidfonds

U steunt het Huidfonds door donateur te worden en door het belang van het Huidfonds onder de aandacht te brengen van uw patiënten

www.huidfonds.nl

(026) 445 27 25

Giro 77331

Syfilis, een oude SOA in een nieuwe tijd

C.J.M. van der Vleuten¹, H.J.C. de Vries²

¹ Dermatoloog, UMC St Radboud, Nijmegen

² Dermatoloog, Soa polikliniek, GG&GD & Afdeling Dermatologie Academisch Medisch Centrum Amsterdam en Centrum Infectieziekten bestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (CIb/RIVM), Bilthoven

Correspondentieadres:

Dr. C.J.M. van der Vleuten

UMC St Radboud

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

c.vandervleuten@derma.umcn.nl

Syfilis was al bekend in de oude tijd en heeft een rijke historie; het zou in de tijd van Columbus door de zeevaarders vanuit de nieuwe wereld Europa zijn binnen gebracht. Er zijn echter uit de oude wereld opgravingen van veel eerder bekend van schedels met osteolytische afwijkingen die ook op (congenitale) syfilis berusten.

Syfilis is een seksueel overdraagbare aandoening met een beloop in fasen waarbij een uitgebreid scala aan uitingsvormen bekend is. Vóór de uitvinding van de antibiotische behandeling met penicilline kwam syfilis in al zijn stadia veel voor en had het als 'great imitator' een prominente plaats in de dermatologische differentiële diagnose van een rash, haarverlies of ulceratie. Na de Tweede Wereldoorlog ontstond er een geleidelijke daling van syfilis. Vanaf eind jaren negentig, wordt toch weer een forse stijging gezien, met name bij mannen die seks hebben met mannen (MSM). In de euforie van de mogelijkheid tot HIV-behandeling lijkt de seksuele moraal veranderd. Mensen nemen of lopen bewust of onbewust het risico op HIV en andere SOA door onbeschermd seksueel contact. Ondanks een lichte daling sinds 2004 blijft het aantal mensen met een nieuw gediagnosticeerde syfilis hoog (559 mensen in Nederland in 2007).^{1,2}

Syfilis en HIV zijn seksueel overdraagbare aandoeningen die elkaar versterken. Enerzijds is door het primaire affect van syfilis, het *ulcus durum*, de kans op HIV-besmetting groter. Anderzijds verloopt een syfilisinfectie bij HIV-geïnfecteerden, met name bij duo-infectie vaak veel ernstiger. Zo zijn er bij een syfilisinfectie bij een HIV-positieve patiënt vaak grotere en meer ulcera in primaire syfilis, is er een

groter risico op ulceratie in secundaire syfilis en zijn er aanwijzingen voor een versnelde ontwikkeling van tertiaire syfilis in HIV-positieve patiënten (met name de ontwikkeling van vroege neurosyfilis). Ook kan er een overlap van klinische kenmerken van een (acute) HIV- en syfilisinfectie zijn die het stellen van de diagnose en de behandeling en maatregelen ter verdere voorkoming bemoeilijkt.

Van belang is de verandering in de presentatie van neurosyfilis, in het bijzondere bij immuun-gecompromitteerden. Men spreekt van een vroege neurosyfilis als er neurologische symptomen ontstaan binnen 12 maanden na infectie, soms in de fase dat de patiënt nog een rash of een secundaire lues heeft.

Symptomen van vroege neurosyfilis kunnen bestaan uit hersenzenuwuitval van nervus III, VI, VI en VIII, hetgeen zich kan uiten door plotseling visusverlies door een uveïtis, papiloedeem of gehoorverlies door een otitis. Dit gaat niet altijd gepaard met afwijkingen bij lumbaalpunctie. Verder zijn hersenvliesontsteking en herseninfarcten door syfilitische endarteritis beschreven. Dit alles kan zelfs na adequate behandeling met benzathinebenzylpenicilline (Penidural®) optreden. Deze vroege symptomen worden vaker gezien bij HIV-geïnfecteerden. Met het oog op behandeling is een lumbaalpunctie niet essentieel; behandeling met intraveneuze penicilline wel! Late neurosyfilis laat meer psychiatrische klachten (dementia paralytica) en/of motorische problematiek (tabes dorsalis) zien. Sinds de introductie van de penicilline zijn dit zeldzame beelden.

Een oude SOA, in een nieuwe tijd dus! Recent zijn enkele onderzoeken gepubliceerd die het een en ander verder illustreren.

In een cohort met HIV-patiënten bleek dat bij nieuw gediagnosticeerde syfilispatiënten in 18% van de gevallen neurosyfilis werd gevonden. Risicofactoren hiervoor zijn een lage CD4-telling, een hoge concentratie niet-specifieke lues antistoffen (RPR-waarden) en het mannelijk geslacht. In dit cohort bleek dat combinatiebehandeling van HIV (HAART) beschermde tegen de ontwikkeling van neurosyfilis. Follow-up leerde dat slechts 38% van de (adequaat) behandelende patiënten na een jaar geen waarneembare liquorafwijkingen meer had.³

Een andere studie laat zien dat met name in vroege syfilis bij HIV-positieven neurolyues vaker voorkomt,

al dan niet met neurologische verschijnselen. Dit met name bij MSM. Bijna 50 % van de symptomatische neurolues werd gezien in het eerste jaar na besmetting. Van deze mensen was 68% HIV-positief. Geschat wordt dat symptomatische neurolues bij HIV-positieve mensen met een vroege syfilis vaker wordt gezien dan bij HIV-negatieven (2,1% versus 0,6%). Om die reden moeten hulpverleners in de gezondheidszorg die met deze patiëntengroepen te maken krijgen, hierop bedacht zijn.⁴

Voor de klinische praktijk zijn de volgende punten van belang:

Vooralsnog mag en kan er vanuit worden gegaan dat de behandeling van een vroege syfilis door middel van tweemaal 1,2 miljoen eenheden benzathinebenzylpenicilline intramusculair voldoende is. Daarna is klinische follow-up, serologische controle van daling van de RPR en ook neurologische nacontrole na een jaar van groot belang.

Volgens de huidige behandelrichtlijnen is er geen indicatie voor een standaard lumbaalpunctie vóór intramusculaire penicillinebehandeling van syfilis; omdat dit waarschijnlijk geen klinische consequenties heeft.^{5,6} Er is natuurlijk wel een indicatie bij klachten en/of symptomen die neurologische betrokkenheid doen vermoeden. Liquorcontrole na een jaar is aan te bevelen bij late syfilisinfecties (langer dan een jaar bestaand) en indien er een HIV-co-infectie bestaat bij zowel vroege als late syfilisinfecties. Controle een jaar na intramusculaire penicillinebehandeling is er op gericht asymptomatische persisterende neurolues uit te sluiten. Verschillende artsen komen in aanraking met de gevolgen van syfilis, al dan niet in combinatie met een HIV-infectie. Dus huisartsen, dermatologen, HIV-

behandelaren, neurologen maar ook KNO-artsen en oogartsen moeten altijd bedacht zijn en blijven op uitingen van (vroege) neurosyfilis.

Syfilis blijft een 'great imitator' en de soms gecompliceerde serologie en uitslagen van liquor onderzoeken kunnen aanleiding geven tot een diagnostisch probleem. Naast het raadplegen van de genoemde richtlijnen is ook overleg met een van de experts van de Domeingroep SOA aan te bevelen.

LITERATUUR

1. *Thermometer SOA en HIV. Stand van zaken, maart 2008. RIVM/Clb.*
2. Spaan AN, Portegies P, Frissen PHJ, De Vries HJC. *Vroege neurosyfilis bij asymptomatische hiv-infectie: multidisciplinaire alertheid is geboden Tijdschrift voor infectieziekten 2007;2:182-6.*
3. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. *Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. AIDS 2008;22:1145-51.*
4. Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, He P, Smith LV, Kerndt PR. *A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004. Sex Transm dis 2008; 35: 430-4.*
5. *NVDN SOA Domein Groep. SOA-Richtlijn NVDV 2008-2009. www.soa.nl/professionals/medischerichtlijnen/nvdv.*
6. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, Van Voorst Vader P, Young H. *IUSTI: 2008 European Guidelines on the management of syphilis. www.iusti.org/Europe of www.soa.nl/professionals/medischerichtlijnen/internationaal.*

Hypomelanosen

N. van Geel

Correspondentieadres:
 Kliniek voor Huidziekten, Universitair Ziekenhuis Gent
 E-mail: nanny.vangeel@ugent.be

INLEIDING

Binnen de groep met hypomelanosen maakt men het onderscheid tussen congenitale en verworven hypomelanosen. De klinische en diagnostische criteria met betrekking tot de verscheidene congenitale hypomelanosen werden reeds grotendeels toegelicht in een vorig themanummer van het NTDV (van Geel N. Hypomelanosen bij het kind. *Ned Tijdschrift Dermatol Ven* 2008; 18 (8): 277-80). De huidige bespreking zal zich voornamelijk richten op het tweede deel: de differentiële diagnose van **verworven** hypomelanosen.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Eén van de meest bekende verworven pigmentstoornissen is ongetwijfeld vitiligo. De diagnose wordt meestal klinisch gesteld, vanwege het typische voorkomen van de lesies. Indien de lesies echter niet verdeeld zijn volgens de klassieke vitiligolokalisaties kan verwarring ontstaan met andere verworven hypomelanosen. De differentiële diagnoses bij verworven hypomelanosen kan men terugvinden in figuur 1. Aandacht

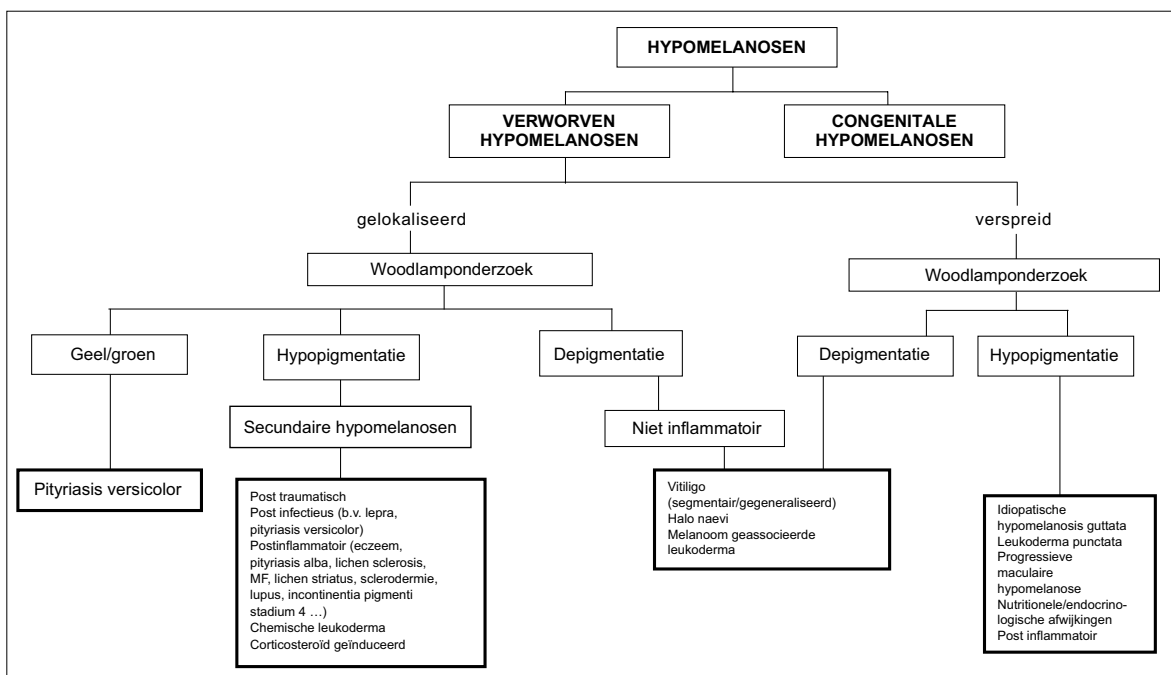
zal hierbij allereerst uitgaan naar het verdelingspatroon van de lesies (gelokaliseerd of verspreid voorkomen). Vervolgens kan een woodlamponderzoek aantonen of er sprake is van een volledige afwezigheid van pigment (= depigmentatie) dan wel van een verminderde aanwezigheid van pigment (= hypopigmentatie) door een verminderd aantal melanocyten of door dysfunctie in de melanineproductie of -transfer (figuur 2 en 3). Ook informatie over de lokalisatie van de letsels kan van diagnostisch belang zijn. Zo komen verscheidene lesies vaak typisch voor op de extremiteiten (b.v. leukoderma punctata en idiopathische hypomelanosis guttata), terwijl andere weer klassiek zijn voor de romp (pityriasis versicolor, progressieve maculaire hypomelanose, halo naevi) of genitaal (lichen sclerosus). Bij twijfel kan een aanvullend histologisch onderzoek aangewezen zijn.

VOORBEELDEN

Aan de hand van enkele praktijkvoorbeelden zal de beslisboom tijdens de voordracht worden toegelicht. Hieruit zal blijken dat men bij verworven hypomelanosen tevens moet denken aan enkele minder gekende, doch zeker geen zeldzame diagnoses zoals progressieve maculaire hypomelanose (PMH), leukoderma punctata (LP) en lichen striatus (LS).

1. Progressieve maculaire hypomelanose

PMH wordt gekenmerkt door onscherp begrensde



Figuur 1. Differentiële diagnoses bij verworven hypomelanosen.



Figuur 2. Vitiligo: depigmentatie.



Figuur 3. Vitiligo: depigmentatie onder woodlampbelichting.



Figuur 4. Progressieve maculaire hypomelanose.

gehypopigmenteerde, asymptomatische en niet schilferende maculae (figuur 4). Het komt voor op de romp, waarbij de maculae ter hoogte van de middenlijn vaak conflueren. Het moet differentiaaldiagnostisch vooral onderscheiden worden van pityriasis versicolor. Men suggereert momenteel dat *Propionibacterium acnes* in de haarfollikels aan de basis ligt van deze hypomelanose.¹

2. Leukoderma punctata

LP werd voor het eerst beschreven door Falabella et al. in 1988.² Zij rapporteerden de ontwikkeling van multipale punctiforme niet folliculair gebonden gehypopigmenteerde en gedepigmenteerde lesies op de extremiteiten en hoog thoracaal na langdurige PUVA-sol-behandeling. Later werd eenzelfde observatie beschreven na UVB-therapie bij psoriasispatiënten. Men vermoedt dat het fototoxische effect van UV-therapie leidt tot cellulaire schade van keratinocyten en melanocyten. Het wordt beschreven als

zijnde een aparte entiteit die te differentiëren is van idiopathische hypomelanosis guttata op basis van het klinische en histologische beeld, hoewel gegevens hierover vrij schaars zijn.³

3. Lichen striatus

LS is een asymptomatische lineaire dermatose volgens de lijnen van Blaschko, die voornamelijk voorkomt bij kinderen. De primaire letsels (kleine vlakke huidskleurige tot roze papeltjes) kunnen spontaan verdwijnen na maanden tot jaren en laten dan vaak een lineaire maculaire hypopigmentatie na (postinflammatoir). Vroeger werd een duidelijk onderscheid gemaakt met 'Blaschkitis', doch momenteel suggereert men dat beide aandoeningen vallen binnen éénzelfde spectrum.⁴

Bij lineaire hypomelanosen dient men differentiaaldiagnostisch onder andere nog te denken aan pigmentair mosaïcisme, incontinentia pigmenti stadium 4 en postinflammatoire en posttraumatische reacties.

LITERATUUR

1. Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis: an overview. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:13-9.
2. Falabella R et al. Leukoderma punctata. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:485-94.
3. Wallace ML et al. Numbers and differentiation status of melanocytes in idiopathic guttate hypomelanosis. *J Cutan Pathol* 1998;25:375-9.
4. Keegan BR, Kamino H, Fangman W, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Pediatric blaschkitis": expanding the spectrum of childhood acquired Blaschko-linear dermatoses. *Pediatr Dermatol* 2007;24:621-7.

SAMENVATTING

Eén van de meest gekende pigmentstoornissen is vitiligo. Meestal wordt de diagnose gesteld op basis van het typisch klinische beeld. Als bepaalde kenmerken echter ontbreken, dient men differentiaaldiagnostisch nog te denken aan tal van andere verworven hypomelanosen en amelanosen.

SUMMARY

Vitiligo is one of the most known pigmentary disorders. The diagnosis is mainly based on the typical clinical picture. If several characteristics are missing, other acquired hypomelanoses and amelanoses should be considered.

TREFWOORDEN

hypomelanosen, vitiligo, depigmentatie

KEY WORDS

hypomelanoses, vitiligo, depigmentation

Nieuwe ontwikkelingen bij vitiligo

J.P.W. van der Veen

Correspondentieadres:
 Dr. J.P.W. van der Veen
 Afdeling Huidziekten en
 Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen
 /AMC
 Meibergdreef 35
 1105 AZ Amsterdam
 E-mail: j.p.vanderveen@amc.uva.nl

De in 2008 verschenen Britse “Guideline for the diagnosis and management of vitiligo”¹ verschilt op een groot aantal punten van de Nederlandse “Richtlijn Vitiligo” die in 2006 het licht zag.² Hiervoor kunnen verschillende oorzaken aangewezen worden. Zo zijn er meer onderzoeksgegevens bekend geworden over de toepassing bij vitiligo van calcineurineremmers en komt er meer wetenschappelijke aandacht voor de beleving van de patiënt met betrekking tot huidziekten als vitiligo en de behandeling ervan, zoals gemeten in zogenaamde *patient reported outcomes*. Daarnaast verschilt de organisatie van de Britse gezondheidszorg sterk van die in Nederland. Het aantal dermatologen per hoofd van de bevolking is in het Verenigd Koninkrijk veel lager dan in Nederland, en een groot deel van de zorg voor huidpatiënten ligt daarom ook bij al dan niet gespecialiseerde eerstelijnsartsen en verpleegkundigen. In de *guideline development group* (GDG) waren deze disciplines dan ook vertegenwoordigd naast een vertegenwoordiger van de patiëntenorganisatie en een aantal dermatologen, zoals dat ook in Nederland het geval was.

Dit verklaart wellicht de prominente plaats van topicale therapie in de behandeladviezen voor zowel kinderen als volwassenen met vitiligo. Bij de topicale therapie komen hier nu ook de calcineurineremmers aan bod als volwaardig alternatief voor de in

de Nederlandse richtlijn afgewezen lokale corticosteroiden. De GDG adviseert krachtiger dan hun Nederlandse voorgangers om ziektegerelateerde kwaliteit van leven te bepalen dan wel in te schatten, en om psychologische begeleiding aan te bieden aan patiënten en – in geval van kinderen – ook aan hun ouders. Dit laatste zou in de Nederlandse situatie moeilijk uitvoerbaar zijn, gezien het gebrek aan gekwalificeerde psychologen in de Nederlandse ziekenhuizen.

Revolutionair is de opvatting van de GDG dat *patient reported outcomes* zoals gemeten met kwaliteit-van-leven-instrumenten en patienttevredenheids vragenlijsten de belangrijkste therapeutische eindpunten zouden moeten vormen bij klinisch vitiligo onderzoek. Daarnaast blijven klinische meetmethoden uiteraard van belang, en hiervoor kiest de GDG voor het scoringssysteem van de Vitiligo European Task Force als goudstandaard.³ Voor routinegebruik in de dagelijkse praktijk blijven seriële digitale foto’s van een aantal representatieve plekken echter aanbevelenswaardig.

LITERATUURLIJST

1. Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L et al. *Guideline for the diagnosis and management of vitiligo*. *Br J Dermatol*. 2008 Nov; 159(5): 1051-76.
2. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. *Richtlijn Vitiligo*, Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2006. (ISBN: 90-8523-099-3).
3. Taieb A, Picardo M. *The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force*. *Pigment Cell Res*. 2007;20:27-35.

SAMENVATTING

Kort na elkaar zijn er zowel een Nederlandse (2006) als een Britse (2008) richtlijn over vitiligo verschenen. Beide richtlijnen vertonen aanmerkelijke verschillen. Naast de lokale corticosteroiden hebben ook calcineurineremmers een plaats gekregen in de adviezen van de Britse richtlijn, terwijl de Nederlandse richtlijn elk gebruik van lokale middelen afraadt. De Britse richtlijn geeft verder expliciete adviezen over psychosociale begeleiding en het gebruik van kwaliteit-levens-parameters als belangrijkste uitkomstmaat bij klinisch onderzoek.

Het scoringssysteem zoals voorgesteld door de Vitiligo European Task Force wordt geadviseerd voor de klinische evaluatie in onderzoeksverband.

SUMMARY

In 2008 a British guideline for the diagnosis and management of vitiligo was published.

This guideline differs in several aspects from the Dutch guideline on vitiligo (2006).

Topical therapy with corticosteroids or calcineurin inhibitors is recommended as a first line of therapy in Great Britain while the Dutch guideline rejects any local therapy.

Furthermore the British guideline advises to offer psychological counselling not only to children and their parents, but also to adult vitiligo patients and proposes to use quality of life measures as a primary outcome in therapeutical trials. For clinical grading in a research setting, the scoring index of the Vitiligo European Task force is proposed to be the current gold standard.

TREFWOORDEN:

Vitiligo, richtlijnen, nieuwe ontwikkelingen

KEY WORDS

Vitiligo, guidelines, new trends



Verkorte productinformatie

Samenstelling: Protopic 0,03% en 0,1% bevat respectievelijk 0,3 mg of 1 mg tacrolimus per gram zalf. **Indicatie:** Protopic 0,03% zalf is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden. Protopic 0,1% en 0,03% zalf is geregistreerd voor matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, of deze behandelingen niet verdragen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor macroliden in het algemeen, voor tacrolimus of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** Protopic zalf dient in een dunne laag op alle aangedane delen van de huid te worden aangebracht. (met uitzondering van de slijmvliezen) tot volledige verdwijning van het eczeem waarna de behandeling stopgezet moet worden. Indien na twee weken behandeling geen verbetering kan worden vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties overwogen te worden. Protopic kan worden gebruikt voor behandeling op korte en intermitterende lange termijn. Bij de eerste tekenen van heroptreden (flare) van de ziektesymptomen dient behandeling te worden herstard. Niet onder occlusie aanbrengen, en niet continue gebruiken. **Kinderen (vanaf 2 jaar):** Gedurende maximaal 3 weken tweemaal daags aanbrengen, hierna na frequentie verminderen tot éénmaal daags tot het letsel volledig genezen is. **Volwassenen (vanaf 16 jaar):** Tweemaal daags aanbrengen en de behandeling voortzetten tot de laesies geheel zijn. Bij heroptreden de therapie hervatten. Indien de klinische toestand het toelaat de frequentie van aanbrengen verminderen of zalf met lagere sterkte (0,03%) gebruiken. **Kinderen (tot 2 jaar):** Protopic zalf is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar tot nadere gegevens beschikbaar zijn. **Waarschuwingen:** Protopic dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties. Het effect van de behandeling op de ontwikkeling van het immuunsysteem bij kinderen en in het bijzonder jonge kinderen is niet onderzocht. Blootstelling aan zonlicht tot een minimum beperken en het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) vermijden. Niet aanbrengen op mogelijke maligne of pre-maligne laesies. Binnen 2 uur vóór of na het aanbrengen Protopic zalf geen emollientia op dezelfde plek aanbrengen. Infecties op de te behandelen plaatsen dienen te zijn geneeld voor met behandeling wordt gestart. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huid-infecties. De behandeling met Protopic kan samengaan met een verhoogd risico op virale herpes infecties. Bij transplantatie patiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie na systemische toediening van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten. Bij patiënten die tacrolimus zalf hebben gebruikt, zijn gevallen van maligniteit, inclusief (huid)lymfomen en huidkanker gerapporteerd. Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protopic zijn geen significante systemische tacrolimus spiegels waargenomen. De kans op lokale immunosuppressie op de lange termijn (d.w.z. over een periode van een aantal jaar), is niet bekend. Lymfadenopathie werd zeldzaam (0,8%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties en lossen op met anti-antibiotische therapie. Ontwikkeling van lymfadenopathie dient te worden gevolgd teneinde er zeker van te zijn dat deze verdwijnt. Lymfadenopathie aanwezig tijdens start van behandeling dient te worden onderzocht en onder controle te worden gehouden. Van hardnekkige lymfadenopathie moet de etiologie worden onderzocht. Alhoewel bloedspiegels bij topische therapie laag zijn, dient de nodige voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met leverfalen. Gebruik van Protopic zalf wordt afgeraden bij patiënten met genetisch bepaalde epidermale barrièrefactoren. Oplettenheid dient te worden betracht wanneer Protopic gedurende een langere periode wordt toegediend aan patiënten met een groot aangedaan huidoppervlak, met name bij kinderen. Het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen is niet onderzocht. Interacties: Er zijn geen formele genesismiddeleninteractie studies uitgevoerd. **Meest voorkomende epidermale barrièrefactoren:** branderig gevoel van de huid, pruritus, erythem op plaats van aanbrengen, huidtintelingen, folliculitis, acne, herpes simplex, hyperesthesie van de huid, alcoholintolerantie (flushing of huidirritatie na alcoholgebruik) **Verpakingsvorm:** Tubes van 30 g en 60 g. **Vergoeding:** Protopic wordt volledig vergoed voor personen vanaf 2 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem die onvoldoende reageert op behandeling met andere lokale middelen, waaronder in ieder geval corticosteroiden. **Afleveringsstatus:** UR. **Prijs:** zie Z-index. Zie geregistreerde IB1-tekst voor de volledige productinformatie. Deze is op aanvraag verkrijgbaar. Juli 2006. Astellas Pharma B.V., Elisabethhof 19, Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp, telefoon (071) 545 5854

Meer informatie over Aldara™ crème

Aldara™ crème (Imiquimod) verkorte productinformatie. Samenstelling: Aldara™ crème bevat 5 mg Imiquimod per 100 mg crème (5%). Elk sachet bevat 12,5 mg Imiquimod en de volgende hulpstoffen: isostearinezuur, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbitaat 60, sorbitansteearaat, glycerol, methylhydroxybenzozaat, propylhydroxybenzozaat, xanthaangom, gezuiverd water. **Werking:** Imiquimod verandert de immunologische reactie. Bij klinisch onderzoek werd inductie van cytokinen, waaronder interferon- α , aangestond na applicatie van Imiquimod op genitale wratten. Imiquimod vertoont geen directe antivirale activiteit. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor Imiquimod of één van de actieve hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen algemeen:** Vermijd contact met ogen, lippen en neusgaten. De toepassing van een occlusief verband wordt afgeraden. Imiquimod crème kan mogelijk exacerbaties van inflammatoire huidandoeningen veroorzaken. Niet gebruiken tot huid is genezen van eerdere medicamenteuze of chirurgische behandelingen. **Indicatie sBCC:** kleine superfociale basaalcelcarinomen bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening sBCC:** 6 weken lang, 5 maal per week, voor het slapen gaan, crème aanbrengen op het te behandelen gebied, inclusief een centimeter huid rondom de tumor, tot crème ingetrokken is. Circa 8 uur laten inwerken, daarna de crème met milde zeep en water afwassen. Eén zakje per behandeling. Een rustperiode is mogelijk bij lokale huidreacties. 12 weken na afloop van de behandeling, dient de respons geëvalueerd te worden. **Waarschuwingen en voorzorgen sCC:** niet gebruiken binnen 1 cm van oogleden, neus, lippen of haarlijn. Er is een verband tussen clearance rate en intensiteit van lokale huidreacties. Een rustperiode van enkele dagen tot huidreacties zijn afgenomen, is mogelijk. Geen klinische ervaring bij immunocompromiteerde patiënten of recidiverende of eerder behandelde BCC's. **Bijwerkingen sBCC:** lokale huidreacties (26%), waaronder erythem, huidrosie, schilfering en korstvorming. Systemisch: rugpijn (1%) en griepachtige verschijnselen (0,5%). **Indicatie GW:** voor de lokale behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten (condyloma acuminata) bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening GW:** 3 maal per week voor het slapen gaan aanbrengen. Wrijf een dunne laag crème op een schone wrat, laat het 6 tot 10 uur inwerken en verwijder de crème vervolgens met water en milde zeep. Vermijd intieme oppervlakken. De hoeveelheid crème in een sachet voor eenmalig gebruik is voldoende voor een huidgebied van 20 cm². De behandeling met Imiquimod dient te worden voortgezet totdat de anogenitale wratten niet meer zichtbaar zijn of gedurende maximaal 16 weken per behandeling. Gemiddelde clearance vrouwen: 8 weken, mannen: 12 weken. **Waarschuwingen en voorzorgen GW:** De overdragen met Imiquimod crème bij behandeling van onbesneden mannen met wratten rond of onder de voorhoofd zijn beperkt. Onbesneden mannen moeten de voorhoofd dagelijks terugtrekken en dit huidgebied wassen. Toepassing op inwendige genitale wratten zoals urethrale, intra-vaginale, cervicale, rectale of intra-anaale wratten wordt niet aanbevolen. Niet toepassen op open zweren en wonden. Voor seksueel contact plaatsvindt, dient men Imiquimod van de huid te wassen. Imiquimod kan de sterkte van condooms en pessaria doen verminderen. Het gebruik daarvan in combinatie met Imiquimod crème wordt daarom afgeraden. De patiënt dient het gebruik van alternatieve vormen van anticonceptie te overwegen. Bij immunocompromiteerde patiënten wordt het herhalen van een behandeling met Imiquimod crème niet aanbevolen. **Bijwerkingen GW:** Lokale huidreacties (34%), waaronder erythem, huidrosie, excoriatie, schilfering en oedem. De meeste huidreacties zijn licht tot matig van aard en verdwijnen binnen twee weken nadat de behandeling wordt gestopt. Systemische reacties, waaronder hoofdpijn (4%), griep-achtige symptomen (1%) en spijspijn (1,5%) zijn tevens beschreven. **Indicatie AK:** klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hyperproliferatieve actinische keratose (AK) op gelaat en hoofdhoofd bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cytotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn. **Dosering en wijze van toediening AK:** Behandeling moet worden geïnitieerd en gemonitord door een arts. Imiquimod crème moet gedurende vier weken drie maal per week worden aangebracht (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag) vóór de gebruikelijke bedtijd en hoofdhoofd bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cytotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn. **Ernstig erythem (24%)** en een ernstige vorm van schilferen en korstvorming (20%) zijn erg gebruikelijk. Lokale huidreacties zoals erythem zijn waarschijnlijk een gevolg van het farmacologisch effect van Imiquimod crème. **Bijwerkingen algemeen:** Er zijn meldingen van gelokaliseerde hypo- en hyperpigmentatie na behandeling, welke bij sommige patiënten blijvend van aard is. In studies vond men een afname van het hemoglobine, het aantal witte bloedcellen, absolute neutrofielen en plaatjes bij normale uitgangswaarden niet klinisch significant. Bij patiënten met verlaagde uitgangswaarden, niet bestudeerd. **Interacties:** Interacties met andere genesismiddelen, met inbegrip van immunosuppressieve middelen, zijn niet onderzocht; dergelijke interacties zullen beperkt zijn dankzij de minimale absorptie van Imiquimod crème door de huid. **Zwangerschap:** Beperkte gegevens beschikbaar; voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven aan zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft geen teratogene of embryo-foetotoxische effecten aangetoond. **Lactatie:** Omdat geen meetbare hoeveelheden (5-ng/ml) kunnen worden gedetecteerd, kan geen advies worden gegeven. **Farmaceutische voorzorgen:** Bewaren bij een temperatuur onder de 25°C. Zie volledige productinformatie voor nadere informatie. **Afleveringsstatus:** UR. EU/136/06/001.

MEDA

Meda Pharma B.V.,
Postbus 167, 1180 AD Amstelveen
Tel.: (020) 751 65 71, E-mail: aldara@medapharma.nl

5% crème
Aldara™
Imiquimod

Lasertherapie bij pigmentstoornissen

A. Wolkerstorfer

Correspondentieadres:
 Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen
 (SNIP)
 Afdeling Huidziekten, AMC
 Meibergdreef 35
 1105 AZ Amsterdam
 E-mail: a.wolkerstorfer@amc.uva.nl

INLEIDING

Bij 'pigmentvlekken' worden wij als dermatoloog regelmatig gevraagd naar het nut van een laserbehandeling en veronderstellen patiënten vaak dat deze huidafwijkingen goed reageren op behandeling met lasers en flitslampen. Een belangrijke taak van de dermatoloog is dus om heldere informatie te verstrekken en zo nodig te hoge verwachtingen te temperen. Uiteraard is hiervoor een juiste diagnose en indicatiestelling essentieel. De Wood's lamp is nuttig bij het morfologisch onderzoek en geeft een indicatie over de diepte van het pigment. Hoewel de eerste laser, een 694nm robijnlaser, al in 1960 door Theodor Maiman werd ontwikkeld, bestaat het fundament van de moderne laserbehandeling van pigmentstoornissen pas sinds 1981. Rox Anderson en Alexander Parrish publiceerden toen over de 'selectieve fothermolyse'. Hierbij wor-

den gedefinieerde weefselstructuren (bijvoorbeeld bloedvaten, melanocyten of haren) selectief beschadigd zonder aantasting van omliggend weefsel. Het selectieve effect van de laserbehandeling wordt alleen bereikt bij een optimale combinatie van golflengte, pulsduur en energie.

PIGMENTLASERS

Een laser die bij voorkeur melanine doet verminderen wordt pigmentlaser genoemd. Omdat melanine over een breed deel van het elektromagnetische spectrum licht absorbeert, kan met uiteenlopende golflengten tussen 532nm en 1064nm een enigszins selectief effect op melanine worden bereikt. Tot de groep van de pigmentlasers behoren de KTP-laser (532nm), de Q switched robijnlaser (694nm), de Q switched alexandrietlaser (755nm) en de Q switched Nd:YAG-laser (1064nm). De meeste pigmentlasers hebben een zeer korte pulsduur wat aangeduid wordt als Q (Quality) switched laser. Hierbij is de duur van de lichtflits vaak maar enkele nanoseconden. Deze Q Switched Lasers hebben een principieel andere interactie met de huid dan lasers met een lange pulsduur zoals ontharingslasers of vaatlasers. Door de zeer korte duur van de lichtflits, stijgt de temperatuur van de absorberende chromoforen (melanine, tatoeage) zo snel dat een schokgolf ontstaat die de pigmenthoudende cellen/organelen beschadigt. Men spreekt hierbij van een fotoakoestisch of fotomechanisch effect. Daarentegen hebben ontharingslasers een zeer lange pulsduur (30-100 milliseconden) waardoor een relatief langzame opwarming van voornamelijk grote gepigmenteerde structuren (zoals haren) plaatsvindt. Hierbij is sprake van een fothermisch effect en worden epidermale melanocyten grotendeels gespaard.

INDICATIES

De snelle ontwikkeling op het gebied van laser-technologie heeft weinig neerslag gehad op de laserbehandeling van pigmentstoornissen. Dit is in tegenstelling met de vooruitgang bij *resurfacing* en de behandeling van vaatafwijkingen en hypertrichose. Derhalve is de uit 2004 daterende richtlijn *Laserbehandeling en Flitslamptherapie* op pigmentgebied onveranderd actueel, terwijl het hoofdstuk over vasculaire laserbehandeling deels achterhaald is. Nog steeds zijn er indicaties zoals *melasma* en *naevus van*



Hyperpigmentatie op de rechterbovenrug na behandeling met een flitslamp zes maanden geleden.

Becker die in het algemeen niet verbeteren door een laserbehandeling. En nog steeds is het resultaat van de behandeling van *cafe au lait maculae* wisselend en moeilijk te voorspellen. Behandeling van *naevi naevocellulares* met lasers blijft controversieel vanwege een onvolledige verwijdering van naevuscellen, het frequent ontstaan van repigmentaties en de verstoring van het histologische beeld waardoor evaluatie op een later moment verstoord wordt. Ook de mogelijkheid op maligne onttaarding na pigmentlaserbehandeling van naevi wordt als argument tegen behandeling gebruikt maar is tot op heden niet aangetoond. In tegenstelling tot de Verenigde Staten worden *congenitale naevi* in Nederland niet of nauwelijks behandeld met een pigmentlaser. Flitslampen zijn effectief voor de behandeling van efeliden, lentigines en dyschromieën. De *naevus van Ota* en de *naevus van Hori* zijn dankbare indicaties voor een pigmentlaser. Tevens kunnen ook andere chromoforen zoals tatoeagepigment, haemosiderine of geneesmiddelen geïnduceerde hyperpigmentaties als doel dienen voor de pigmentlaser.

BIJWERKINGEN

Laserbehandelingen van pigmentstoornissen worden gekenmerkt door een aantal beperkingen. Veelal kunnen pigmentstoornissen wel verbeterd, maar niet geheel verwijderd worden. Bovendien kunnen zowel reversibele als irreversibele complicaties ontstaan. Ook zijn de resultaten, afhankelijk van de aard van de afwijking, niet altijd blijvend. Met name bij melasma en naevus van Becker is de kans op reactieve repigmentatie groot. Bij de therapiekeuze dient rekening te worden gehouden met het huidtype.¹

LASERBEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET EEN DONKER HUIDTYPE

Vanwege het hoge gehalte aan epidermaal melanine vergt de donkere huid een behoedzame aanpak. Keloid, hyperpigmentaties en hypopigmentaties zijn bekende bijwerkingen die met name bij patiënten met een donker huidtype ontstaan.¹ In het algemeen moet gekozen worden voor veilige en dus lagere instellingen van laser of flitslamp, waardoor het resultaat verminderd en het aantal behandelingen toeneemt. Het risico op bijwerkingen moet kritisch worden afgewogen tegen de kans op verbetering. Meer dan bij patiënten met een licht huidtype is bescherming voor UV-licht voor en na behandeling essentieel om het ontstaan van postinflammatoire hypopigmentatie of hyperpigmentatie te voorkomen.

NIEUWE TECHNIKEN

Fractionele fothermolyse is een nieuw principe dat gekenmerkt is door het ruimtelijke fractioneren van de laserpuls in honderden kleine laserstralen.² Door de huid slechts gedeeltelijk (=gefractioneerd) te behandelen met patronen van microscopisch kleine

laserstralen van elk 70 tot 100 µm diameter, wordt het ontstaan van zichtbare wonden voorkomen. Deze techniek is veelbelovend voor de behandeling van pigmentstoornissen. Echter, tot op heden is de desbetreffende literatuur beperkt tot casuïstiek en kleine series.

LITERATUUR

1. Chan HH. *Effective and safe use of lasers, light sources, and radiofrequency devices in the clinical management of Asian patients with selected dermatoses.* *Lasers Surg Med.* 2005; 37(3): 179-85.
2. Manstein D et al. *Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury.* *Lasers Surg Med.* 2004; 34(5): 426-38.

SAMENVATTING

Patiënten veronderstellen vaak dat 'pigmentvlekken' goed reageren op behandeling met lasers en flitslampen. Het resultaat van een dergelijke behandeling is echter sterk afhankelijk van de soort pigmentafwijking. De uit 2004 daterende CBO-richtlijn Laserbehandeling en Flitslamptherapie is op pigmentgebied onveranderd actueel en dient als basis voor de juiste indicatiestelling. Tot de groep van de pigmentlaser behoren de KTP-laser (532nm), de Q switched robijnlaser (694nm), de Q switched alexandrietlaser (755nm) en de Q switched Nd:YAG laser (1064nm). Vanwege het hoge gehalte aan epidermaal melanine vergt de donkere huid een behoedzame aanpak. Keloid, hyperpigmentaties en hypopigmentaties zijn bekende bijwerkingen die in het bijzonder bij patiënten met een donker huidtype ontstaan. Fractionele fothermolyse is een nieuwe techniek die veelbelovend is voor de behandeling van pigmentstoornissen. Echter, tot op heden is de desbetreffende literatuur beperkt tot casuïstiek en kleine series.

SUMMARY

Patients with pigmented disorders often believe that lasers and intense pulsed light devices may improve their skin condition. However, the outcome of such a treatment depends largely on the diagnosis. The Dutch guideline on lasers and intense pulsed light sources dates from 2004, but is still up to date when it concerns pigmented lesions. The group of pigment lasers comprises the KTP laser (532nm), the Q switched ruby laser (694nm), the Q switched alexandrite laser (755nm) and the Q switched Nd:YAG-laser (1064nm).

Patients with darker skin types have to be treated cautiously as they are at risk for developing keloid, hyperpigmentation and hypopigmentation. Fractional photothermolysis is a novel concept which seems promising for pigmented disorders.

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dimethylfumaraat en de (immuno)pathogenese van psoriasis

H.J. Bovenschen

H.J. Bovenschen, afdeling dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres:
Dr. Bovenschen, afdeling dermatologie, UMC St Radboud
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
E-mail: J.Bovenschen@derma.umcn.nl

ACHTERGROND

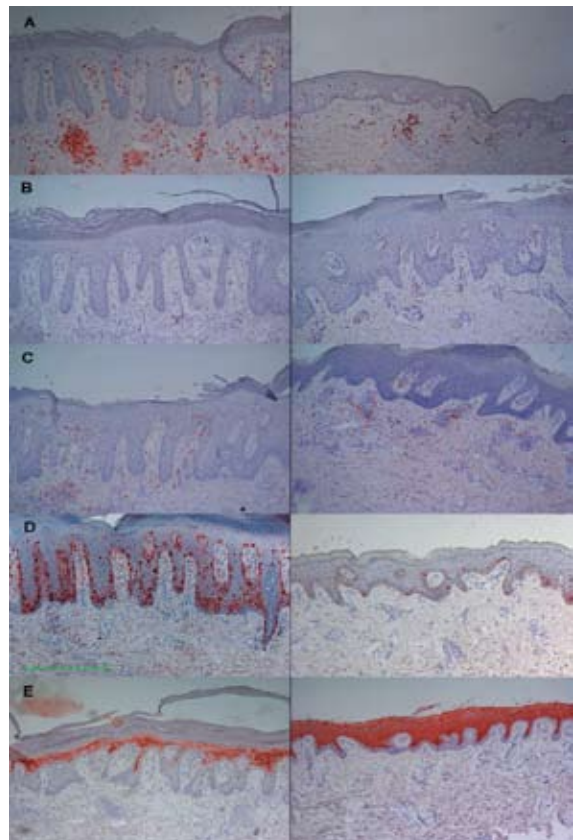
Infiltratie van T-cellen, epidermale hyperproliferatie en gestoorde differentiatie van keratinocyten zijn histopathologische kenmerken van psoriasis. Daarnaast zijn er cellen beschreven met NK-receptoren (CD94 en CD161), hier NK-T-cellen genaamd, die mogelijk een rol zouden spelen in de immunopathogenese van psoriasis.¹

METHODE

De genoemde parameters werden immunohistochemisch (CD3+, CD4+, CD8+, CD45RO+, CD45RA+, CD2+, CD25+, Ki67, Ki10, CD94, CD161, dikte van de epidermis) geëvalueerd bij zes patiënten, vóór en na behandeling met 720 mg dimethylfumaraat per dag voor 16 weken. De ernst van een *target plaque* werd gedefinieerd met de SUM-score voor erytheem, schilfering en induratie.

RESULTATEN

Op week 16 waren de PASI- en SUM-scores respectievelijk 55% ($p < 0,01$) en 49% ($p < 0,01$) gedaald ten opzichte van baseline. In concordantie met deze bevindingen werd gevonden dat epidermale hyperproliferatie (Ki67), keratinocytdifferentiatie (Ki10) en de dikte van de epidermis statistisch significant verbeterden en zelfs nagenoeg normaliseerden (alle $p < 0,01$). Ook werd een significante reductie gevonden voor vrijwel alle beschreven T-cel-subsets, zowel in de dermis als in de epidermis ($p < 0,05$). Daarentegen werd zowel in de dermis als de epidermis een



Figuur: Histopathologie van psoriasis, met immunohistochemie van CD3+-T-cellen (A), CD94+-cellen (B), CD161+-cellen (C), Ki67+-nucleï (D) en keratine-10-positieve cellen (E) vóór en na 16 weken behandeling met dimethylfumaraat, 720 mg 1dd. Vergroting: 100x.

kleine groep cellen gevonden met NK-receptoren (CD94 en CD161) die ondanks klinische verbetering, reductie van lesionale T-cellen en normalisatie van genoemde epidermale parameters, niet responsief waren en derhalve persisteerden na 16 weken behandeling (figuur).

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

Het is niet geheel duidelijk of NK-T-cellen bij psoria-

sis (1) regulatoire immunocyten zijn met inhibitoire capaciteiten, (2) initiërende pathogene immunocyten, of (3) zomaar *bystander cells* zijn zonder enige pathogenetische relevantie. NK-T-cellen worden in verband gebracht met vele auto-immuunziekten en zijn het meest bestudeerd bij insulineafhankelijke diabetes mellitus. Wat betreft diabetes is consensus dat NK-T-cellen een immunoregulatorische functie hebben: ze kunnen de pathogeniciteit van effector-T-cellen immunomoduleren door onder meer type-2-cytokines te produceren.² Nickoloff et al. hebben enkele studies verricht waarbij juist aanwijzingen naar voren kwamen dat NK-T-cellijnen psoriasis kunnen uitlokken in een muizenmodel.³ *In vivo* blijken er relatief weinig NK-T-cellen in de psoriasisplaque aanwezig, welke niet responsief blijken ondanks succesvolle behandeling met dimethylfumaraat.⁴ Een derde hypothese zou derhalve kunnen zijn dat NK-T-cellen in het midden van een plaque *bystanders* zijn die een rol zouden kunnen spelen bij het optreden van een relaps na het staken van therapie met dimethylfumaraat. Deze hypothese wordt gestaafd door een eerdere studie, waarbij werd gevonden dat de NK-T-celpool ten opzichte van het midden van een plaque, forse expansie vertoont in de rand van een centrifugaal uitbreidende psoriasisplaque.⁵ Er werd geconcludeerd dat dimethylfumaraat een effectieve therapie is voor plaque-type psoriasis en dat de klinische verbeteringen het gevolg kunnen zijn van

normalisatie van keratinocythyperproliferatie en -differentiatie en/of reductie in lesionale T-cellen, maar niet van veranderingen in NK-T-cellen.

LITERATUUR

1. Cameron AL, Kirby B, Fei W, Griffiths CE. Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2002;294:363-9.
2. Wang B, Geng YB, Wang CR. CD1-restricted NK T cells protect nonobese diabetic mice from developing diabetes. *J Exp Med.* 2001;94:313-20.
3. Nickoloff BJ, Bonish B, Huang BB, Porcelli SA. Characterization of a T cell line bearing natural killer receptors and capable of creating psoriasis in a SCID mouse model system. *J Dermatol Sci.* 2000; 24:212-25.
4. Bovenschen HJ, Langewouters AM, Kerkhof PC van de. Dimethylfumarate has pronounced effect on T-cell subsets, epidermal proliferation and differentiation, but not on NK-T cell subsets. *Am J Clin Dermatol.* 2008; In press.
5. Vissers WH, Arndtz CH, Muys L, Van Erp PE, Jong EM de, Kerkhof PC van de. Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic (CD8+) T cells appear early in the margin zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late. *Br J Dermatol.* 2004;150:852-9.

VERENIGINGSNIEUWS

Proefschrift

The susceptibility of trichophyton rubrum to photodynamic treatment

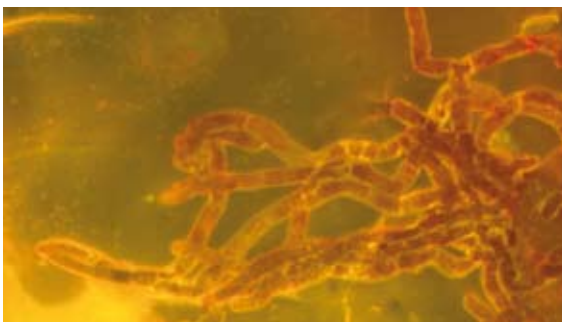
Op 9 oktober 2008 promoveerde te Leiden mevrouw Geertruida Maria Thérésia Smijs op een proefschrift getiteld: *The susceptibility of trichophyton rubrum to photodynamic treatment*.

Haar eerste promotor was prof. dr. J.A. Bouwstra, de tweede promotor was prof. dr. R. Willemze.

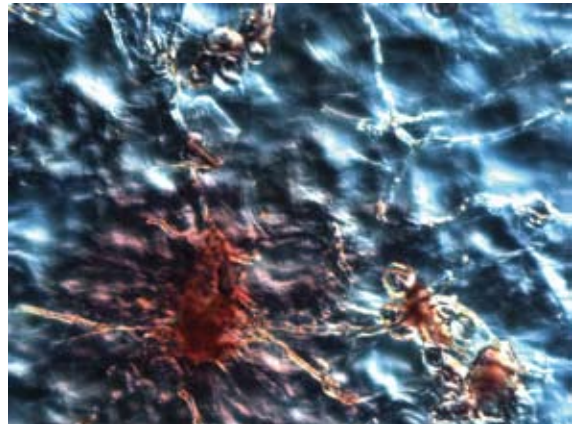
SAMENVATTING:

Schimmelinfecties van de huid, nagels en haren, die worden veroorzaakt door dermatofyten zijn wereldwijd de meest voorkomende infecties. Daarbij is de belangrijkste verwekker *Trichophyton rubrum*. Beperkingen van de huidige therapeutische opties voor deze schimmelinfecties zijn: de beperkte werkzaamheid, terugkeer van de infectie, gebrek aan therapietrouw bij de patiënten en in geval van orale medicatie beïnvloeding van de werkzaamheid door geneesmiddelinteracties en de kans op ernstige bijwerkingen.

Omdat deze infecties oppervlakkig blijven komt fotodynamische behandeling (PDT) in aanmerking.



Fluorescentiebeeld (630X), van een door PDT gedode schimmel. De oranje/rode fluorescentie van Sylsens B is (ten gevolge van een door PDT geïnduceerde lekkage in de wand) zichtbaar zowel binnen als buiten de schimmelwand.

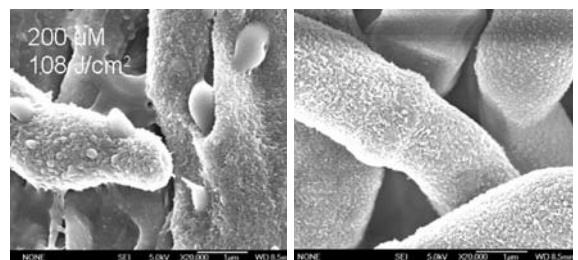


Differentie Interferentie Contrast (DIC, 400X) plaatje van een levende schimmel met het rood gekleurde Sylsens B aan de buitenkant van de schimmelhyfen.

PDT maakt gebruik van fotosensibilisatoren. Onder invloed van licht van een bepaalde golflengte worden deze stoffen geactiveerd. Bij PDT ontstaan zuurstofdeeltjes, die schadelijk zijn voor een groot aantal biologische systemen.

In het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, zijn voor een ex vivo situatie de condities uitgezocht, waarbij *T. rubrum* effectief via een eenmalige fotodynamische behandeling gedood kan worden. Dit resultaat wordt bereikt met een positief geladen porfyriene fotosensibilisator, Sylsens B, en rood licht. Opmerkelijk is de verkregen effectiviteit na slechts één behandeling van de schimmel aangehecht op de van de humane huid geïsoleerde hoornlaag. Zowel de sporen, al dan niet aangehecht op de hoornlaag, als het mycelium van deze schimmel bleken door deze eenmalige fotodynamische behandeling met Sylsens B gedood te worden.

De effectiviteit van licht met een golflengte, die in staat is tot nagelpenetratie, biedt een goed perspectief voor toepassing van deze behandelingsmethode bij onychomycosis, veroorzaakt door *T. rubrum*.



Scanning elektronenmicroscopische foto van behandelde (links) en onbehandelde schimmel (rechts).