

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

HOOFDREDACTIE

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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

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: derma@dchg.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

OPLAG

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:
Zie uitgever.

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info

AFBEELDING OMSLAG

Federico de Montefeltro geschilderd door Ferdinando Botero (1998)

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD	218
-----------	-----

PROGRAMMA	220
-----------	-----

ROUTEBSCHRIJVING	221
------------------	-----

ARTIKELN

Voedselallergie voor cassave: een kruisallergie met latex	222
Calcifylaxie met fatale afloop bij normale nierfunctie	224
Fixed drug eruption door flecaïnidegebruik	227
Annulair 'elastolytic giant cell granuloma': succesvolle behandeling met hydroxychloroquine	230
Een zeldzaam geval van vleesallergie	233
Perforerende collagenose bij een patiënt met diabetes mellitus type 2 en scabies	235
Gramnegatieve interdigitale bacteriële infectie van de voet door <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	238
Dermatitis neglecta, een verwaarloosde diagnose	241
Tolerantie voor penicilline bij patiënten met een type-I-allergie voor cefazoline	243
Cutane phaeohyphomycose bij een niertransplantatiepatiënte	246
Tepelafwijkingen bij kinderen	249
Plexiform neurofibroom lijkend op een congenitale naevus	253
Geneeskunde en dermatologie in het oude Egypte	256
De ziekte van Dercum: succesvolle behandeling met gabapentine	265
Gluteale hyperpigmentatie na ijzerinjecties	268
Allergisch contacteczeem door beroepsmatig contact met hortensia (<i>Hydrangea</i>)	270
Een kind met 'indeterminate'-celhistiocytose	273
Lichen planus en angiosaroom van de mamma geïnduceerd door radiotherapie	276
Spectrum van reactieve neutrofiele dermatosen bij een patiënt met myelodysplastisch syndroom	279

VOORWOORD

GEACHTE COLLEGAE,

De afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie van het UMC Utrecht verheugt zich erop om u op 12 juni aanstaande te mogen ontvangen ter gelegenheid van de 319e wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het is voor ons een bijzondere dag aangezien wij dan ook het 90-jarig bestaan van onze afdeling vieren.

De medische staf, de arts-assistenten en de onderzoekers hebben grote inzet vertoond om een aantrekkelijk wetenschappelijk programma voor u samen te stellen. Traditiegetrouw start het programma met de bespreking van een aantal interessante ziektebeelden die vooral betrekking hebben op de dermato-oncologie, de dermato-allergologie en de kinderdermatologie.

In tegenstelling tot wat u gewend bent, is deze casuïstiek niet beschreven in het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*; we hebben namelijk gekozen voor een andere aanpak. U krijgt de gelegenheid om via e-learning met een deel van deze casuïstiek kennis te maken; de NVDV heeft zich als doel gesteld om voor haar leden in het kader van nascholing e-learning te ontwikkelen en daaraan accreditatie te verbinden. Deze wetenschappelijke vergadering gebruiken we als pilot hiervoor. Van de afdeling Heelkunde van het LUMC hebben wij via dr. M. Vermeer de mogelijkheid gekregen om gebruik te maken van de door hen ontwikkelde e-learningsoftware. U heeft informatie ontvangen waarin staat vermeld hoe u toegang krijgt tot deze e-learningmodule. Degenen die de e-learningmodule hebben gevolgd, krijgen als beloning de PowerPoint-presentatie van de bespreking van de betreffende casus na afloop van de wetenschappelijke vergadering toegestuurd.

We denken dat we op deze wijze uw nieuwsgierigheid zowel vóór als tijdens de vergadering beter kunnen prikkelen. Het is de ambitie van de afdeling om de casussen die tijdens de vergadering worden gepresenteerd na de wetenschappelijke vergadering te publiceren in internationale dermatologische tijdschriften. U komt ze daar te zijner tijd dus weer tegen.

U vindt wel dermatologische casuïstiek uit het UMC Utrecht in dit nummer van het *NTDV*, maar dat is een soort extraatje van ons aan u.

Wat u ook niet vindt in dit nummer van het *NTDV*, zijn samenvattingen van de voordrachten in de blokken voedselallergie, fotodermatosen en eczeem. Deze worden namelijk afgedrukt in een boek dat wij ter gelegenheid van ons 90-jarig bestaan gaan uitgeven; het was uiteraard mooi geweest als dit boek op de dag van vergadering gereed was geweest; maar u zult vast begrijpen dat het organiseren van een wetenschappelijke vergadering voor een afdeling een grote klus is en dat het daarom niet haalbaar was om een en ander te combineren. Het boek zal in het najaar verschijnen; als compensatie hebben wij nog een aantal hoofdstukken aan het boek toegevoegd die betrekking hebben op onderzoek dat wij doen maar dat niet op 12 juni zal worden gepresenteerd. U hebt dus nog een mooi cadeau van ons tegoe.

Het verloopt allemaal wat anders dan anders maar het wijst zich vanzelf.

Wij kijken uit naar een feestelijke dag, wij hebben voor u een interessant programma samengesteld en wij verheugen ons dan ook op uw komst.

Carla Bruijnzeel-Koomen



STAFLEDEN DERMATOLOGIE

Voorste rij van links naar rechts:

Drs. A.M. Laheij-de Boer

Dr. A.M. Lammers

Drs. S.M. Couwenberg

Dr. H. Röckmann

Mw. C. van Veelen, clusterhoofd zorg

Achterste rij van links naar rechts:

Prof.dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen

Dr. V. Sigurdsson

Drs. C.J.W. Sanders

Drs. F. Rijken

Dr. A.C. Knulst

Niet op de foto:

Drs. J.W.M. Engelen

Dr. M.S. de Bruin-Weller

Dr. E. van Hoffen

Dr. E.F. Knol

Dr. S.G.M.A. Pasmans

Dr. J. Toonstra

Drs. H. van Weelden



ARTS-ASSISTENTEN DERMATOLOGIE

Voorste rij van links naar rechts:

Drs. M. Tijssen

Drs. H.Y. Lam

Drs. M. Verburg

Drs. O. ten Berge

Drs. I.M. Haeck

Drs. M. Houtappel

Drs. E. Cuperus

Achterste rij van links naar rechts:

Drs. P.L. Lee

Dr. J.M. Oldhoff

Dr. P.M. Gorter

Drs. D.C.A. Schijf

Drs. E.A. Schilderman

Drs. M. de Graaf

Dr. D.J. Hijnen

Dr. K.A.B.M. Pruissen-Peeters

Drs. A. Kusuma

Drs. L. Masthoff, anios dermatologie

PROGRAMMA

319^E WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN

DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE

Educatorium/Ruppertgebouw – Utrecht

Zaal Blauw in het Educatorium. Let op: niet in het UMC maar wel in de buurt!

VRIJDAG 12 JUNI 2009

- 9.00 – 9.30 **Ontvangst**
- 9.30 – 9.35 **Welkom Carla Bruijnzeel - Koomen**
- 9.35 – 10.35 **Casuïstiek I door aios onder leiding van J. Toonstra**

VOEDSELALLERGIE ONDER LEIDING VAN A. KNULST

- 10.35 – 10.55 **Prevalentie en management van voedselallergie**
T.M. Le
- 10.55 – 11.15 **Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek**
A.C. Knulst
- 11.15 – 11.35 **Nieuwe ontwikkelingen in de therapie**
E. van Hoffen
- 11.35 – 12.35 **Huishoudelijke vergadering NVDV**
- 12.35 – 13.15 **Lunch**

FOTODERMATOLOGIE ONDER LEIDING VAN V. SIGURDSSON

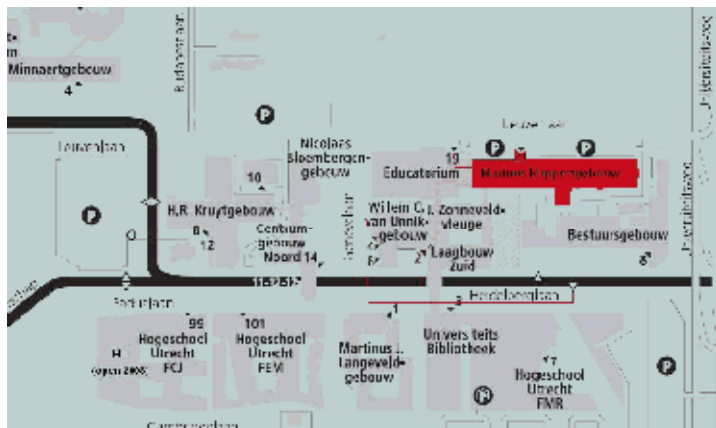
- 13.15 – 13.35 **Innate immuunrespons op UV**
P. Lee
- 13.35 – 13.55 **Huidveroudering door UV**
F. Rijken
- 13.55 – 14.15 **RCT: thuisbelichting versus poliklinische belichting met UV-B bij psoriasis**
M. Koek
- 14.15 – 15.15 **Casuïstiek II door aios onder leiding van C. Sanders**

ECZEEM ONDER LEIDING VAN E. KNOL

- 15.15 – 15.25 **Introductie**
C. Bruijnzeel
- 15.25 – 15.45 **Immunoregulatie**
D.J. Hijnen
- 15.45 – 16.05 **RCT: 'Digitale' versus 'face to face' zorg**
P. Eland
- 16.05 – 16.25 **RCT: CyA versus mycofenolzuur**
I. Haeck

Borrel na afloop

ROUTESCHRIJVING



MET OPENBAAR VERVOER

Per trein vanuit heel Nederland: NS Station Utrecht Centraal Station. Vanaf het station kunt u bus 12, 12S of 11 nemen richting 'De Uithof UMC AZU'. De busreis duurt ongeveer 15-20 minuten en kost 3 strippen. U kunt uitstappen bij de bushalte Heidelberglaan tegenover het bestuursgebouw. U loopt vervolgens naar de overkant van de Heidelberglaan (kant van het bestuursgebouw) naar het W.C. van Unnikgebouw. U kunt via dit gebouw het Educatorium/Ruppertgebouw bereiken.

De Uithof is ook goed te bereiken per bus vanuit de regio. Vanaf station Driebergen-Zeist is er ieder half uur (in de spits ieder kwartier) een directe verbinding.

Reisinformatie kunt u vinden op <http://www.9292ov.nl> of tel. 0900-9292.

MET DE AUTO

Vanuit Amsterdam

- A2 afslag Utrecht Noord
- N230 volgen tot A27
- A27 kruispunt Rijnsweerd richting De Uithof
- A28 eerste afslag De Uithof

Vanuit Den Haag/Rotterdam/Arnhem

- A12 knooppunt Lunetten richting Amersfoort
- A27 kruispunt Rijnsweerd richting De Uithof
- A28 eerste afslag De Uithof

Vanuit Hilversum/Breda

- A27 kruispunt Rijnsweerd richting De Uithof
- A28 eerste afslag De Uithof

Vanuit Amersfoort

- A28 afslag De Uithof (na afslag Zeist/Den Dolder)

Vanuit Den Bosch/Eindhoven

- A2 knooppunt Oudenrijn richting Amersfoort
- A27 knooppunt Lunetten richting Amersfoort
- A28 eerste afslag De Uithof

Op de A28 volgt u de Universiteitsweg tot u rechtsaf kunt slaan, de Leuvenlaan op. Aan uw linkerhand ziet u het Educatorium (glazen gebouw). Via de hoofdingang van het Educatorium gaat u direct links naar het Marinus Ruppertgebouw. In dat gebouw is de zaal Blauw.

PARKEREN

Op verschillende plaatsen op De Uithof zijn parkeerplaatsen aanwezig. De eerste 33 minuten parkeren zijn gratis. Iedere volgende periode van 33 minuten kost een halve euro en het maximale dagtarief bedraagt maximaal zeven euro. U kunt betalen met muntgeld of met een chipknip.

Let op: in de parkeergarage en op de genoemde parkeerterreinen kunt u alleen betalen met euromunten of chipknip.

Chipknipkaarten

* In het Educatorium is een chipknipverkoopautomaat waar prepaid chipknips te koop zijn van tien en twintig euro. Deze zijn niet alleen op de universiteit te gebruiken, maar door heel Nederland. *Let op:* het verkoopapparaat van de chipknips accepteert alleen tien- of twintig eurobiljetten. Ook bij de publieksbalie van de UBU kunt u een chipknipkaart kopen.

Parkeerruimte op de Uithof:

* Parkeergarage van de Universiteitsbibliotheek (530 plaatsen). Op de A28 volgt u de Universiteitsweg tot u een T-splitsing nadert (bij stoplichten) waarbij u rechtsaf kunt slaan. U komt dan op de Cambridgeaan. Na een paar honderd meter vindt u aan uw rechterhand de parkeergarage van de Universiteitsbibliotheek. U kunt de parkeergarage verlaten via de uitgang Heidelberglaan. Door de week is het W.C. van Unnikgebouw geopend en kunt u via dit gebouw het Educatorium/Ruppertgebouw bereiken.

* Parkeren aan het begin van de Leuvenlaan aan uw linkerhand. Entree via Educatorium en binnen direct linksaf. Dit is de ingang naar het Ruppertgebouw.

* Hieraan voorbijrijdend kunt u aan uw rechterhand de Budapestlaan inslaan. Even verderop vindt u parkeerplaats 'Budapestlaan en Botanische tuinen'. *Let op* alleen met euromunten betalen, geen chipknip.

* Een derde parkeerplaats vindt u op de Leuvenlaan tegenover het Minnaertgebouw: parkeerplaats 'Padualaan'.

ARTIKELLEN

Voedselallergie voor cassave: een kruisallergie met latex

A. Kusuma¹, A.C. Knulst², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen², H. Röckmann²

¹ Aios dermatologie

² Dermatologen

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

A. Kusuma

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: a.kusuma@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 56-jarige Cubaanse vrouw werd gezien op de polikliniek met een verdenking op een latexallergie en een voedselallergie voor cassave (maniok). Zij spreekt geen Nederlands. De heteroanamnese vermeldt dat ze bij contact met condooms, ballonnen en elastiekjes last krijgt van rinoconjunctivitis en zwelling van de huid, lippen en tong. Verder vermeldt deze dat zij in toenemende mate last krijgt van het eten van gekookte cassave. Binnen enkele minuten na het nuttigen ervan ontstaat jeuk in de mond, generaliseerde urticaria, benauwdheid en dysfagie. Ze is hiervoor drie keer op de SEH behandeld. Na het eten van ananas ervaart ze jeuk in haar mond en op de tong. Banaan eet ze zonder problemen. Groente- en fruitsoorten die vaak voorkomen met een latexallergie zoals kiwi, avocado en tamme kastanje eet zij nooit. Van andere voedingsmiddelen die ze eet, heeft zij geen last. Tevens krijgt ze jeuk aan haar handen na het aanraken van de *Ficus benjamina* die in haar woning staat. Patiënte heeft nooit last van spontaan optredende rinoconjunctivitis, urticaria of angio-oedeem. Ze gebruikt geen medicijnen, is niet atopisch en heeft een blanco voorgeschiedenis.

Dermatologisch onderzoek

Geen orale afwijkingen, tekenen van eczeem of urticaria.

Allergologisch onderzoek

Huidpriktesten lieten positieve reacties (2+ en 3+)

zien op alle geteste allergenen die kunnen kruisreageren met latex (avocado, banaan, kers, mango, ananas, nectarine, papaja, passievrucht, pruim, vijg, tamme kastanje en *Ficus benjamina*) en latex zelf. De serologie toonde een verhoogd latexspecifiek IgE van 42 kU/l. De *prick-to-prick*-test met rauwe cassave veroorzaakte een 3+-reactie en met gekookte cassave een 2+-reactie. Van de twintig controlepersonen reageerden er drie met een 1+- dan wel 2+-reactie op rauwe cassave. Geen enkele reageerde op gekookte cassave.

BESPREKING

Bij patiënte is sprake van een latexallergie, een milde allergie voor ananas en waarschijnlijk ten gevolge van kruisreactiviteit tevens een ernstige allergie voor cassave. Andere fruitsoorten dan banaan die kunnen kruisreageren met latex eet patiënte nooit, zodat de relevantie van sensibilisatie hiervoor niet duidelijk is. Patiënte is in het bezit van een medisch paspoort met vermelding van haar latexallergie en een noodset bestaande uit antihistaminica, orale corticosteroiden en epinefrine (Epipen® 0,3 mg intramusculair). Het vóórkomen van een voedselallergie met een latexallergie wordt ook wel het latex-fruitsyndroom genoemd. Dit beschrijft patiënten die naast hun latexallergie kruisreactiviteit vertonen met verschillende soorten fruit en groenten. Het gaat voornamelijk om banaan, kiwi, avocado en tamme kastanje. De laatste jaren zijn kruisallergieën met latex



Figuur 1. Cassave, een eetbare wortelknol.



Figuur 2. Cassavechips.

beschreven voor meerdere groenten en fruitsoorten, zoals ananas, passievrucht, papaya, mango, meloen, tomaat, aardappel, perzik, spinazie en aubergines.^{1,2} Niet altijd is even goed onderzocht in hoeverre de kruisreactiviteit met latex een rol speelt.

Cassave (figuur 1), ook wel maniok of yuca genoemd, is een eetbare wortelknol die zijn oorsprong vindt in Brazilië. Cassave wordt vaak bewerkt tot meel en veel gegeten als basisvoedsel in Afrika, Zuid-Amerika en Zuidoost-Azië. Cassave wordt in Nederland de laatste jaren ook steeds vaker gegeten door migranten, die hun voedingsgewoonten meenemen. Het wordt gebruikt als vervanger van aardappel of tarwebloem en is verkrijgbaar in de vorm van de cassavewortel, maar ook al verwerkt in producten zoals chips, frites, cake of brood (figuur 2).

Cassave bevat naast veel zetmeel soms ook hoge concentraties cyanide. Deze minder zoete cassave wordt bittere cassave genoemd. Zoete cassave bevat minder hoge concentraties cyanide. Om de cyanideconcentraties te verwijderen is het verstandig om voor consumptie de cassave te koken.

Tot nu toe zijn vier gevallen van een cassaveallergie

gerapporteerd, die allemaal geassocieerd bleken te zijn met een allergie voor latex.^{3,5} Het gaat hierbij om patiënten uit Mozambique of Brazilië, die na het eten van fruit dat kan kruisreageren met latex en later ook na het eten van cassave, een ernstige allergische reactie ondervinden met respiratoire of zelfs cardiovasculaire klachten. De kruisreactiviteit tussen cassave en latex werd hier door inhibitiestudies gedemonstreerd.^{4,5}

Wij beschrijven een patiënte met anamnestic een type-I-allergie voor latex en een voedselallergie voor cassave en ananas. De allergie voor cassave, ananas en latex werd door allergologisch onderzoek bevestigd. De diagnose: een kruisallergie van latex met cassave (en ananas) wordt verder ondersteund door de beschikbare literatuur.^{3,5}

Allergie voor cassave blijkt een niet vaak voorkomende voedselallergie te zijn. Gezien de toenemende diversiteit van de Nederlandse bevolking en haar eetgewoonten wordt cassave in toenemende mate geconsumeerd. Men moet bedacht zijn op een cassaveallergie bij patiënten met een latexallergie en andersom.

LITERATUUR

1. Beezhold DH, Sussman GL, Liss GM, Chang NS. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy* 1996;26:416-22.
2. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. Latex-fruit syndrome: frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997;52:404-10.
3. Galvao CES, Iwai LK, Andrade MEB, Kalil J, Morato FF. Latex allergy and cross-reactivity to manioc: report of 2 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;113:S61.
4. Gaspar A, Neto-Braga C, Pires G, et al. Anaphylactic reaction to manioc: crossreactivity to latex. *Allergy*. 2003;58:683-4.
5. Ibero M, Castillo MJ, Pineda F. Allergy to cassava: A new allergenic food with cross-reactivity to latex. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17:409-12.

SAMENVATTING

Een 56-jarige Cubaanse vrouw heeft naast klachten passend bij een latexallergie ook jeuk in de mond, urticaria, benauwdheid en dysfagie na het consumeren van cassave (maniok).

Ze blijkt allergisch te zijn voor latex en voor fruit dat voorkomt als kruisallergie met latex. Deze type-I-allergische reactie tegen cassave ten gevolge van een kruisreactie met latex is het eerste gedocumenteerde geval in Nederland. Gezien de toenemende diversiteit van de Nederlandse bevolking is het nuttig te denken aan een cassavevoedselallergie bij een reeds bestaande latexallergie en andersom.

SUMMARY

A 56-year-old woman from Cuban origin develops

besides her suspected latex allergy oral itching, urticaria, anguish and dysphagia after consuming cassava (manioc). We demonstrated that she was allergic against latex and against fruit that is known to cross react with latex. This type I allergic reaction against cassava due to the cross reaction with latex is the first case report in the Netherlands. Due to the increased diversity of the Dutch population we advice increased awareness of a cassava allergy when faced with an existing latex allergy and vice versa.

TREFWOORDEN

cassave – maniok – allergie – kruisreactie – latex

KEYWORDS

cassava – manioc – allergy – cross reaction – latex

Calcifylaxie met fatale afloop bij normale nierfunctie

M. Tijssen¹, R.J. Leguit², C.J.G. Sanders³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

² Patholoog, afdeling Pathologie, UMCU

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

Correspondentieadres:

M. Tijssen

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: m.tijssen-5@umcutrecht.nl

INLEIDING

Een 49-jarige obese vrouw had sinds enkele maanden ulcera op haar onderbenen. Sinds enkele weken was er een progressief verlopende uitbreiding van deze pijnlijke huidafwijkingen verspreid over het lichaam. Patiënte werd hiervoor opgenomen op de afdeling Dermatologie voor klinische behandeling. Het opvallende aan deze casus was het ontbreken van nierfalen en het snelle infauste beloop.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Bij patiënte waren de eerste ulcera ontstaan na het stoten aan een postool in het verzorgingshuis. Ook

had ze ulcera aan haar dijbeen gekregen nadat ze drukplekken had opgelopen in haar rolstoel. Daarna was er snel uitbreiding van deze pijnlijke huidafwijkingen. De voorgeschiedenis vermeldde verder polyneuropathie, tweemaal een spontane abortus, depressie, alcoholabusus en coronaire sclerose waarvoor CABG drie jaar voor de huidige opname. Als medicatie gebruikte patiënte acenocoumarol, metoprolol, furosemide, spironolacton, colecalciferol (vitamine D₃), foliumzuur, thiamine, ranitidine, amitriptyline en morfinepreparaten.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie werd vooral op de benen, maar ook op de romp een beeld van livedo reticularis gezien. In deze gebieden verspreid werden grote, diepe en pijnlijke ulcera met zwarte necrose, reikend tot in de subcutis gezien. De randen waren erythemateus (figuur 1). In de rechtermamma waren zwellingen palpabel en ter plaatse van het abdomen werden multipale subcutane infiltraten gevoeld. Het overige algemeen lichamelijke onderzoek was niet bijdragend.

Differentiële diagnose

We stelden een uitgebreide differentiële diagnose op van: polyarteritis nodosa, panniculitis, coagulatiestoornissen (zoals antifosfolipidensyndroom, proteïne-S- en -C-deficiëntie), antitrombine-III-deficiëntie, cryofibrinogenemie, coumarinegeïnduceerde necrose, cholesterolembolie, calcifylaxie, auto-immuunziekten (zoals SLE), infectieus proces, hematologische maligniteiten (zoals paraproteïnemie).

Histopathologisch onderzoek

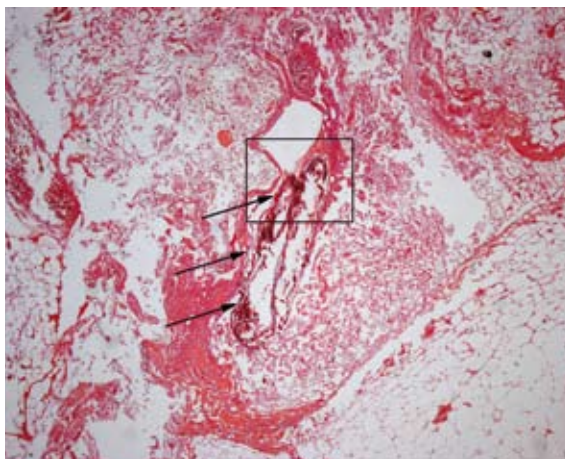
Diagnostische excisies van verschillende wondranden lieten uitgebreide necrose van de subcutis zien, met soms tevens ischemische veranderingen in de dermis en ulceratie van de epidermis. Focaal werden arteriën met opvallende calcificaties gezien (figuren 2 en 3).

Laboratoriumonderzoek

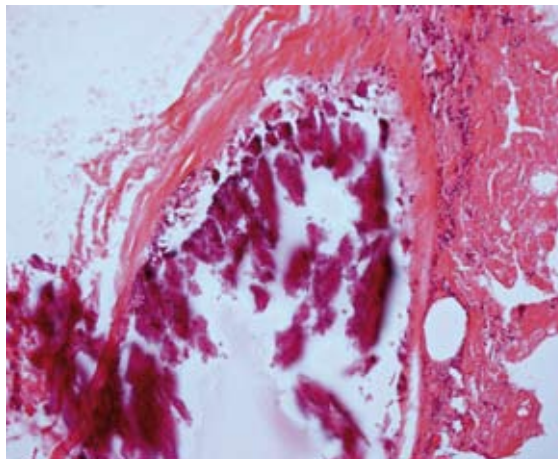
Het laboratoriumonderzoek liet een normochrome normocytair anemie (Hb 6,4 mmol/l) zien. Alkalische fosfatase en gamma-GT waren respectievelijk met 230 U/l en 191 U/l verhoogd, evenals de CRP met 266. Overige parameters waaronder trombocyten, leukocyten, nierfuncties, leverenzymen, amy-



Figuur 1. Huidafwijkingen aan rechter bovenbeen en bil met livedo reticularis, erytheem en uitgebreide necrose.



Figuur 2. Vet- en bindweefsel met hierin een bloedvat (pijlen) met uitgebreide verkalking (calcifylaxie). HE, vergroting 20 x.



Figuur 3. Detail van figuur 2 (kader) waarin een deel van het bloedvat met in de wand duidelijke (paarse) calcificaties. HE, vergroting 200 x.

lase, calcium, fosfaat en parathormoon (PTH) waren normaal. Het overig laboratoriumonderzoek liet geen aanwijzingen voor antifosfolipidensyndroom zien en er waren geen afwijkingen in de bloedstolling. Het vetspectrum was niet afwijkend; er waren geen aanwijzingen voor monoklonale gammopathie of paraproteïnemie en ook de auto-antilichamen waren niet aanwezig. De glucosespiegels en de vitamine-D-spiegels waren normaal. Cryoglobulines werden niet gevonden.

Aanvullend onderzoek

Een beenmergpunctie liet alleen een reactief proces zien. Wondkweken waren positief voor *Proteus mirabilis* en *Escherichia coli*. Kweken op mycobacteriën en atypische mycobacteriën waren negatief. Een echogeleide punctie van de rechterborst in verband met palpabele zwellingen liet geen aanwijzingen voor maligniteit zien. De echo van het abdomen liet geen afwijkingen zien aan de buikorganen. Een X-thorax was niet afwijkend.

Diagnose

Calcifylaxie.

Therapie en beloop

De lokale behandeling van ulcera bestond uit chirurgisch debridement, applicatie van zilversulfadiazinegazen en verpleging tussen metallinelakens. Morfinomimetica werden gegeven voor pijnstilling. Alle stollingsfactoren waren aanwezig in normale concentratie, maar in overleg met de cardioloog werd acenocoumarol toch omgezet in acetylsalicylzuur. Het huidbeeld verbeterde hierop niet. Tevens werd vitamine-D-medicatie gestaakt wat evenmin tot verbetering leidde. Tijdens opname werden verschillende bloedkweken verricht; deze bleven negatief. Later werd patiënte respiratoir insufficiënt waarna ze werd overgeplaatst naar de intensive care. Daar is patiënte overleden op basis van *respiratory distress syndrome* op grond van septicemie met *Staphylococcus aureus* als verwekker.

BESPREKING

Calcifylaxie is een zelden voorkomende progressieve ziekte die in 1962 voor het eerst beschreven werd.¹ Dit beeld wordt het meest beschreven bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die hemodialyse krijgen of recent een niertransplantatie hebben ondergaan. Het laatste decennium is de incidentie van calcifylaxie bij dialysepatiënten van 1% naar 5% gestegen, onder andere door toename in gebruik van calciumfosfaten en vitamine-D-analogen bij hyperparathyreoïdie. De huid is voornamelijk aangedaan en uitgebreidere vormen waarbij onder andere longen, hart, maag, pancreas en nieren meedoen, komen veel minder voor.²

Calcifylaxie wordt gekarakteriseerd door calcificaties in de media van kleine arteriën, endovasculaire fibrose en extravasculaire calcificaties die leiden tot progressieve necrose in de dermis en het subcutane vet. De ischemische veranderingen leiden initieel tot geïndureerde plaques en/of livedo reticularis met palpabele subcutane nodi, vooral op plaatsen met dickere huid en subcutis zoals billen en proximale extremiteiten. Patiënten hebben veel klachten van pijn. Aansluitend ontstaat ulceratie met necrose van de huid en subcutis met toegenomen kans op superinfecties en verhoogde mortaliteit.^{1,3}

De belangrijke associaties die bij het ontstaan van calcifylaxie een rol spelen, zijn: hyperparathyreoïdie, vitamine-D-suppletie, verhoogd serumcalcium en -fosfaat, afwijkende stollingsfactoren (proteïne C en S, antitrombine-III-deficiëntie, cryofibrinogenemie, antifosfolipidensyndroom) en mogelijk ook bij een stoornis in de inhibitie van vasculaire calcificatie.^{1,2} Overige risicofactoren voor calcifylaxie zijn: Kaukasisch ras, vrouwelijk geslacht, morbide obesitas, recent fors gewichtsverlies, gebruik van coumarines in combinatie met afwijkende stollingsfactoren, gebruik van calciumcarbonaat en een laag serumalbumine.²

Er zijn *case reports* beschreven met calcifylaxie bij patiënten met inflammatoire darmziekten, (alcoholische) levercirrose, cholangiocarcinoom, reumatoïde artritis, SLE en na borstkanker waarvoor chemo-

therapie in de voorgeschiedenis, al dan niet met terminale nierinsufficiëntie. Prednisongebruik is een risicofactor en lijkt een associatie met de hoge mortaliteit te hebben.²⁻⁶ Kortom, er zijn veel associaties beschreven, maar de meest voorkomende oorzaken komen we tegen bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

Bij de gepresenteerde patiënte werd calcifylaxie bevestigd door het histopathologisch onderzoek. Als vasculitis of cholesterolembolie in de differentiële diagnose staan, dan is dit onderzoek zeker aangewezen. Onze patiënte had diverse risicofactoren zoals vrouwelijk geslacht, blank, obesitas, coumarinegebruik en vitamine-D-gebruik. Dit laatste kreeg ze in het verzorgingstehuis toegediend omdat ze niet buiten kwam en haar dieet mogelijk deficiënt was. Vitamine D kan atherosclerose en plaquecalcificatie veroorzaken die dosisafhankelijk is. Ook is media-calcificatie van arteriën door vitamine-D-gebruik beschreven. In hoeverre dit bij onze patiënte van belang was, is onduidelijk.

Om calcifylaxie te voorkomen is het goed om bij risicogroepen het plasmacalcium, -fosfaat en het PTH te controleren en eventueel te corrigeren. Bij het ontstaan van calciphyllaxis cutis wordt een intensieve lokale wondzorg toegepast en is het belangrijk om lokaal trauma te vermijden. De pijn moet adequaat bestreden worden en zo nodig worden systemische antibiotica gegeven. Verhoogde plasmacalcium- en -fosfaatspiegels moeten worden gecorrigeerd. Verhoogde PTH-waarden wordt gecorrigeerd met niet-vitamine-D-analogen zoals cinacalcet, een calcimeticum. Indien correctie niet mogelijk is, wordt parathyreoïdectomie aanbevolen. Coumarinederivaten kunnen het best gestopt worden. Bij patiënten

met immuunsuppressie moet overwogen worden om de dosering ervan te verlagen. Er zijn studies waarbij ulcera goede genezingstendens vertonen door gebruik van hyperbare zuurstof. Natriumthiosulfaat is een antioxidant en verbetert de oplosbaarheid van calciumdeposities. Intraveneuze therapie met natriumthiosulfaat wordt recentelijk succesvol toegepast waarbij gunstige resultaten binnen enkele dagen tot zes maanden worden gezien.^{3,7}

LITERATUUR

1. Oh D, Eulau D, Tokugawa D, Mc Guire J, Kohler S. Five cases of calciphyllaxis and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:979-87.
2. Rogers N, Coates P. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:629-34.
3. Santos P, Hartle J, Quarles L. Review literature calciphyllaxis. www.uptodate.com 2008.
4. Severine M., Taraszka K, Schaffer J, Lazova R, Schechner J. Calciphyllaxis associated with acute, reversible renal failure in the setting of alcoholic cirrhosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:125-8.
5. Kyttaris V, Timbil S, Kalliakos D, Vaiopoulos G, Weinstein A. Calciphyllaxis: A pseudo-vasculitis syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:264-7.
6. Mastruserio D, Nguyen E, Nielsen T, Hessel A, Pellegrini A. Calciphyllaxis associated metastatic breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:295-8.
7. Hackett B, McAleer M, Sheeman G, Powell F, O'Donnell B. Calciphyllaxis in a patient with normal renal function: response to treatment with sodium thiosulfate. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:39-42.

SAMENVATTING

Calcifylaxie is een zelden voorkomende, progressieve en vaak fataal verlopende ziekte die gekarakteriseerd wordt door calcificaties in kleine arteriën die progressieve necrose van de huid tot gevolg kunnen hebben. Dit beeld wordt vaak gezien in samenhang met terminale nierinsufficiëntie, hemodialyse of niertransplantaties. Het beeld komt ook voor bij patiënten met verhoogde serumwaarden van calcium, fosfaat, parathormoon of met afwijkende stollingsfactoren en vitamine-D-suppletie. Andere risicofactoren zijn onder andere het Kaukasische ras, vrouwelijk geslacht en morbide adipositas. Calcifylaxie is beschreven bij patiënten die tevens bekend waren met de ziekte van Crohn, levercirrose, cholangiocarcinoom, reumatoïde artritis, systemische lupus erythematosus en na borstkanker waarvoor met chemotherapie is behandeld. We beschrijven een casus met fatale afloop waarbij er geen evident nierfalen is; ook zijn er geen stollingsafwijkingen en zijn er geen afwijkingen in het calcium, fosfaat of parathormoon.

SUMMARY

Calciphyllaxis cutis is a rare and progressive disorder characterized by calcification of small arteries that leads to progressive necrosis of the skin. Calciphyllaxis cutis commonly occurs in patients with renal failure, on haemodialysis or after renal transplant. It may also be associated with hypercalcemic state, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, use of vitamin D analogues and hypercoagulable state. Other risk factors are Caucasian ancestry, female gender and obesity. Calciphyllaxis cutis is reported in patients with Crohn's disease, liver cirrhosis, cholangiocarcinoma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and breast cancer treated with chemotherapy. We present a case with fatal outcome without associated diseases like end-stage renal disease, abnormalities of coagulation, hypercalcemic state, hyperphosphatemia or hyperparathyroidism.

TREFWOORDEN

calcifylaxie – vitamine D

KEYWORDS

calciphyllaxis– vitamin D

Fixed drug eruption door flecaïnidegebruik

E.A. Schilderman¹, C.J.G. Sanders²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

E.A. Schilderman

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(Go2.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: e.a.schilderman@umcutrecht.nl

INLEIDING

Reacties op geneesmiddelen worden frequent gezien in de dermatologische praktijk. Een *fixed drug eruption* (FDE) is een van deze reacties waarbij circumscribeerde laesies optreden na systemische expositie. Na herhaalde expositie treedt, in de meestal gehyperpigmenteerde restlaesie, een nieuwe reactie op. Een FDE wordt gemeld bij verschillende geneesmiddelen, waarbij specifieke voorkeurslocaties lijken te bestaan.

Er is slechts eenmaal eerder een FDE met een bulleus aspect bij het gebruik van flecaïnide beschreven. Wij presenteren een 76-jarige man met een FDE met een maculeus aspect op flecaïnide welke in één jaar tijd vier keer is opgetreden.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 76-jarige man meldt zich op de polikliniek Dermatologie met rode plekken op benen, armen en romp welke minimaal jeuken.

De plekken ontstaan in drie tot vier dagen tijd, initieel op de benen, waarna uitbreiding volgt. Kort na het ontstaan treedt herstel op met gehyperpigmenteerde gebieden als restafwijking. Het klachtenpatroon heeft zich vier keer in één jaar voorgedaan, voorheen heeft patiënt soortgelijke klachten niet eerder meegemaakt.

De voorgeschiedenis vermeldt osteoporose en hart-ritmestoornissen.

De gebruikte medicatie bestaat uit alendroninezuur en flecaïnide, waarvan het laatste middel sinds drie jaren alleen zo nodig wordt gebruikt. Hiervoor werd



Figuur 1. Linkeronderbeen met blauw doorschemerende maculae.



Figuur 2. Macula in detail.

het middel continu gebruikt en zonder problemen verdragen.

Alendroninezuur is tijdelijk gestaakt waardoor de klachten aanvankelijk leken te verdwijnen. Een recidief volgde echter enkele maanden later.

Dermatologisch onderzoek

Op de benen, armen en romp zien wij een twintigtal blauw doorschemerende gehyperpigmenteerde maculae met een diameter van 1-5 cm (figuren 1 en 2).

Histopathologisch onderzoek

Er is sprake van subepidermale blaarvorming. In de epidermis zijn dode keratinocyten aanwezig welke deels geclusterd zijn. Er zijn naast veel eosinofiele granulocyten ook neutrofielen, macrofagen en lymfocyten in de dermis aanwezig (figuur 3).

Aanvullend onderzoek

Epicutane provocatietest. Flecaïnide 30% in vaseline werd op de rug en op een restafwijking op het onderbeen aangebracht gedurende 72 uur.

Uitslag: negatief.

Orale provocatietest. Na inname van flecaïnide 100 mg ontstond er binnen een uur jeuk in het gelaat en aan armen en benen. Na drie dagen verschenen erythemateuze maculae en plaques verspreid over het lichaam.

Uitslag: positief.

Diagnose

Fixed drug eruption op flecaïnide.

Therapie en beloop

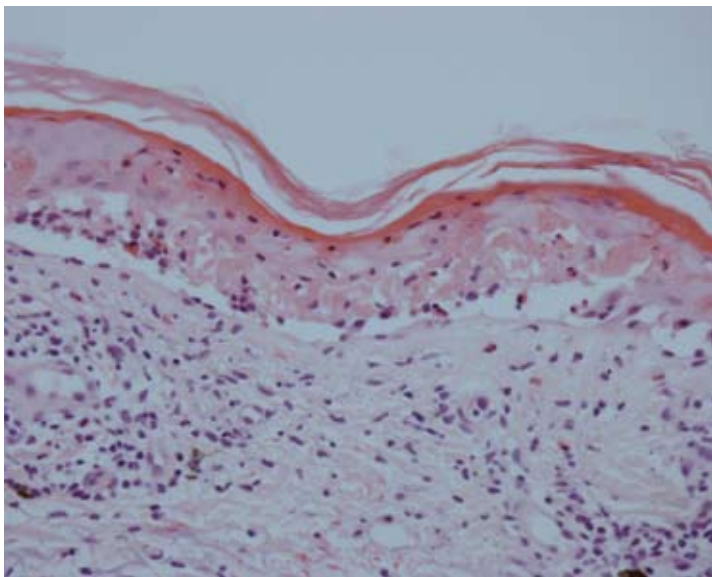
Na het staken van flecaïnide, waarvoor in samenwerking met de behandelend cardioloog een alternatief werd gevonden, verdween het bovengenoemde huidbeeld en traden de klachten niet meer op.

BESPREKING

Een FDE is een type-IV-reactie waarbij cytotoxische T-cellen een belangrijke rol spelen.¹ Vaak ontstaan erythemateuze plaques met soms vorming van bullae die steeds op dezelfde plaats verschijnen na gebruik van bepaalde medicatie. Soms is lokaal contact met het medicijn waarvoor overgevoeligheid bestaat ook voldoende voor een lokale FDE. Tijdens het genezingsproces treedt in veel gevallen hyperpigmentatie op.²

In een studie van 105 patiënten met een FDE bleek dat cotrimoxazol (63,8%) en naproxen (23,8%) de meest voorkomende veroorzakers waren van een FDE, gevolgd door oxycamderivaten en dipyrone. Cotrimoxazol manifesteerde zich op de genitale mucosa, naproxen veroorzaakte vooral laesies op de lippen. Oxycamderivaten induceerden laesies op zowel genitaliën, lippen, romp en handen en dipyrone voornamelijk op de romp en extremiteiten.³ Pseudoefedrine en tetracyclines worden eveneens genoemd als veroorzaker van een FDE.²

De duur tot het optreden van een FDE na starten van



Figuur 3. Histologisch beeld van fixed drug eruption: subepidermale blaarvorming met hierin dode keratinocyten welke deels geclusterd zijn. Naast veel eosinofiele granulocyten zijn ook neutrofielen, macrofagen en lymfocyten aanwezig.

het luxerende medicijn varieerde van één week tot tien jaar met een gemiddelde van 22,4 maanden.³ Over de oorzaak van de specifieke lokalisaties van FDE-laesies is nog geen eenduidigheid, maar bepaalde medicijnen lijken voorkeursplaatsen te hebben. Trauma of infectie op de plaats van de latere FDE-laesies in het verleden wordt als mogelijke oorzaak genoemd.

Een epicutane test, waarbij het verdachte medicijn in een concentratie van 1% tot 50% onder occlusie op een oude laesie wordt aangebracht, is een veilige maar niet-sensitieve en ongestandaardiseerde testmethode.¹ Bij een FDE, zonder eerder doorgemaakte ernstige reactie, is een orale provocatietest echter de enige betrouwbare methode om de diagnose te bevestigen.⁴ Als behandeling voor een milde reactie kunnen topische corticosteroiden worden gebruikt; bij heftige reacties worden systemische corticosteroiden (0,5 mg/kg, 3-5 dagen) geadviseerd.¹ Een FDE op flecaïnide is slechts eenmaal beschreven bij een 69-jarige patiënt die tweemaal daags 50 mg flecaïnide tegen een tachycardie gebruikte. Het huidbeeld ontstond na drie weken gebruik met jeukende vesikels welke conflueerden tot een bulla op de linkervoet. Het klinische beeld was aanzienlijk anders bij onze patiënt waarbij multipale blauw doorschemerende maculae aanwezig waren. Bij beide patiënten werden histologisch subepidermale blaarvorming, epidermale necrose en veel eosinofiele granulocyten gezien.

Verschillende andere cutane huidafwijkingen die niet behoren tot een FDE-reactie zijn reeds gemeld bij het gebruik van flecaïnide zoals pruritus, psoriasis, urticaria en flushes.⁵ Een *fixed drug eruption* op flecaïnide met multipale blauw doorschemerende maculae is nog niet eerder in de literatuur beschreven.

Wij melden de waarneming bij het LAREB.

LITERATUUR

1. Özkaya E. Fixed drug eruption: state of the art. *JDDG* 2008;6:181-8.
2. Bologna JL. *Dermatology*. 2nd edition, 2008: 303, 312, 947, 1383.
3. Özkaya-Bayazit E. Specific site involvement in fixed

- drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1003-7.
4. Gupta R. Drugs causing fixed drug eruptions: Confirmed by provocation tests. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:120-1.
5. Charles F. Bullous fixed drug eruption caused by flecainide. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:3.

SAMENVATTING

De ziektegeschiedenis wordt beschreven van een 76-jarige man met op benen, armen en romp een twintigtal blauw doorschemerende gehyperpigmenteerde maculae. Het beeld is in één jaar tijd vier keer opgetreden. Patiënt gebruikte alendroninezuur en flecaïnide waarvan het laatste middel alleen zo nodig. Voorheen werd flecaïnide zonder problemen verdragen.

Histologisch onderzoek van de huid toonde subepidermale blaarvorming met dode keratinocyten en veel eosinofiele granulocyten. Een epicutane provocatietest met flecaïnide was negatief; een orale provocatietest met flecaïnide induceerde de kenmerkende huidafwijkingen die passen bij een *fixed drug eruption*. Na vervanging van flecaïnide trad het huidbeeld niet meer op. Een *fixed drug eruption* met deze klinische presentatie op flecaïnide is niet eerder in de literatuur beschreven.

SUMMARY

The history is presented of a 76-year-old male who developed 20 hyperpigmented macules on legs, arms and trunk. This occurred four times in one year and was self-limiting. He used alendronic acid and flecainid; the latter drug was used on demand. He had used flecainid continuously without any problems in previous years. Histology of skin lesion showed subepidermal blister formation with apoptotic keratinocytes and many eosinophils. Patchtesting for flecainid was negative but an oral provocation test with flecainid induced the typical skin lesions. After replacing flecainid the macules disappeared.

A fixed drug eruption to flecainid with this clinical presentation hasn't been described before.

TREFWOORDEN

fixed drug eruption – flecaïnide

KEYWORDS

fixed drug eruption – flecainid

Annulair 'elastolytic giant cell granuloma': succesvolle behandeling met hydroxychloroquine

H.Y. Lam¹, V. Sigurdsson²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

H.Y. Lam

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: h.y.lam@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 27-jarige vrouw presenteerde zich met een huidlaesie op haar linkerslaap die zich sinds tien maanden langzaam uitbreidde. Deze plek gaf haar geen klachten, behalve dat het cosmetisch storend was. Echter sinds korte tijd was er ook een tweede soortgelijke laesie ontstaan op de rechterzijde van haar voorhoofd. Zij had daarbij geen koorts, gewichts-, gastro-intestinale of oogklachten.

Dermatologisch onderzoek

Op het voorhoofd links en rechts zagen we een tweetal annulaire polycyclische plaques met een rode verheven rand en centrale verbleking met atrofie (figuur 1a). De randen voelden bij palpatie geïnfiltreerd aan.

Histopathologisch onderzoek

Het huidbiopt toont een normale epidermis. De dermis bevat een uitgebreid granulomateus infiltraat bestaande uit talrijke reuscellen, in combinatie met mononucleaire histiocyten en lymfocyten (figuren 2a en 2b). Ter plaatse zijn elastinevezels afwezig. Alleen aan de rand van de laesie, onderin het biopt, zijn nog elastinevezels aanwezig, welke worden gefagocyteerd door de reuscellen (figuren 2c en 2d). Er wordt geen necrobiose gezien en er is geen solaire elastose aanwezig.

Diagnose

'Annulair elastolytic giant cell granuloma (AEGCG)'.

Therapie en beloop

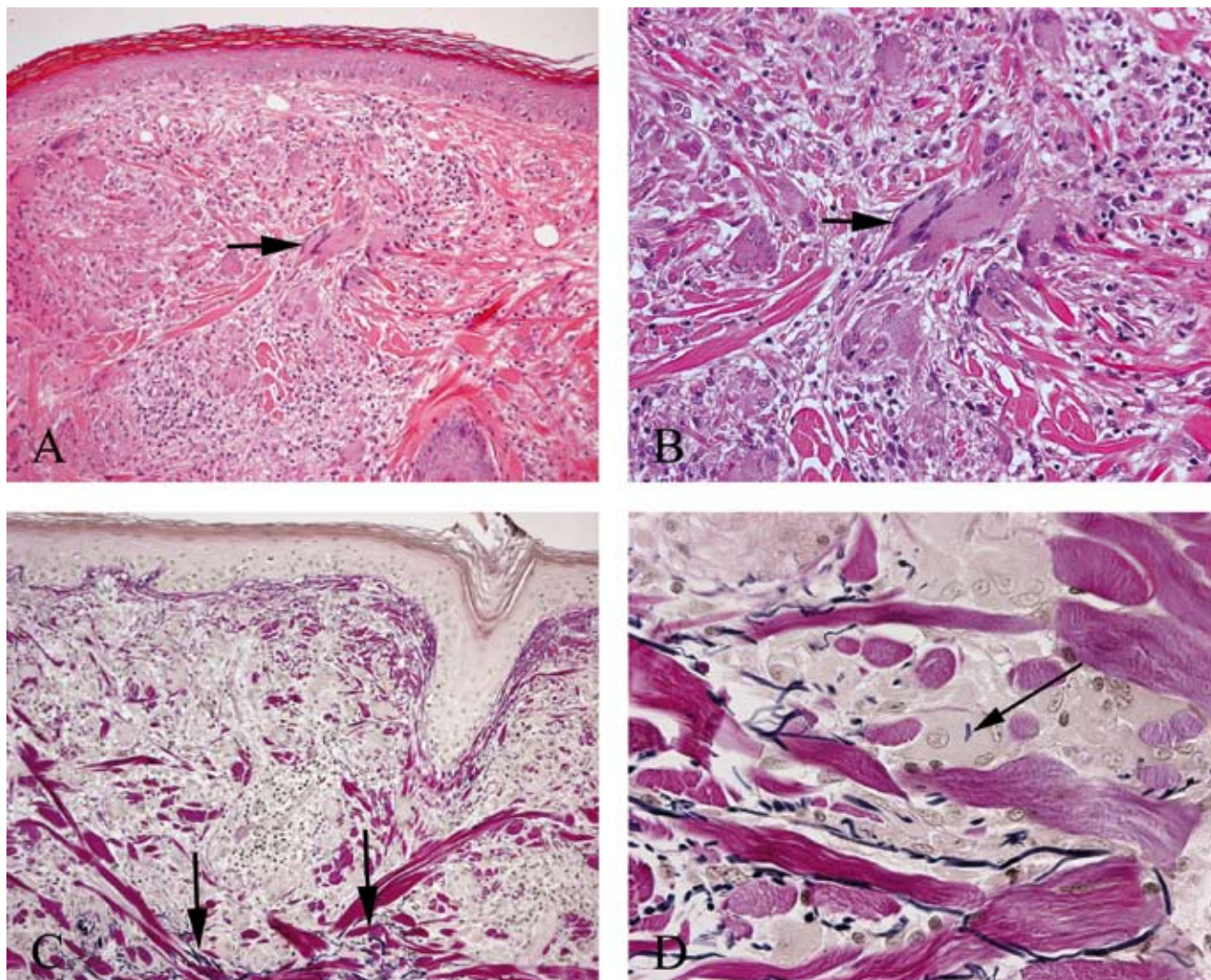
In eerste instantie werd gestart met een klasse-3-corticosteroidencrème tweemaal daags. Dit leek aanvankelijk goed effect te hebben, maar patiënte



Figuur 1a. Patiënte bij presentatie.



Figuur 1b. Patiënte, negen maanden na behandeling met 2dd 200 mg hydroxychloroquine.



Figuur 2. Huidbiopt voorhoofd.

a en b: Overzicht en detail met in de dermis multiële reuscellen (pijlen) (HE, 100 en 200x).

c en d: Alleen aan de rand van de laesie zijn nog elastinevezels aanwezig (c, pijlen), welke worden gefagocyteerd door de reuscellen (d, pijl) (Elastica von Gieson, 100 en 400x).

kwam snel terug omdat de plekken toch bleven groeien. Wij besloten toen tweemaal daags 200 mg hydroxychloroquine aan de behandeling toe te voegen. Hierop werden de plekken na drie maanden duidelijk minder zichtbaar en ontstond er klinisch een duidelijke vermindering van de randactiviteit en werd het ziektebeeld stabiel (figuur 1b).

BESPREKING

De beschrijvende naam AEGCG is in 1979 geïntroduceerd door Hanke et al.¹ Zij beschreven een ziektebeeld dat gekenmerkt wordt door een gelokaliseerde chronische inflammatoire reactie van groter wordende annulaire plaques met een kenmerkende histologie. Ook concludeerden ze dat hetzelfde ziektebeeld eerder in de literatuur onder andere namen werd beschreven: atypical necrobiosis lipoidica of the face (and scalp), granulomatosis disciformis van Miescher, en O'Brien's actinic granuloma.^{1,3} Waarschijnlijk is granuloma multiforme ook dezelfde ziekte als AEGCG.⁴

AEGCG is een zeldzame ziekte die voornamelijk

voorkomt bij vrouwen vanaf de leeftijd van 30 jaar. Klinisch beginnen de plekken van AEGCG als langzaam uitbreidende huidkleurige, erythemateuze papels of annulaire plaques met verheven erythemateuze randen, met daarbij een licht atrofisch gehypopigmenteerd centrum. Ze zijn vaak asymptomatisch, maar kunnen soms jeuken of branderig aanvoelen. De voorkeursplaatsen zijn huidgebieden die blootgesteld zijn aan de zon, zoals het gezicht, de nek en de onderarmen, maar AEGCG wordt ook op andere huddelen beschreven die niet aan de zon zijn blootgesteld.⁵ Er is één casus beschreven waar zowel cutane als systemische klachten voorkwamen bij AEGCG.⁶ Naast cutane laesies zagen de auteurs bilaterale uveïtis, lymfadenopathie en gastro-intestinale klachten. Bij onze patiënte waren er geen aanwijzingen voor een systemische lokalisatie aanwezig. De belangrijkste histopathologische kenmerken kunnen het beste gezien worden in een excisiebiopt aan de rand van een plaque.^{1,3} Drie zones kunnen er dan worden onderscheiden:

1. Vaak ziet men in de gezonde huid veel solaire elastosis in het bovenste deel van de dermis, maar

dit kan ook zonder solaire elastosis.

2. Ter plaatse van de actieve rand is een granulomateuze reactie met soms aanwezigheid van fragmenten elastine in de reuscellen (elastofagocytosis) en ook soms asteroïd bodies (degeneratieve elastinevezels), zonder aanwijzingen van necrobiose, palissadering van histiocyten, plasmacellen, lipiden, of mucine.
3. Er is geen elastine in de centrale atrofische zone aanwezig.^{1,3} Deze specifieke histologische kenmerken onderscheidt AEGCG van granuloma annulare, necrobiosis lipoidica en cutane sarcoidose, welke de belangrijkste histologische differentiaal-diagnostische overwegingen zijn.

De pathogenese van AEGCG is nog niet volledig duidelijk. Sommige auteurs beschouwen het als een vorm van granuloma annulare op huddelen die aan de zon zijn blootgesteld.⁷

O'Brien³ gelooft dat het actinisch granuloom een reactie is op beschadigde elastinevezels op plaatsen van solaire elastose, maar AEGCG wordt ook beschreven op huddelen die niet aan de zon zijn blootgesteld.⁵

Het beloop van de ziekte is chronisch. Spontane remissie van de plekken is beschreven in de literatuur.¹ De behandeling van AEGCG is moeilijk en er zijn maar weinig therapeutische mogelijkheden. Topicale of intralaesionale corticosteroiden, PUVA en antimalariamiddelen geven wisselende resultaten.⁸

Succesvolle behandeling van AEGCG met chloroquine is vaker beschreven,^{5,9} behandeling met hydroxychloroquine niet. Onze patiënt reageerde goed op tweemaal daags 200 mg hydroxychloroquine in

combinatie met lokale corticosteroiden. Antimalariamiddelen hebben relatief weinig bijwerkingen en kunnen eenvoudig worden toegediend, en zouden in de behandeling AEGCG één van de eerste opties kunnen zijn.

LITERATUUR

1. Hanke CW, Bailin PL, Roenigk HH. Annular elastolytic giant cell granuloma. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:413-21.
2. Demis DJ, ed. *Clinical Dermatology*. 25th rev ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
3. O'Brien JP. Actinic granuloma. *Arch Dermatol* 1975;111:460-6.
4. Leiker DL, Kok SH, Spaas JAJ. Granuloma multiforme. *Int J Lepr* 1964;32:368-76.
5. Özkaya-Bayazit E, Büyükbani N, Baykal C, Öztürk A, Okcu M, Soyer HP. Annular elastolytic giant cell granuloma: sparing of a burn scar and successful treatment with chloroquine. *Br J Dermatol* 1999;140:525-30.
6. Kurose N, Nakagawa XH, Iozumi K, Nogita T, Furue M, Ishibashi Y. Systemic elastolytic granulomatosis with cutaneous, ocular, lymph nodal, and intestinal involvement. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:359-63.
7. egaz A, Ackerman AB. Is actinic granuloma a specific condition? *Am J Dermatopathol* 1979;1:43-53.
8. Lim KB, Phay KL. Annular elastolytic giant-cell granuloma. *Int J Dermatol* 1987;26:463-4.
9. Müller FB, Groth W. Annular elastolytic giant cell granuloma: a prodromal stage of mid-dermal elastolysis? *Br J Dermatol* 2007;156:1377-9.

SAMENVATTING

Annulair elastolytic giant cell granuloma is een zeldzame aandoening die voornamelijk bij vrouwen vanaf de leeftijd van 30 jaar voorkomt. Klinisch begint annulair elastolytic giant cell granuloma als huidkleurige, erythemateuze papels of annulaire plaques met verheven erythemateuze randen en een licht atrofisch gehypopigmenteerd centrum, welke langzaam groter worden en een kenmerkende histologie hebben. De voorkeursplaatsen zijn de huidgebieden die zijn blootgesteld aan de zon. Het beloop van de ziekte is chronisch. De behandeling van annulair elastolytic giant cell granuloma is moeilijk en er zijn maar weinig therapeutische mogelijkheden. Topicale of intralaesionale corticosteroiden, PUVA en antimalariamiddelen geven wisselende resultaten. Onze patiënte reageerde goed op tweemaal daags 200 mg hydroxychloroquine en had daarbij een duidelijke klinische verbetering.

SUMMARY

Annular elastolytic giant cell granuloma is an uncommon disorder that occurs predominantly

in middle-aged women. Clinically, the lesions of annular elastolytic giant cell granuloma begin as fleshcolored to erythematous papules or annular plaques that slowly enlarge. They most often occur on sun-exposed areas. Annular elastolytic giant cell granuloma is a chronic disease that responds poorly or inconsistently to topical or intralesional corticosteroids, PUVA therapy and antimalarial drugs. Our patient had a good clinical response to systemic treatment with hydroxychloroquine 200 mg two-times daily.

TREFWOORDEN

actinisch granuloom – annulair 'elastolytic giant cell granuloma' – atypische necrobiosis lipoidica van de schedel – granulomatosis disciformis van Miescher – hydroxychloroquine

KEYWORDS

actinic granuloma – annular elastolytic giant cell granuloma – atypical necrobiosis lipoidica of the scalp – granulomatosis disciformis of Miescher – hydroxychloroquine

Een zeldzaam geval van vleesallergie

A. Kusuma¹, A.C. Knulst²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

A. Kusuma

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: a.kusuma@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 48-jarige man wordt op de polikliniek gezien met de verdenking op een voedselallergie. De anamnese vermeldt dat hij drie uur na het eten van varkensniertjes een anafylactische reactie ontwikkelde met de volgende symptomen: urticaria, generaliseerde jeuk, algehele malaise, angio-oedeem, gevolgd door een bloeddrukdaling. Hij is hiervoor in het ziekenhuis met antihistaminica en corticosteroiden oraal behandeld.

Een dergelijke reactie heeft hij eveneens gehad ongeveer zes uur na het eten van ossentong en kalfszwezerik. Eerder heeft hij nooit klachten gehad na het eten van vlees. Hij eet frequent vlees en ook in grote hoeveelheden (tot 1 kg per maaltijd).

Hij is niet atopisch en gebruikt geen medicijnen, met name geen NSAID's. Zijn voorgeschiedenis vermeldt een galsteen en kolieklachten.

Dermatologisch onderzoek

Geen bijzonderheden.

Allergologisch onderzoek

De huidpriktesten (SPT) lieten een 1+-reactie op hond zien en een 2+-reactie op koemelk, rundvlees, varkensvlees, kalfszwezerik en varkensnier. De reactie op ossentong was negatief.

Serologie toonde een licht verhoogd totaal IgE van 124 kU/l. Specifiek IgE voor rundvlees was 9 kU/l, varkensvlees 1,8 kU/l, lamsvlees 0,53 kU/l en koemelk 1,9 kU/l.

Specifiek IgE tegen galactose- α -1,3-galactose was sterk verhoogd: 79,5 kU/l.

Voedselprovocaties. Gezien het ongewoon lange interval tussen inname van het voedsel en het ontstaan van de klachten en de ernst ervan, werd er gekozen om hem in een klinische setting te provoceren. In eerste instantie werd geprovoceerd met 2, 5 en 20 gram varkensniertjes met een interval van 50 minuten. 45 minuten na de laatste gift ontstonden er erythematuze maculae op buik en armen, generaliseerde urticaria, jeuk aan de oren en benauwdheidsklachten. Hij werd behandeld met Tavegil® 2 mg intraveneus en prednison 50 mg intraveneus. Desondanks namen de klachten toe. Hij ontwikkelde rinoconjunctivitis, kriebelhoest, lichte zwelling van de keel en meer uitgebreide urticaria en angio-oedeem. Uiteindelijk verdwenen de klachten na behandeling met clemastine 2 mg intraveneus, prednison 50 mg intraveneus en epinefrine (Epipen® 0,3 mg intramusculair). Vanwege zijn angst om varkensvlees te eten en een verhoogd specifiek IgE voor varkensvlees werd een tweede provocatie verricht met varkenslapjes: 2, 5, 20 en 70 g met een interval van 60 min. Vier uur na de laatste gift kreeg hij een reactie bestaande uit generaliseerde urticaria, die verdween na behandeling met clemastine en prednison intraveneus.

Diagnose

Laat optredende anafylactische reactie op varkensvlees.

Therapie en beloop

In de loop van een aantal maanden heeft hij ook ernstige klachten ontwikkeld na het eten van niet-orgaanvlees: varkensvlees, rundvlees, lamsvlees en schapenvlees. Het drinken van koemelk en het eten van gevogelte en konijn veroorzaakte geen problemen.

Omdat hij voor zijn werk als militair regelmatig in het buitenland verblijft, werd zijn vleesallergie als een ernstig probleem gezien en dreigde hij ontslagen te worden. Om te bepalen op welke hoeveelheden hij reageerde (drempelwaarde), kreeg hij gedurende een derde provocatie 1 en 10 g varkensvlees (yorkham) en 1 en 10 g rundvlees (rundertartaar). Beide veroorzaakten geen klachten, waarop werd geconcludeerd dat er nauwelijks of geen risico bestaat op allergische reacties door sporen vlees in zijn voeding door keukengerei. Patiënt heeft hiermee zijn baan behouden.

BESPREKING

Vleesallergie is zeldzaam. Meestal gaat het om jonge kinderen met een atopische voorgeschiedenis en acute IgE-gemedieerde klachten na het eten van vlees, waarbij de allergenen eiwitten zijn.¹ Deze 48-jarige man zonder atopie in de voorgeschiedenis verdroeg voordien vlees zonder problemen. Wel viel op dat hij vlees in grote hoeveelheden at. In het afgelopen jaar ontwikkelde hij een allergie voor vlees. Zijn reacties ontstonden initieel tegen orgaanvlees (varkensniertjes, kalfszwezerik, ossentong), maar later ook tegen spiervlees van varken, rund, schaap en lam. De reacties die hij kreeg, ontwikkelden zich altijd meerdere uren na het eten van vlees. Tijdens of direct na het eten waren er geen klachten. De pathogenese van een dergelijke, laat na het eten optredende vleesallergie was tot december 2008 onverklaard. Een recent artikel van Commins et al. biedt echter een mogelijke verklaring.² Hierin wordt een nieuw allergeen in vlees beschreven, namelijk galactose- α -1,3-galactose (α -gal), een suikergroep die voorkomt in eiwitten van zoogdieren die niet behoren tot (mens)apen.^{3,4} De onderzoekers toonden aan dat anti- α -gal-IgE verhoogd was bij patiënten met een vleesallergie (rund, lam, varken), met een lang interval tussen inname en ontwikkeling van klachten. Er werden in deze studie geen provocaties uitgevoerd. Natuurlijk voorkomend anti- α -gal-IgG speelt een belangrijke rol bij de afstotingsreactie die ontstaat tijdens xenotransplantatie van varkensorganen naar de mens.⁵ Recent zijn dezelfde anti- α -gal-IgE-antistoffen ook beschreven in een heel ander kader, namelijk bij patiënten die een ernstige anafylactische reactie kregen na blootstelling aan α -gal in cetuximab, een chimeer mono-klonaal antilichaam voor de intraveneuze behandeling van onder andere colorectaal carcinoom.⁶ In thyroglobuline, dat door de schildklier wordt geproduceerd, wordt ook α -gal gevonden.³ Mogelijk is de concentratie van α -gal in organen hoger dan in normaal spierweefsel. Dit zou een verklaring kunnen zijn waarom onze patiënt een zeer heftige reactie kreeg tijdens de provocatie met relatief kleine hoeveelheden (2, 5 en 20 g) varkensniertjes. De vleesallergie van onze patiënt werd door middel van SPT, RAST-specifieke IgE en meerdere provocaties bevestigd. Anti- α -gal-IgE was sterk verhoogd. Het is echter nog niet duidelijk waarom er anti- α -gal-IgE gevormd wordt en waarom een reactie pas optreedt drie tot zes uur na het consumeren van vlees. Mogelijk komt α -gal pas na digestie vrij. Verder onderzoek naar de immunopathogenese is noodzakelijk.

LITERATUUR

- Orhan F, Sekerel BE. Beef allergy: a review of 12 cases. *Allergy* 2003;58:127-31.
- Commings SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
- Spiro RG, Bhoyroo VD. Occurrence of α -D-galactosyl residues in the thyroglobulins from several species. Localization in the saccharide chains of the complex carbohydrate units. *J Biol Chem* 1984;259:9858-66.
- Macher BA, Galili U. The Gala1,3Galb1,4 GlcNAc-R (α -Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2008;1780:75-88.
- Simon PM, Neethling FA, Taniguchi S, Goode PL, Zopf D, Hancock WW, et al. Intravenous infusion of Gala1-3Gal oligosaccharides in baboons delays hyperacute rejection of porcine heart xenografts. *Transplantation* 1998;65:346-53.
- Chung CH, Mirakhor B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.

SAMENVATTING

Een 48-jarige man ontwikkelde drie uur na het eten van varkensniertjes een anafylactische reactie bestaande uit gegeneraliseerde jeuk, malaise, urticaria, angio-oedeem en bloeddrukdaaling. Later ontwikkelde hij soortgelijke klachten, ook na het eten van ander orgaanvlees en niet-orgaanvlees. Huidpriktesten en specifieke IgE-waarden waren positief evenals provocatietesten. Opvallend was dat de reactie pas optrad na één tot vier uur. Zeer recent is een dergelijke allergie bij een groep patiënten in Amerika beschreven; hierbij bleken IgE-antilichamen tegen galactose- α -1,3-galactose, een suikergroep die voorkomt op eiwitten van dierlijke oorsprong, de oorzaak te zijn. Dit is de eerste casus van een dergelijke allergie in Europa.

SUMMARY

A 48-year-old man developed three hours after eating pigs kidney an anaphylactic reaction consisting of general itching, malaise, urticaria, angioedema and hypotension. Later he also developed similar symptoms after eating organ as well as non-organ meat. Skin prick tests and specific IgE values were positive, as well as oral provocation tests. Remarkably the reaction occurred after one to four hours. Very recently such an allergy has been reported in American patients, in which IgE antibodies against galactose- α -1,3-galactose, a carbohydrate group in animal proteins appeared to be the explanation. This is the first case of such an allergy in Europe.

TREFWOORDEN

rundvlees – rundvleesspecifiek IgE – vlees – allergie – galactose- α -1,3-galactose

KEYWORDS

beef – beef specific IgE – meat – allergy – galactose- α -1,3-galactose

Perforerende collagenose bij een patiënt met diabetes mellitus type 2 en scabies

M. Verburg¹, V. Sigurdsson²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

M. Verburg

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: m.verburg@umcutrecht.nl

INLEIDING

Een man met een matig gereguleerde diabetes mellitus type 2 (DM-2) ontwikkelde na een scabiesinfectie een perforerende collagenose. Verworven perforerende collagenose (VPC) is in de meerderheid van de gevallen geassocieerd met DM en/of nierlijden. De pathogenese is niet bekend. De therapie is lastig. Lichttherapie, lokale corticosteroiden, retinoiden, tetracyclines en allopurinol zijn beschreven. Onze patiënt had baat bij een behandeling met doxycycline.



Figuur 1. De bovenbenen tonen multipale nodi met centraal een depressie en een bruingroene plug centraal.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 59-jarige man met een matig gereguleerde DM-2 presenteerde zich op onze poli met persisterende jeukklachten na een scabiesinfectie. Een kaliloogpreparaat bij een eerder bezoek toonde een scabiesmijt aan. Ondanks een behandeling met lindaansmeersel bleef patiënt jeukklachten houden. Een lokaal corticosteroïd klasse 3 en hydroxyzine onder de waarschijnlijkheidsdiagnose postscabiesprurigo had onvoldoende effect.

Dermatologisch onderzoek

Verdeeld over de romp en met name op de bovenbenen had patiënt multipale nodi met een centrale depressie en centraal een bruingroene plug (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

De epidermis toont een ulcus waarin collageen aanwezig is. In de elastica-von gieson-kleuring wordt duidelijk gezien dat collageen door de epidermis heen geëlimineerd wordt. Daarnaast is er een gering



Figuur 2. Het huidbiopt toont in de elastica-von gieson-kleuring collageen dat geëlimineerd wordt (pijlen). Ter plaatse is een defect in het epitheel ontstaan (EvG, 20 x).

perivasculair, lymfocytair infiltraat in de onderliggende dermis (figuur 2).

Diagnose

Verworven perforerende collagenose.

Therapie en beloop

Onze patiënt werd behandeld met 100 mg doxycycline eenmaal daags gedurende vier weken. Hierop verbeterde het huidbeeld.

BESPREKING

Perforerende collagenose is een ziektebeeld dat voor het eerst in 1967 door Mehregan beschreven is.¹ Er worden twee vormen onderscheiden: de autosomaal recessief erfelijke vorm. Deze zeldzame vorm komt op kinderleeftijd voor.² We zullen deze vorm hier niet verder beschrijven. De tweede is de verworven vorm. Deze diagnose kan gesteld worden op basis van de volgende criteria:

- a) papels en nodi met een centrale delle en centraal een adherente hyperkeratotische plug;
- b) invaginatie van de epidermis met eliminatie van dermaal materiaal door de 'cup' gevormde epidermale depressie (figuur 2);
- c) de patiënt is 18 jaar of ouder.³

In ongeveer driekwart van de gevallen van VPC is er sprake van associatie met DM en/of chronische nierfunctiestoornissen. In 11% van de gevallen is een associatie met scabies beschreven. Meer dan de helft van deze patiënten leed ook aan DM.

Alle geassocieerde ziekten hebben gegeneraliseerde jeuk en krabben als gemeenschappelijke factor.⁴ Het is de vraag of de huidafwijkingen veroorzaakt zijn door het krabben of dat het krabben het gevolg is van de perforerende collagenose. Krabben lijkt een pathogenetische rol te spelen en/of de ziekte te onderhouden. Echter de vraag blijft waarom sommige patiënten met een systemische ziekte, VPC ontwikkelen als gevolg van krabben en anderen niet. Een vreemdlichaamsreactie op collageen en abnormale keratinisatie zijn als oorzaak voorgesteld. Elektronenmicroscopie en elektroforese ondersteunen dit echter niet.⁵

De associatie met DM heeft tot een aantal suggesties geleid:

- 1) *Diabetische micro-angiopathie*: het krabben leidt tot microtraumata en necrose van dermale structuren als gevolg van de microangiopathie.
- 2) *Matrixmetalloproteïnasen*. Matrixmetalloproteïnasen spelen een rol bij het afbreken van de collageenmatrix. Deze proteïnasen zijn verhoogd bij patiënten met DM.
- 3) *Leukocyten*. Leukocyten zorgen voor het in stand houden van de perforerende collagenose. Bij patiënten met DM zijn de leukocytenfuncties verhoogd.

- 4) *Onderliggende weefselhypoxie*. Hyperglykemie kan leiden tot oxidatieve stress.⁵

Recent is de mogelijke rol van TGF- β beschreven. TGF- β heeft een centrale rol in veel fysiologische processen, onder andere in inflammatie en wondgenezing. In VPC wordt een verhoogde activiteit van TGF- β waargenomen. Mogelijk speelt TGF- β een rol in de wondgenezing bij VPC.²

Samenvattend is het ontstaan van VPC waarschijnlijk een complexe cascade van gebeurtenissen: microtraumata, onderliggende weefselhypoxie en een veranderend wondherstel, zoals hierboven besproken.

De behandeling is niet eenduidig. Topicale steroïden, keratolytica en UVB/PUVA-fototherapie worden veel voorgeschreven. Daarnaast worden allopurinol en tetracyclines steeds vaker genoemd als een therapeutische optie.^{5,6} Allopurinol heeft een antioxidatief effect waardoor de onderliggende weefselhypoxie, zoals hierboven beschreven, vermindert en zo een effectieve behandeling kan zijn.⁵ De effectiviteit van tetracyclines kan worden verklaard door hun remmende werking op leukocytenfuncties en matrix metalloproteïnasen.⁶

Wij zijn van mening dat de perforerende collagenose bij onze patiënt uitgelokt is door de excoraties ten gevolge van de scabies bij een niet goed gereguleerde DM-2. Tetracycline of allopurinol is volgens ons naast de UVB/PUVA-fototherapie en lokale corticosteroïden een goede therapeutische optie voor patiënten met DM en VPC.

LITERATUUR

1. Mehregan AH, Schwartz OD, Livingood CS. Reactive perforating collagenosis. *Arch Dermatol* 1967;96:277-82.
2. Gambichler T, Birkner L, Stücker M, et al. Up-regulation of transforming growth factor-3 and extracellular matrix proteins in acquired reactive perforating collagenosis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:463-9.
3. Faver IR, Daoud MS, SU WP. Acquired reactive perforating collagenosis. Report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:575-80.
4. Theile-Oche S, Schneider L-A, Reinhold K, et al. Acquired perforating collagenosis: is it due to damage by scratching? *Br J Dermatol* 2001;145:173-4.
5. Querings K, Balda B-R, Bachter D. Treatment of acquired reactive perforating collagenosis with allopurinol. *Br J Dermatol* 2001;145:174-7.
6. Brinkmeier T, Herbst RA, Frosch PJ. Reactive perforating collagenosis associated with scabies in a diabetic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:588-90.

SAMENVATTING

Een 59-jarige man met een matig geregleerde diabetes mellitus ontwikkelde na een scabiesinfectie een perforerende collagenose. Verworven perforerende collagenose uit zich op volwassen leeftijd en is meestal geassocieerd met diabetes mellitus en nierlijden. De pathogenese is niet bekend. Enkele hypothesen worden besproken. De therapie is lastig. Lichttherapie, lokale corticosteroiden, retinoiden, tetracyclines en allopurinol zijn beschreven. Onze patiënt had baat bij een behandeling met doxycycline.

SUMMARY

A 59-year-old male patient with a poorly controlled diabetes mellitus developed a reactive perforating collagenosis after a scabies infection.

Reactive perforating collagenosis appears at adult age and is mainly associated with diabetes mellitus and renal insufficiency. The pathogenesis is unknown. We discuss some hypothesis according the pathogenesis. Treatment is difficult. UVB phototherapy, topical corticosteroids, retinoids, tetracyclines and allopurinol have been described. Our patient had benefit of treatment with doxycycline.

TREFWOORDEN

verworven perforerende collagenose – diabetes mellitus – scabies – prurigo

KEYWORDS

reactive perforating collagenosis – scabies – diabetes mellitus – prurigo

Gramnegatieve interdigitale bacteriële infectie van de voet door *Pseudomonas aeruginosa*

O. ten Berge¹, C.J.G. Sanders²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

O. ten Berge

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: o.tenberge@umcutrecht.nl

INLEIDING

Cutane manifestaties van infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* variëren van milde huidafwijkingen bij gezonde personen tot sepsis bij immuungecompromitteerde patiënten.¹ De meest voorkomende primaire cutane manifestaties zijn: *Pseudomonas*-pyodermie, omfalitis, chloronychia, *Pseudomonas-hot tub*-folliculitis,² *Pseudomonas-hot foot*-syndroom³ en otitis externa.¹ Secundaire infecties met *Pseudomonas* worden veelvuldig gezien bij decubitus en chronische ulcera, brandwonden en interdigitale infecties.¹

De onderstaande casus benadrukt hoe belangrijk het kan zijn deze infectie te herkennen en op de juiste manier te behandelen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Bij een 58-jarige man ontstond na een interdigitale infectie van de linkervoet van digitus IV en V, een ulcus dat zich binnen enkele maanden uitbreidde tot over de bal van de voet en de overige tenen.

Een jaar eerder had de man een soortgelijke wond op deze locatie, maar minder groot in omvang. Dit genas na meerdere en langdurige antibioticakuren. Dit keer trad er echter geen genezing op ondanks uitgebreide wondbehandeling, antibiotica, antimycotica en meerdere necrotectomieën in het ziekenhuis elders. Met verdenking op een pyoderma gangrenosum werd aldaar gestart met prednison éénmaal daags 40 mg. Gezien de slechte genezingsstendens en de progressieve pijnklachten werd patiënt naar ons verwezen.

Dermatologisch onderzoek

Aan de ventrale zijde van alle tenen van de linkervoet en in alle interdigitale ruimten lopend door de digitoplantaire sulcus tot op de voetzool was een ulcus zichtbaar met geel necrotisch beslag met een ondermijnde wondrand. Rondom het ulcus was er sprake van een slecht begrensd erythemasquameus hof met erosies (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een biopsie uit de ulcusrand toonde een ulcererende en necrotiserende diepe ontsteking met pseudo-epitheliomateuze hyperplasie van epidermis en adnexepitheel.

Aanvullend onderzoek

Behoudens een milde leukocytose lieten laboratoriumbepalingen geen verdere afwijkingen zien. De kweek afgenomen van de ulcusbodem toonde een infectie met *Pseudomonas aeruginosa* resistent voor ciprofloxacine en met *Staphylococcus aureus*, gevoelig voor alle geteste antibiotica.



Figuur 1. Uitgebreid ulcus van de linkervoet.



Figuur 2. Nagenoeg herstel na twee weken wondverzorging met azijnzuur.

Diagnose

Gram-negatieve bacteriële interdigitale infectie van de voet, veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*.

Therapie en beloop

Patiënt werd klinisch behandeld met debridement van de wond en lokale behandeling met in azijnzuur 1%-oplossing gedrenkte gazen ter bestrijding van de *Pseudomonas aeruginosa*. Daarnaast werd er gestart met flucloxacilline viermaal daags 500 mg gericht tegen de *Staphylococcus aureus*.

Hierop werd een snelle verbetering van het wondbed zichtbaar met beginnende genezing en re-epithelialisatie. De prednison werd afgebouwd.

Na drie weken kon de patiënt worden ontslagen. Het ulcus was op dat moment nagenoeg dicht (figuur 2). De nabehandeling bestond uit bedekking van de bijna herstelde wond met zilverulfadiazine gazen. Na enkele weken werd een volledig herstel gezien.

BESPREKING

De problemen bij deze patiënt zijn mogelijk geïnitieerd door een interdigitale mycose en gecompliceerd door een superinfectie met *Pseudomonas aeruginosa*. Interdigitale infecties worden meestal veroorzaakt door dermatofyten en gisten en veel minder door grampositieve en negatieve bacteriën.⁴

Toch komen gramnegatieve interdigitale infecties regelmatig voor⁴ en zij zijn, zoals beschreven in deze casus, soms moeizaam te behandelen. De moeizame behandeling leidt vaak tot differentiaaldiagnostische twijfel.

Daarom is het belangrijk klinische eigenschappen van een infectie met *Pseudomonas aeruginosa* goed te (her)kennen en de juiste behandeling in te zetten. *Pseudomonas aeruginosa* is in de grond, op vegetatie en bij dieren alom vertegenwoordigd. Het is een



Figuur 3. Typisch blauwgroen exsudaat in de wondbedekker bij een infectie met *Pseudomonas*.

gramnegatieve aerobe bacterie met een voorkeur voor vochtige en warme omgevingen. Het is een relatief weinig virulent pathogeen dat lokaal anatomische barrièrefecten of immunologische deficiënties nodig heeft om ziekte te veroorzaken. *Pseudomonas aeruginosa* kan primaire cutane infecties veroorzaken bij gezonde individuen op lichaamsdelen met een hoge vochtigheidsgraad en defecten in de huidbarrière.

Kenmerkend voor de meeste infecties met *Pseudomonas aeruginosa* is een typisch fruitig onwelriekend blauwgroen exsudaat (figuur 3). Deze verkleuring wordt veroorzaakt door wateroplosbare pigmenten, voornamelijk pyocyanine en pyoverdine.¹ Pyocyanine speelt een rol bij de inductie van vrije zuurstofradicalen en pyoverdine is belangrijk in de ijzerstofwisseling van *Pseudomonas* en is mogelijk een belangrijke virulentiefactor.⁵

De huid tussen de tenen, ook wel de plica interdigitalis of toe web genaamd, is normaliter goed in staat, voornamelijk door de lokale dikte van het stratum corneum, weerstand te bieden tegen de invasie van *Pseudomonas aeruginosa*. Het stratum corneum heeft echter de eigenschap te veranderen door een verhoogde vochtigheidsgraad en temperatuur en kan zo de groei van *Pseudomonas aeruginosa* faciliteren.^{1,6} Interdigitale voetinfecties door *Pseudomonas aeruginosa* lijken vaker bij mannen dan bij vrouwen voor te komen.⁴

Vaak wordt een interdigitale infectie van de voet klinisch gediagnosticeerd als een interdigitale mycose. Bij uitblijven van reactie op antimycotica moet men erop bedacht zijn dat er sprake kan zijn van een superinfectie met *Pseudomonas aeruginosa*. Het is daarbij goed te bedenken dat *Pseudomonas aeruginosa* in staat is antimycotische substanties uit te scheiden.^{1,4}

Algemene maatregelen ter preventie van infectie met *Pseudomonas aeruginosa* bestaan uit het vermijden van vochtigheid, warmte, zweten en verweken van de huid.

Voor de behandeling van een infectie met *Pseudomonas aeruginosa* is het belangrijk te realiseren dat deze bacterie voor veel antibiotica ongevoelig is door

effectieve effluxpompen, biofilmformatie en antibioticaresistentiegenen.

Pseudomonas aeruginosa is echter slecht bestand tegen azijnzuur. De werking van azijnzuur berust op de verlaging van de pH waardoor het milieu voor *Pseudomonas aeruginosa* te ongunstig wordt om zich te vermenigvuldigen.

De lokale behandeling bestaat daarom uit mechanisch debridement van het wondgebied en in 1-2%-azijnzuuroplossing gedrenkte gazen gedurende 30-60 minuten daags.

Aansluitend kan de infectieplaats bedekt worden met wondbedekkers met zilversulfadiazine. Andere antibiotica zoals nitrofurantoïne en sulfonamide zijn mogelijk ook effectief.^{1,4}

Bij verdenking op een polymicrobiële infectie is de behandeling met azijnzuur te combineren met een ander lokaal antibioticum, zoals fusidinezuur of zilversulfadiazine.^{1,4}

Voor de systemische behandeling gaat de voorkeur uit naar ciprofloxacine of cefalosporine, afhankelijk van de resistentiebepaling. Deze kunnen gebruikt worden in geval van uitgebreide primaire cutane infecties of recidiverende infecties. Wanneer er sprake is van sepsis, zijn gentamicine, bacitracine, polymyxine B of neomycine mogelijk geïndiceerd.^{1,4}

SAMENVATTING

Infecties met *Pseudomonas aeruginosa* komen regelmatig voor. Deze infecties zijn zoals beschreven in deze casus soms moeizaam te behandelen. Dit leidt vaak tot twijfel over de diagnose.

Pseudomonas aeruginosa is slecht bestand tegen azijnzuur. Lokale therapie met azijnzuur dient, indien mogelijk, dan ook altijd als eerste keus ingezet te worden.

SUMMARY

Pseudomonas aeruginosa is a common infection. As described in this case this infection is some-

LITERATUUR

1. Silvestre JF, Betlloch MI. Cutaneous manifestations due to *Pseudomonas* infection. *Int J Dermatol* 1999;38:419-31.
2. Yu Y, Cheng AS, Wang L, et al. Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:596-600.
3. Fiorillo L, Zucker M, Sawyer D, et al. The *pseudomonas* hot-foot syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:335-8.
4. Aste N, Atzori L, Zucca M, et al. Gram-negative bacterial toe web infection: a survey of 123 cases from the district of Cagliari, Italy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:537-41.
5. Schalk IJ. Metal trafficking via siderophores in Gram-negative bacteria: specificities and characteristics of the pyoverdine pathway. *J Inorg Biochem* 2008;102:1159-69.
6. Sloan B, Meffert JJ. "Boot foot" with *pseudomonas* colonization. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1109-10.

times difficult to control. Differential diagnostic doubt may arise concerning the cause of the disorder. *Pseudomonas aeruginosa* poorly withstands the effect of acetic acid. Therefore local treatment with acetic acid should, if possible, always be considered the treatment of first choice.

TREFWOORDEN

interdigitale infectie van de voet – *Pseudomonas aeruginosa*

KEYWORDS

toe web infection – *Pseudomonas aeruginosa*

Dermatitis neglecta, een verwaarloosde diagnose

K.A.B.M. Pruissen-Peeters¹, V. Sigurdsson²

¹ Aios Dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

K.A.B.M. Pruissen-Peeters

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(Go2.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: k.a.b.m.peeters@umcutrecht.nl



Figuur 1. Grote gehyperpigmenteerde gelige hyperkeratotische plaque met grove geelbruine squamae en onychogryphose.

A: Rechervoet; B: Linkervoet



Figuur 2. Gehyperpigmenteerde squamae op voetruggen en onychogryphose.

INLEIDING

Dermatitis neglecta is voor het eerst beschreven in 1995 door Poskitt et al.¹ Het wordt gekenmerkt door een squameuze gehyperpigmenteerde plaque, die ontstaat in een gebied waar bewust of onbewust om verschillende redenen niet goed gewassen wordt.

Aanvullend onderzoek zoals een biopsie hoeft niet plaats te vinden. Wrijven met een gaas met alcohol doet de laesie in de meeste gevallen verdwijnen. Omdat dermatitis neglecta geen klachten zoals jeuk of pijn veroorzaakt en patiënten hun aandoening accepteren, zal dermatitis neglecta veel vaker voorkomen dan wordt gedacht.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Via de afdeling Nefrologie werd een 51-jarige patiënte naar ons verwezen in verband met squameuze afwijkingen aan de voeten.

Sinds ongeveer 1,5 jaar heeft patiënte in toenemende mate schilfering aan beide voeten gekregen. Ze heeft er behalve schaamtegevoelens geen klachten van. Haar voorgeschiedenis vermeldt hypertensie en diabetes mellitus met diabetische nefropathie en ernstige diabetische retinopathie. Patiënte is alleenstaand en heeft een beperkt sociaal netwerk. Ze voelt zich vanwege haar slechte visus geïsoleerd.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zagen we aan de plantaire zijde van beide voeten (rechts > links) een grote gehyperpigmenteerde gelige hyperkeratotische plaque met grove geelbruine squamae (figuur 1). Op beide voetruggen en met name bij de tenen werden gehyperpigmenteerde squamae gezien (figuur 2). De geelbruin verkleurde nagels toonden onychogryphose (figuur 1,2). Op het coeur was ook nog een gehyperpigmenteerde hyperkeratotische plaque aanwezig (figuur 3).



Figuur 3. Gehyperpigmenteerde hyperkeratotische plaque op het coeur.

Diagnose

Op basis van het klinisch beeld werd de diagnose dermatitis neglecta gesteld.

Therapie en beloop

Patiënte kreeg uitleg over de aandoening en over het belang van goede hygiëne. Als lokale therapie werd calmuridcrème en salicylzuur 5% in vaseline voorgeschreven. Patiënte verscheen zonder bericht niet op de controleafspraak die twee maanden later gepland was.

BESPREKING

De hyperpigmentatie bij dermatitis neglecta wordt veroorzaakt door inadequaet wassen, waardoor ophopingen ontstaan van corneocyten, talg, zweet en bacteriën in het stratum corneum² met soms bijmenging van gisten.³ Dermatitis neglecta ontstaat in gebieden die patiënten meestal onbewust niet goed wassen uit angst, fysiek onvermogen of vanwege pijnklachten bij aanraken zoals in een gebied waar onlangs een operatie heeft plaatsgevonden.¹ De laesies ontstaan in ongeveer 2-4 maanden.⁴ Het verrichten van een biopsie is niet nodig om deze diagnose te stellen. Bij een verdenking dat inadequaet wassen ten grondslag ligt aan de gehyperpigmenteerde laesie, dient men met een gaasje met alcohol stevig over de laesie te wrijven. Bij een dermatitis neglecta zal de hyperpigmentatie hierdoor afnemen.¹ Dit is dus een zeer kosteneffectieve diagnostische test, die meteen ook als therapeutikum dient. Bij patiënten bij wie dit onvoldoende effect oplevert, wordt als behandeling een keratolyticum in combinatie met een emoliens aanbevolen.³ Belangrijk is

het natuurlijk ook om patiënten uitleg te geven over maatregelen voor een goede hygiëne. Doorgaans verdwijnt dermatitis neglecta na enkele weken tot maanden na de start van de behandeling.³ Patiënten zijn over het algemeen verbaasd over het resultaat van de behandeling, omdat ze aanvankelijk niet willen toegeven dat het huidbeeld is ontstaan door verwaarlozing.⁴

Patiënten met dermatitis neglecta accepteren meestal hun huidaandoening en hebben er geen klachten van. Daarom zal dermatitis neglecta veel vaker voorkomen dan we denken. In de literatuur worden slechts enkele casereports beschreven en in de leerboeken staat deze dermatose zelfs niet eens vermeld. Denk daarom allen bij het zien van een gehyperpigmenteerde squameuze laesie ook aan de verwaarloosde diagnose, dermatitis neglecta!

LITERATUUR

1. Poskitt L, Wayte J, Wojnarowska F, Wilkinson JD. 'Dermatitis neglecta': unwashed dermatosis. *Br J Dermatol* 1995;132:827-9.
2. Ruiz-Maldonado R, Duran-McKinster C, Tamayo-Sanchez L, Orozco-Covarrubias ML. Dermatoses neglecta: dirt crusts simulating verrucous nevi. *Arch Dermatol* 1999;135:728-9.
3. Lucas JL, Brodell RT, Feldman SR. Dermatoses neglecta: a series of case reports and review of other dirty-appearing dermatoses. *Dermatol Online J* 2006;12:5.
4. Qadir SN, Ejaz A, Raza N. Dermatoses neglecta in a case of multiple fractures, shoulder dislocation and radial nerve palsy in a 35-year-old man: a case report. *J Med Case Reports* 2008;2:347.

SAMENVATTING

Dermatitis neglecta is een beschrijvende diagnose waarbij meteen de oorzaak duidelijk wordt, namelijk gebrek aan wassen. Wij beschrijven een 51-jarige vrouw met dermatitis neglecta op beide voeten en het coeur. Omdat patiënten met dermatitis neglecta hun huidafwijking accepteren en ze er geen klachten van hebben, zal dermatitis neglecta veel vaker voorkomen dan wordt gedacht.

SUMMARY

Dermatitis neglecta is a descriptive diagnosis in which the cause is clarified soon, namely lack

of personal hygiene. We describe a 51-year-old woman with dermatitis neglecta on both feet and the chest. Because patients with dermatitis neglecta accept their skin lesions and do not have symptoms, dermatitis neglecta will probably occur more often than is reported.

TREFWOORDEN

dermatitis neglecta

KEYWORDS

dermatitis neglecta

Tolerantie voor penicilline bij patiënten met een type-I-allergie voor cefazoline

H. Röckmann¹, A.C. Knulst¹, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹

¹ Dermatologen, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

Correspondentieadres:

H. Röckmann,

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie (G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl

INLEIDING

β -lactamantibiotica zijn bekende veroorzakers van allergische reacties. Penicilline is de meest voorkomende oorzaak van een door geneesmiddelen geïnduceerde anafylaxie.^{1,2} Kruisovergevoeligheid tussen penicillinen en cefalosporinen is een bekend fenomeen bij een type-I-allergie voor β -lactamantibiotica. In 2008 zagen wij een 24-jarige patiënte op onze polikliniek allergologie met de verdenking op een allergie voor antibiotica.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een vrouw kreeg binnen 20 minuten na intraveneuze toediening van metronidazol en cefazoline een allergische reactie bestaande uit generaliseerde jeuk, urticaria, dysartrie en neusobstructie. Zij herstelde snel na parenterale toediening van corticosteroiden en antihistaminica. Patiënte heeft in het verleden nooit een reactie op geneesmiddelen gehad; zij was niet bekend met urticaria en gebruikte geen geneesmiddelen. Er waren geen aanwijzingen voor mastocytose of een allergie voor latex.

Allergologisch onderzoek

Intracutane testen (ICT) met cefazoline waren positief (10 mg/ml, kwaddel 10 mm, erytheem 10 mm; histamine: kwaddel 8 mm, erytheem 10 mm). ICT met metronidazol, penicilline, amoxicilline, PPL (benzylpenicillin-polylysine), MDM (minor determinant mixture) in een titratiereeks waren negatief. Een

orale provocatietest met respectievelijk metronidazol en feneticilline (125 mg, 250 mg, 500 mg p.o.) was eveneens negatief.

Diagnose

Type-I-allergie voor cefalosporinen van de eerste generatie (waarschijnlijk kruisallergie met tweede generatie cefalosporinen).

Therapie en beloop

Patiënte kreeg een medisch paspoort met vermelding van een type-I-allergie voor cefalosporinen van de eerste generatie (waarschijnlijk kruisallergie met tweede generatie cefalosporinen), geen allergie voor penicilline.

In 2008 zagen wij nog drie patiënten met een allergische reactie op cefazoline (cefalosporine van de eerste generatie) met een vergelijkbare anamnese. Een orale provocatie met penicilline/amoxicilline was bij deze drie patiënten eveneens negatief.

BESPREKING

Allergische reacties op β -lactamantibiotica komen veel voor. Penicilline is de meest voorkomende oorzaak van een door geneesmiddelen geïnduceerde anafylaxie.^{1,2} Bij een type-I-allergie voor β -lactamantibiotica is kruisovergevoeligheid tussen penicillinen en cefalosporinen een bekend fenomeen. Het grootste risico hierop bestaat bij gebruik van cefalosporinen van de eerste generatie. Uit recente studies blijkt dat het vroeger gesuggereerde risico van 10% een overschatting is en dat het risico eerder bij 0,5% ligt.^{3,4} Het risico op kruisovergevoeligheid tussen penicillinen en tweede generatie cefalosporinen is nog kleiner en lijkt voor cefalosporinen van de derde generatie verwaarloosbaar te zijn.^{2,5}

De kruisreactiviteit tussen penicilline en cefalosporinen werd in verschillende studies geëvalueerd door selectie van min of meer goed gedefinieerde groepen van patiënten die allergisch waren voor penicilline. Er werd geanalyseerd of deze patiënten cefalosporinen tolereerden. De resultaten van de studies variëren sterk.^{3,5}

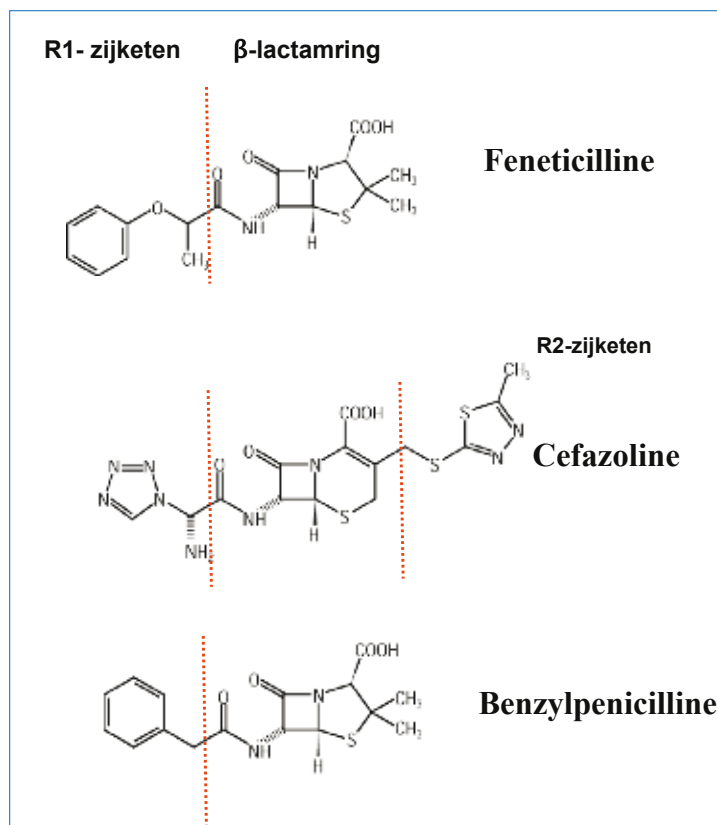
Op basis van de kruisreactiviteit tussen penicillinen en cefalosporinen werd ervan uitgegaan dat patiënten met een allergie voor cefalosporine omgekeerd ook een verhoogde kans hebben op overgevoeligheid voor penicilline/amoxicilline. Concrete cijfers hierover ontbreken echter.

Kruisreactiviteit werd aanvankelijk toegeschreven aan een gemeenschappelijke β -lactamring. Op grond daarvan werd geadviseerd alle cefalosporinen te vermijden bij patiënten met allergie voor penicilline en vice versa. Penicillinen en cefalosporinen hebben echter niet alleen de β -lactamring, maar ook het lage molecuulgewicht gemeen. Behalve deze overeenkomsten zijn er ook belangrijke verschillen, zoals de grootte van de sulfaatring, de symmetrie in structuur en de producten die ontstaan na afbraak van de β -lactamring (figuur). In meerdere recente studies is aangetoond dat met name overeenkomsten in de structuur van de R1-zijketen bepalend zijn voor kruisovergevoeligheid tussen β -lactamantibiotica. Analyse van kruisreactiviteit tussen verschillende cefalosporinen liet zien dat het risico hierop bij een grote homologie in de R1-zijketen duidelijk verhoogd is. Deze keten vertoont voor penicilline/amoxicilline enerzijds en cefazoline anderzijds geen grote homologie (figuur). Er werd echter ook kruisreactiviteit gezien tussen preparaten met een lage homologie in de R1-zijketen, waarbij over de allergeendeterminant werd gespeculeerd.^{6,7} De grote overschatting van het risico op kruisreactiviteit (10%) wordt niet alleen door de 'lactamringtheorie' verklaard. In deze studies werd geen rekening gehouden met het feit dat er bij patiënten met een allergie voor penicilline een verhoogd risico bestaat op overgevoelighedsreacties op alle geneesmiddelen. De diagnose allergie werd bovendien niet altijd voldoende onderbouwd en ook werd de mogelijkheid van contaminatie van cefalosporinepreparaten met penicilline (in preparaten vóór 1980) niet in aanmerking genomen.³

Patiënten met een allergie voor cefalosporinen van de eerste generatie hebben een kans op overgevoeligheid voor penicillinen/amoxicilline en andere cefalosporinen van de eerste en tweede generatie. Om adviezen te kunnen geven over het gebruik van geneesmiddelen is allergologisch onderzoek met penicillinen en zo nodig andere cefalosporinen gewenst; penicilline is namelijk een werkzaam en goedkoop antibioticum. Hierbij is de huidtest (skin prick test en intracutaantest) een belangrijke methode. Het is algemeen geaccepteerd dat een positieve huidtest een allergie aantoont en dat de specificiteit hoog is; de waarde van een negatieve huidtest is echter controversieel. De sensitiviteit van zowel PPL, MDM, benzylpenicilline, amoxicilline als ook de verschillende cefalosporinen varieert erg tussen de verschillende studies. Bij een negatieve huidtest is een provocatietest noodzakelijk om een allergie met zekerheid uit te sluiten.²

CONCLUSIE

Bij patiënten met een allergie voor eerste generatie-cefalosporinen is aanvullende diagnostiek zinvol om een kruisovergevoeligheid voor penicillinen/amoxi-



Figuur. Structuurformule van benzylpenicilline, feneticilline en cefalosporine.

cilline aan te tonen dan wel uit te sluiten.

LITERATUUR

1. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? *Am J Med* 2006;119:354.e11-9.
2. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
3. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:340-7.
4. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048-57.
5. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:13S-18S.
6. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Rodríguez R, Mayorga C, Torres MJ, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:323-30.
7. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montanez MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: Evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404-10.

SAMENVATTING

Patiënten met een type-I-allergie voor eerste generatie cefalosporinen kunnen een kruisallergie hebben voor penicillinen. Op basis van studies uit de jaren zeventig en de theorie dat kruisreactiviteit veroorzaakt wordt door de gemeenschappelijke β -lactamring, werd de kans hierop met 10% sterk overschat. Uit recente studies bleek de R₁-zijketenstructuur een belangrijke antigene determinant en nieuwere analyses laten een duidelijk lager risico op kruisreactiviteit zien. Gezien de belangrijke positie van penicilline in het antibiotisch repertoire is bij patiënten met een allergie voor eerstegeneratiecefalosporinen aanvullende diagnostiek te adviseren om kruisreactiviteit aan te tonen dan wel uit te sluiten. Deze casus illustreert dit advies.

SUMMARY

Patients allergic to first generation cephalosporins can also cross-react to penicillins. But the cited

rate of cross-sensitivity, about 10%, is an overestimate and based on data collected and reviewed in 1970s. Recent evidence indicates that cross-reactivity between cephalosporins and penicillins/amoxicillin must be considered as a result of the similarity of the chemical structure of the R₁ side-chain and analyses presume that the attributable risk is closer to 0.5%. Considering the important position of penicillin in the antibiotic repertoire further diagnostic evaluation in patients allergic to first generation cephalosporins is recommended, to determine potential cross reactivity. This case report illustrates this advice.

TREFWOORDEN

geneesmiddelenallergie – β -lactamantibiotica – penicilline – cefalosporine – cefazoline

KEYWORDS

drug allergy – betalactam antibiotics – penicillin – cephalosporin – cefazoline

Cutane phaeohyphomycose bij een niertransplantatiepatiënte

M. Houtappel¹, R.J. Leguit², J. Toonstra³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

² Patholoog, afdeling Pathologie, UMCU

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort en afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

Correspondentieadres:

M. Houtappel

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie (G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: m.houtappel@umcutrecht.nl

INLEIDING

Phaeohyphomycose is een dermatomycose veroorzaakt door de donker gepigmenteerde schimmels die te vinden zijn in hout en plantmateriaal.¹

Een solitaire dermale of subcutane cyste is de meest voorkomende presentatie.²

Door een stijging in het aantal immuungecompromitteerde patiënten is er sprake van een toename van meldingen van phaeohyphomycose.³ De lijst van verschillende fungi die dit beeld kunnen veroorzaken groeit nog steeds en bevat minstens 188 soorten.⁴

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 62-jarige vrouw, woonachtig op een boerderij met dieren, presenteert zich op de polikliniek Dermatologie met een sinds enkele maanden bestaande drukgevoelige huidafwijking op haar rechter onderarm. De vrouw is uitgebreid bekend bij de nefroloog in verband met chronische nierinsufficiëntie als gevolg van hypertensie, waarvoor zij een niertransplantatie onderging in 1994. Als medicatie gebruikt de vrouw onder andere tacrolimus eenmaal daags 0,5 mg en prednisolon eenmaal daags 10 mg.

Dermatologisch onderzoek

Aan de strekzijde van de rechter onderarm worden enkele erythemateuze, vast-elastisch aanvoelende nodi met een diameter van 5 x 10 mm gezien (figuur 1).

Lichamelijk onderzoek

Lymfeklieren axillair en in de hals zijn niet palpabel.

Differentiële diagnose

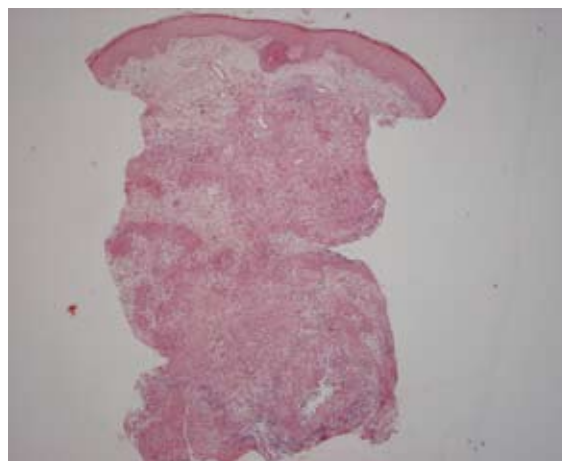
Op grond van de kliniek wordt de mogelijkheid van een B-cellymfoom overwogen.

Histopathologisch onderzoek

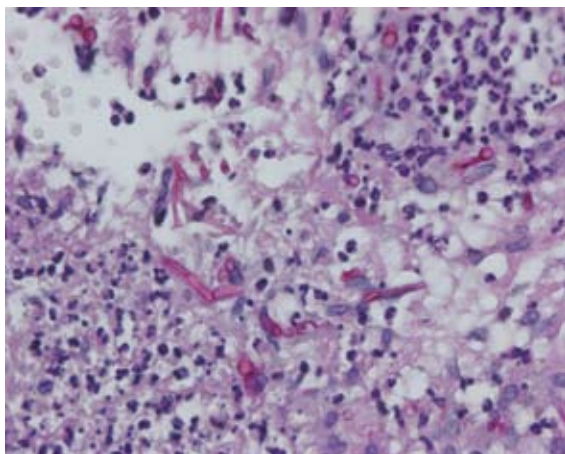
Een huidbiopt laat diep in de dermis een uitgebreid lymfocytaire ontstekingsinfiltraat zien met in de diepte van het biopt een suppuratief granuloom, bestaande uit een wal van histiocyten met centraal



Figuur 1. Klinisch beeld phaeohyphomycose op de rechter onderarm.



Figuur 2. Een HE-kleuring toont een suppuratief granuloom met plaatselijk bruin pigment (x 10).



Figuur 3. Een schiffperjoodzuurkleuring na diastase (PAS-D) toont multiële schimmeldraden ($\times 400$).

weefselverval en collecties neutrofiële granulocyten (figuur 2).

Hierin worden meerdere gepigmenteerde vertakkende schimmelhyphae aangetroffen die positief zijn met een schiffperjoodzuurkleuring na diastase (PAS-D) (figuur 3).

Aanvullend onderzoek

Materiaal van patiënte werd geënt op een drietal voedingsbodems bij 28 °C en 35 °C. Na tien dagen werd bij beide temperaturen op het MALT-medium een donker gepigmenteerde schimmel geïsoleerd. Met behulp van een gespecialiseerd laboratorium in het Sint Radboud Ziekenhuis te Nijmegen werd deze gedetermineerd als een *Exophiala attenuata*.

Deze familie van schimmels komt wijdverspreid in de natuur voor, maar geeft zelden aanleiding tot huidinfecties.

Diagnose

Cutane phaeohyphomycose door *Exophiala attenuata* bij een immuungecompromiteerde patiënte.

Therapie en beloop

Op basis van de literatuur en na overleg met de nefroloog en infectioloog werd patiënte behandeld met itraconazol tweemaal daags 200 mg per os gedurende acht weken. Een duidelijke klinische verbetering was tot vier weken na het starten met deze therapie zichtbaar. De laatste plekken zijn middels excochleatie en coagulatie verwijderd. In verband met stijgende creatinnewaarden door itraconazol werd de dosering gehalveerd naar tweemaal daags 100 mg. De dosering tacrolimus werd aangepast in verband met de kans op interacties.

BESPREKING

Phaeohyphomycose is een verzamelnaam voor een groep van menselijke en dierlijke mycosen die in weefsels gepigmenteerde hyphae vormen (fungi dematiacei) door melanine in de celwand.² Het merendeel van deze infecties is humaan en oppervlakkig, maar ook fataal aflopende systemische infecties zijn beschreven.⁴

De schimmels komen wijdverspreid in de natuur voor. Besmetting treedt op door traumatische inoculatie vanuit een exogene bron, bijvoorbeeld vegetatie, grond of rottend organisch materiaal. De schimmels zijn opportunistisch pathogeen, dat wil zeggen dat zij een latent vermogen hebben tot een pathogene infectie.⁵ Hoewel de patiënte in onze casus de schimmelinfectie waarschijnlijk heeft opgelopen op haar boerderij, kan zij zich een voorafgaand trauma niet herinneren.

Infecties kunnen optreden bij gezonde personen, maar diepe infecties vooral bij immuungecompromiteerde patiënten, met name transplantatiepatiënten.⁶ Behandeling met systemische corticosteroïden geeft een extra risico en diabetes mellitus kan ook een rol spelen.^{7,8}

De schimmels zijn in het algemeen niet moeilijk te kweken, maar gezien het grote aantal verschillende soorten is meestal een gespecialiseerd laboratorium nodig voor een juiste identificatie. Al meer dan 188 soorten zijn als verwekker gemeld.⁴ In de literatuur is nog niet eerder een casus met cutane phaeohyphomycose door *Exophiala attenuata* beschreven.

De gebruikelijke behandeling bij kleine laesies is chirurgische excisie. In deze casus werd in eerste instantie gekozen voor een behandeling met itraconazol. Dit middel is effectief gebleken bij de behandeling van phaeohyphomycose.⁹ Aanvullende behandelingen bij systemische manifestaties zijn amfotericine B en flucytosine.

LITERATUUR

1. Rinaldi MG. Phaeohyphomycosis. *Dermatol Clin* 1996;14:147-53.
2. Flinterman J, Hayes DP, Hol C, Toonstra J. Primair cutane Phaeohyphomycose. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2005;15:358-60.
3. Koga T, Matsuda T, Matsumoto T, et al. Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:537-43.
4. Zeng JS, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Harrak MJ, Hoog GS de. Spectrum of clinically relevant *exophiala* species in the United States. *J Clin Microbiol* 2007;45:3713-20.
5. Richardson MD, Warnock WW. Phaeohyphomycosis. In: *Fungal infections: diagnosis and management*, 2nd edition. Oxford: Blackwell Science, 1977:223-7.
6. Yehia M, Thomas M, Pilmore H, Merwe W van der, Dittmer I. Subcutaneous black fungus (phaeohyphomycosis) infection in renal transplant recipients: three cases. *Transplantation* 2004;77:140-2.
7. Machet L, Jan V, Machet MC, et al. Cutaneous alternariosis: role of corticosteroid-induced skin fragility. *Dermatology* 1996;193:342.
8. Rossmann SN, Cernoch PL, Davis JR. Dermatiaceous fungi are an increasing cause of human disease. *Clin Infect Dis* 1996;22:73.
9. Sharkey PK, Graybill RJ, Rinaldi MG, et al. Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:577-86.

SAMENVATTING

Een patiënte met primaire cutane phaeohyphomycose wordt beschreven. Deze 62-jarige vrouw, niertransplantatiepatiënte en woonachtig op een boerderij met dieren, presenteerde zich met enkele erythemateuze nodi op haar rechter onderarm. Een voorafgaand trauma kon patiënte zich niet herinneren. Een schimmelkweek liet *Exophiala attenuata* zien, een wijdverspreide schimmelsoort die zelden aanleiding geeft tot huidinfecties. In de literatuur is nog niet eerder een casus met cutane phaeohyphomycose, veroorzaakt door *Exophiala attenuata*, beschreven.

SUMMARY

A female patient with primary cutaneous phaeohyphomycosis is described. This 62-year-old

woman, a renal transplant patient living on a farm with animals, presented with nodules on her right arm. She could not recall a preceding trauma. A fungal culture revealed *Exophiala attenuata*, a fungus type widely spread in the nature which rarely leads to infections of the skin. We present, to our knowledge, the first case of cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala attenuata*.

TREFWOORDEN

phaeohyphomycose – niertransplantatie – immuunsuppressie

KEYWORDS

phaeohyphomycosis – kidney transplant – immune suppression

Tepelafwijkingen bij kinderen

H.Y. Lam¹, M. Bouw², R.J. Leguit³, S.G.M.A. Pasmans⁴

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

² Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

³ Patholoog, afdeling Pathologie, UMCU

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

Correspondentieadres:

H.Y. Lam

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: h.y.lam@umcutrecht.nl

INLEIDING

Huidafwijkingen aan de mammae worden regelmatig gezien door de dermatoloog. Vrijwel altijd gaat het hierbij om volwassenen. Over huidziekten aan de borst en tepels bij kinderen is weinig beschreven in de tekstboeken.^{1,2} In Bologna staat een kleine tabel met veel voorkomende diagnoses bij tepelafwijkingen,¹ in *Rook's Textbook of Dermatology* wordt een hoofdstuk gewijd aan de borst.² In beide gevallen zijn volwassenen patiënten beschreven. In het tekstboek, *Textbook of Pediatric Dermatology*³ wordt ook weinig geschreven over huidafwijkingen op of rond de tepels bij kinderen. Na een search op PubMed vonden wij geen overzichtsartikel over huidziekten op de tepels of areola bij kinderen. Wij vonden één overzichtsartikel over huidziekten van borsten en tepels bij volwassenen, met daarbij de meeste aandacht voor huidziekten van de borst zelf en extra aandacht voor het mammacarcinoom. Ziekten van de tepel of de huid er vlak omheen wordt minder uitgebreid besproken.⁴

Het afgelopen jaar zagen we op onze polikliniek drie kinderen die zich met tepelafwijkingen presenteerden. In dit artikel presenteren we deze drie casus en bespreken wij de andere differentiaaldiagnostische overwegingen van huidziekten bij kinderen met afwijkingen op of rond de tepels.

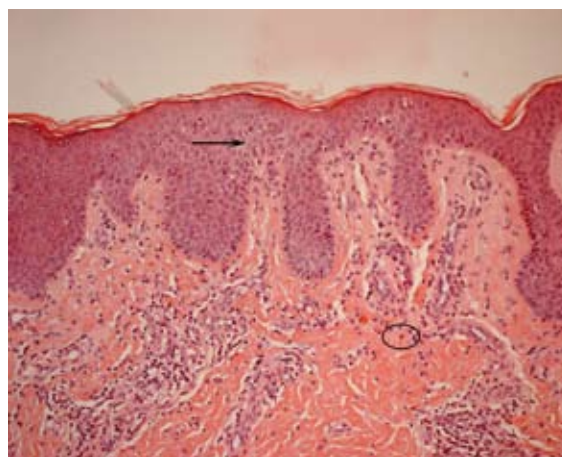
CASUS 1

Anamnese

Een 3-jarig jongetje werd verwezen met een eenzijdige gezwollen tepel. De linkertepel van patiëntje was sinds een jaar gezwollen met daarbij jeuk, schilfering en soms een nattend aspect. Clobetasolcrème



Figuur 1a. Unilateraal eczeem rond de tepel (casus 1).



Figuur 1b. Huidbiopsie (casus 1) met geringe spongiose (pijl) en een gering perivascuair ontstekingsinfiltraat met enkele eosinofiele granulocyten (cirkel), (HE, 10 x).

en fluticasoncrème gaven verlichting van de klachten, maar de klachten recideerden snel na het stoppen van de therapie. De voorgeschiedenis vermeldde dat hij als baby constitutioneel eczeem had.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen ter plaatse van de areola (figuur 1a) een droge erythematosquameuze plaque met lichtgelige en witte squamae. Bij palpatie voelde deze plaque soepel en niet geïnfilteerd aan. Verder lichamelijk onderzoek toonde geen verdere efflorescenties passend bij eczeem.

Histopathologisch onderzoek

Een histopathologisch onderzoek toonde in de epidermis geringe spongiose, geringe hyperkeratose en vrijwel geen parakeratose. In de superfiële dermis bevond zich een gering perivascuair infiltraat bestaande uit lymfocyten, histiocyten en enkele eosinofiele granulocyten (figuur 1b).

Diagnose

Constitutioneel eczeem van de tepel.

Therapie en beloop

Patiëntje werd behandeld met triamcinolonacetonide 0,1% in zinkzalf afgewisseld met alleen zinkzalf. Na zes maanden zagen wij het patiëntje terug en waren er geen huidafwijkingen meer. Geadviseerd werd bij een recidief van de huidafwijkingen deze weer te behandelen met triamcinolonacetonide 0,1% in zinkzalf.

CASUS 2*Anamnese*

Een 4-jarig meisje met een eenzijdig gezwollen tepel werd door de huisarts verwezen. De rechtertepel van patiënte was sinds twee jaar gezwollen en donkerder van kleur en was soms ook ontstoken. Bij navraag aan moeder bleek patiënte er vaak aan te krabben en te wrijven. Patiënte was sinds haar eerste levensjaar bekend met constitutioneel eczeem, waarbij zij soms ook eczeem rond de tepels had.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen een paarsgrijze scherpbegrensde zwelling in de areola van de rechtertepel, welke bij palpatie zacht aanvoelde en niet wegdrukbaar was (figuur



Figuur 2a. Unilateraal lichen simplex chronicus van de tepel (casus 2).



Figuur 2b. Huidbiopt (casus 2) met sterke hyperplasie van epidermis met verticale collageenbundels (pijlen) en loodrechte vaatjes, en dermaal weinig infiltraat waarin eosinofiele granulocyten (cirkels), (HE 10 x).

2a). Verder lichamelijk onderzoek toonde postinflammatoire hyperpigmentatie op de rug en aan de binnenzijde van de bovenbenen zonder aanwijzingen voor een actief eczeem.

Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde psoriasiforme hyperplasie van de epidermis met sterk verlengde en verbrede retelijsten, maar met een normale uitrijping en zonder spongiose. De dermis toonde verticaal verloopende collageenbundels langs de retelijsten met hiertussen verticaal verloopende bloedvaatjes. In de dermis was een minimaal perivascularair ontstekingsinfiltraat aanwezig met veel eosinofiele granulocyten, passend bij een onderliggend eczeem (figuur 2b).

Diagnose

Lichen simplex chronicus.

Therapie en beloop

Patiënte werd behandeld met triamcinolonacetonidecrème 0,1% onder 24-uurs occlusie van een hydrocolloïdpleister. Controle na een maand toonde een duidelijke afname van de zwelling van de tepel. Geleidelijk verminderden de huidafwijkingen op de tepel.

CASUS 3*Anamnese*

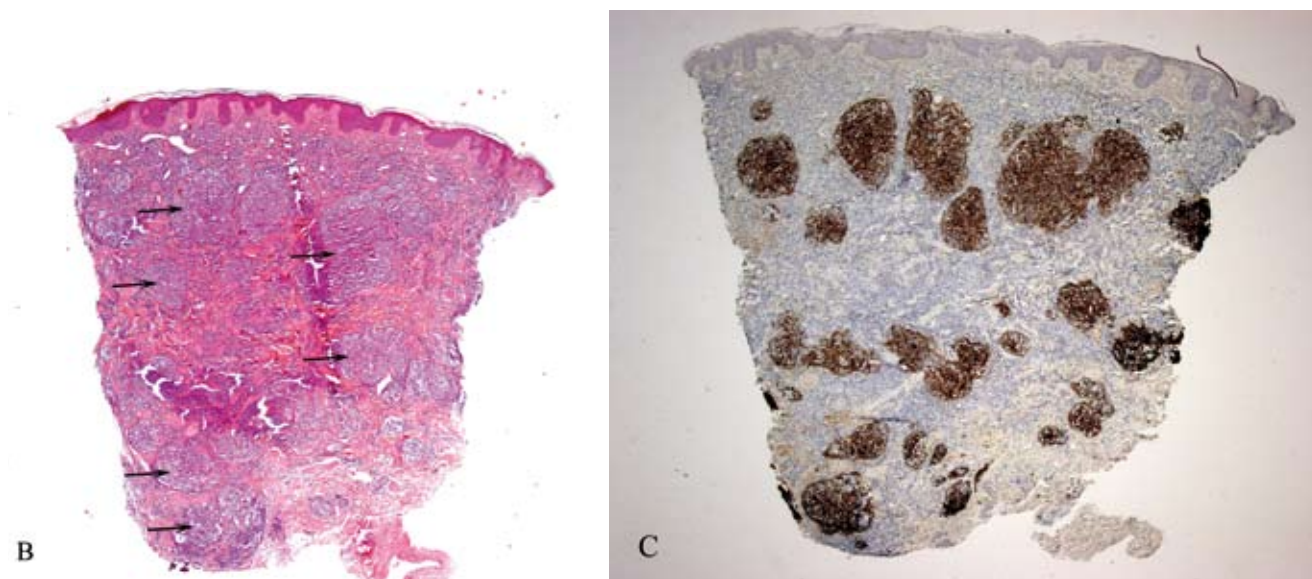
Een 12-jarige jongen met een eenzijdig gezwollen tepel werd gezien op de polikliniek. De rechtertepel van de patiënt was sinds vijf maanden gezwollen zonder dat deze klachten gaf. Patiënt kon zich niet herinneren dat hij door een teek gebeten was. De voorgeschiedenis van patiënt vermeldt constitutioneel eczeem.

Dermatologisch onderzoek

Wij zagen een oedemateuze rechtertepel met erytheem (figuur 3a). Bij palpatie voelde deze geïnfiltreerd aan.



Figuur 3a. Lymphadenosis cutis benigna van de tepel (casus 3).



Figuur 3b en c. Huidbiopt (casus 3) met nodulaire lymfocyttaire infiltraten oppervlakkig en diep in de dermis (pijlen) (b; HE, 20 x), waarin bij immunohistochemisch onderzoek duidelijke folliculair dendritische netwerken (c; CD21, 20 x).

Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde zowel oppervlakkig als diep in de dermis dichte lymfoïde infiltraten (figuur 3b) met vorming van folliculaire structuren met folliculair dendritische netwerken (figuur 3c). De folliculaire structuren bevatten met name B-cellen met hiertussen sterhemelmacrofagen zoals past bij reactieve follicels. Ook het immunohistochemisch onderzoek toonde een expressieprofiel passend bij reactieve follicels. Het tussenliggende infiltraat bevatte vooral veel T-cellen.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek toonde in het serum-IgG anti *Borrelia burgdorferi* 20 U/ml met een positieve confirmatieblot en IgM anti *Borrelia burgdorferi* 0,34 U/ml met daarbij ook een positieve blot.

Diagnose

Lymphadenosis cutis benigna (pseudolymfoom bij *Borrelia*).

Therapie en beloop

De patiënt werd tien dagen behandeld met doxycycline oraal (100 mg per dag) en met triamcinolonacetonecrème 0,1%. Na drie maanden werd hij voor controle gezien. De tepelafwijkingen waren duidelijk verbeterd: geen oedeem en erytheem zichtbaar en geen infiltraat meer palpabel.

BESPREKING

De huid van borsten en tepels heeft voor volwassenen een belangrijke cosmetische, seksuele en functionele betekenis, vooral bij vrouwen. Bij kinderen kan een scala aan relatief vaak voorkomende inflammatoire dermatosen op of rond tepels voorkomen. Huidafwijkingen op of rond de tepel kunnen een diagnostische uitdaging vormen. In de differentiële diagnose (tabel) van huidafwijkingen op of rond de

tepel kan onderscheid worden gemaakt tussen aangeboren en verworven huidafwijkingen. Aangeboren tepelafwijkingen komen geregeld voor. *Adnexal polyp of the neonatal skin* is een relatief vaak voorkomende aangeboren afwijking. In een Japanse studie werd een incidentie van 4% bij 3257 pasgeborenen gevonden.⁵ Een kleine, meestal solitaire tumor wordt op de areola van de pasgeborene gevonden. Deze is vaak roze, droogt in, wordt bruin en valt na enkele dagen af. De histologie van de tumor toont haarfollikels, eccrine zweetklieren en talgklieren. Een ander aangeboren afwijking van de borsten en tepels is: extra borstweefsel of een extra tepel (polythelia). Deze wordt vaker bij vrouwen gezien met een incidentie van 2-4%.² Het is meestal een onopvallende papel in de lijn van de normale tepel welke gelokaliseerd is op of onder de borst, de melklijn. Soms wordt deze papel ook wel in de oksel gevonden. Verwarring met een naevus kan hiermee ontstaan. Een van de meest voorkomende inflammatoire dermatosen op of rond de tepel is constitutioneel eczeem. Tepelecezem is een vaak voorkomend symptoom van constitutioneel eczeem. In 1980 overwogen Hanifin and Rajka⁶ dit als een minor-

Aangeboren	Verworven
Extra borstweefsel of tepel (polythelia)	Infectie (impetigo, scabies, lymphadenosis cutis benigna)
Adnexal polyp of the neonatal skin	Constitutioneel eczeem
	Lichen simplex chronicus
	Psoriasis
	Irritatie dermatitis
	Vitiligo
	Neurofibromatose
	Naevoïde hyperkeratose van de tepel
	Erosieve adenomatose van de tepel

Tabel. Huidafwijkingen op of rond de tepel(s) bij kinderen.

criterium voor de diagnose van constitutioneel eczeem, uiteindelijk is het niet opgenomen in de criteria. De klinische efflorescenties die bij tepeleczeem gezien kunnen worden zijn: erytheem, squamae, crustae, ragaden, vesikels, erosies en/of lichenificatie, waarbij vaak beide tepels zijn aangedaan.⁷ Vaak is er ook eczeem op andere voorkeurslokalisaties. Lichen simplex blijft vaak over als het actieve eczeem behandeld is. Deze wordt in stand gehouden door gewoonten als krabben of wrijven aan de tepel. De behandeling is er dan op gericht om deze cyclus te doorbreken.

Irritatieve dermatitis van de tepel(s) (*jogger's nipple*, *cyclist's nipple*) door langdurige frictie tegen een kledingstuk kan ook bij kinderen voorkomen en huidafwijkingen aan de tepel(s) geven.

Het pseudolymfoom hoort in de differentiële diagnose bij tumoren op of rond de tepel bij kinderen. Het Borrelialymfocytom is hier het meeste voorkomende pseudolymfoom. Andere benamingen in de literatuur voor dit pseudolymfoom zijn:

lymphadenosis benigna cutis, lymphocytoma cutis, cutaneous lymphoid hyperplasia, en Spiegler-Fendt lymphoid hyperplasia). In Europa komt dit in ongeveer 1% van de infecties met Borrelia voor.⁸ Andere voorkeursplaatsen zijn de oorlel en het scrotum. Bij dermatologisch onderzoek wordt een geïnfiltreerde erythemateuze en/of livide, kleurige en soms gepigmenteerde nodus of plaque gezien. Een andere zeldzame goedaardige tumor bij kinderen is erosieve adenomatose van de tepel. Deze ontstaat uit een ductus lactiferus van de tepel. Deze tumor wordt vaker bij volwassenen gezien dan bij kinderen.⁹ Andere benamingen in de literatuur zijn: *benign papillomatosis of the nipple*, *florid papillomatosis of the nipple ducts*, *papillary adenoma of the nipple*, *subareolar duct papillomatosis* en *superficial papillary adenomatosis*. Klinisch lijkt deze tumor veel op de ziekte van Paget. Multiële neurofibromen ter plaatse van de areola zijn suggestief voor een neurofibromatose.¹⁰

Maligne tumoren van de borst komen bij kinderen zeer zelden voor. Het mammacarcinoom komt bij kinderen ook voor, maar is zeer zeldzaam. Exacte cijfers hierover bij kinderen hebben we in de literatuur niet gevonden. Andere (huid)ziekten van de tepels of die in het gebied rond de tepels bij kinderen kunnen voorkomen zijn: psoriasis, vitiligo, naevoïde hyperkeratose van de tepel of areola¹¹ en huidinfecties, zoals scabies.

Bij kinderen komen huidafwijkingen op of rond de tepel geregeld voor. Deze afwijkingen kunnen aangeboren zijn of onderdeel van een meer generaliseerde verworven huidziekte. Vaak zijn er aanwijzingen voor de diagnose in de anamnese en bij lichamelijk onderzoek. Indien een huidbiopt een beeld geeft van een pseudolymfoom, dient serologisch onderzoek op Borrelia te worden verricht.

LITERATUUR

1. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, 2nd ed. Elsevier, 2008.
2. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of dermatology*, 7th ed. Blackwell Science, 2004.
3. Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, 2nd ed. Blackwell Science, 2005.
4. Whitaker-Worth DL, Carlone V, Susser WS, et al. Dermatologic disease of the breast and nipple. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:733-51.
5. Hidano A, Kobayashi T. Adnexal polyp of neonatal skin. *Br J Dermatol* 1975;92:659-62.
6. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1980;92:S44-7.
7. Amato L, Berti S, Chiarini C, Fabbri P. Atopic dermatitis exclusively localized on nipples and areolas. *Ped Dermatol* 2005;22:64-6.
8. Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM Jr, et al. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Intern Med* 1991;114:490-8.
9. Albers SE, Barnard M, Thorne TR, Krafchik BR. Erosive adenomatosis of the nipple in an eight-year-old girl. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:834-7.
10. Riccardi VM. Neurofibromatosis: an overview and new directions in clinical investigations. In: Riccardi VM, Mulvihill JJ, eds. *Advances in Neurology*, Vol. 29: Neurofibromatosis, Genetics, Cell Biology, & Biochemistry. New York: Raven Press, 1981:1-9.
11. Baykal C, Büyükbabani N, Kavak A, Alper M. Nevroid hyperkeratosis of the nipple and areola: a distinct entity. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:414-8.

SAMENVATTING

We beschrijven drie kinderen met huidziekten waarbij de tepel of areola zijn aangedaan. Over huidziekten aan de tepels bij kinderen is weinig gepubliceerd. Tepelafwijkingen komen bij kinderen toch regelmatig voor. De diagnose kan vaak al worden gesteld aan de hand van anamnese en lichamelijk onderzoek. De huidafwijkingen maken meestal deel uit van een gegeneraliseerde huidziekte. Indien een huidbiopt het beeld geeft van een pseudolymfoom dient serologisch onderzoek op Borrelia te worden verricht.

SUMMARY

We present three children with a skin disease involving the nipple or areola. Literature on skin disease involving the nipple or areola in children is scarce. Nipple or areola problems are regularly presented in practice. With a thorough patient history and good physical exam a diagnosis could often be made. When histology shows a B-cell pseudo lymphoma serologic testing on Lyme disease is indicated.

TREFWOORDEN

tepelafwijkingen – kinderen

KEYWORDS

nipple disorders – children

Plexiform neurofibroom lijkend op een congenitale naevus

L.J.N. Masthoff¹, V.S. Thors², M.R. Canninga-van Dijk³, J.J. van der Smagt⁴, S.G.M.A. Pasmans⁵

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

² Aios kindergeneeskunde, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU

³ Patholoog, afdeling Pathologie, UMCU

⁴ Klinisch geneticus, afdeling Medische genetica, UMCU

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

Correspondentieadres:

L.J.N. Masthoff

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie (G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: l.j.n.masthoff@umcutrecht.nl

INLEIDING

Bij ongeveer 17% van de patiënten met neurofibromatose 1 (NF1) zijn plexiforme neurofibromen aanwezig. Klinisch kan er veel overlap zijn tussen

een bepaalde categorie van de neurofibromen met hyperpigmentatie en hypertrichosis van de bedekkende huid en congenitale naevi. In dit artikel beschrijven we een casus waarbij een klinisch als congenitale naevus geduide laesie na histologisch onderzoek een plexiform neurofibroom bleek te zijn bij een patiënt met NF1.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op de afdeling Kinderdermatologie zagen we een jongen van 7 jaar vanwege een laesie op de rug. Patiënt is bekend met neurofibromatose 1 (NF1). Enkele dagen na de geboorte is er een laesie op de onderrug ontstaan. In het buitenland was deze laesie door middel van een biopsie gediagnosticeerd als een plexiform neurofibroom. De voorgeschiedenis vermeldde verder een operatie aan de medulla oblongata (2001), regelmatige controle van een laesie in de globus pallidus met MRI en van een bekende durale ectasie (2006), subluxatie van de cervicale wervelkolom in het verleden, onbegrepen knieklachten (2007) en epifysiolyse van de distale radius links (2008). De familieanamnese vermeldt mastocytose (urticaria pigmentosa) bij een zusje en verder geen erfelijke aandoeningen.

Dermatologisch onderzoek

Er zijn multipele (> 6) café-au-lait maculae (> 5 mm). Op de onderrug heeft patiënt een ovale, scherp begrensde gehyperpigmenteerde macula met hypertrichosis en enkele gehyperpigmenteerde plaques, klinisch suggestief voor een congenitale naevus (figuren 1, 2 en 3).



Figuur 1. Overzichtsfoto rug met plexiform neurofibroom en café-au-lait maculae



Figuur 2. Overzichtsfoto plexiform neurofibroom



Figuur 3. Detail opname plexiform neurofibroom met hyperpigmentatie en hypertrichosis

Histopathologisch onderzoek

Bij de revisie van de histopathologie van drie excisiebipten uit het buitenland toont de basale laag van de epidermis opvallende hyperpigmentatie met geringe toename van het aantal melanocytaire cellen. In de diepere dermis is een laesie bestaande uit langgerekte cellen met langwerpige enigszins golvende kernen tussen wat fijn fibrillair roze cytoplasma. De melan-A-kleuring is negatief.

Diagnose

Plexiform neurofibroom

Therapie en beleid

Aan het kind en de ouders is uitgelegd dat zij moeten letten op klachten als groei en pijn, omdat er een verhoogd risico bestaat op maligne onttaarding. Verder is jaarlijkse controle geadviseerd. Hierbij zal een klinische beoordeling plaatsvinden door een kinderarts of (kinder)dermatoloog. Daarnaast zal er een MRI-onderzoek gedaan worden om de uitgebreidheid van het plexiform neurofibroom in kaart te brengen.

BESPREKING

Neurofibromatose 1 (NF1) of de ziekte van Recklinghausen is een autosomaal dominante ziekte met betrokkenheid van neuro-ectodermale en mesodermale weefsels.¹ Het syndroom wordt gekenmerkt door aanwezigheid van café-au-lait maculae, axillaire freckling, neurofibromen, Lisch noduli, opticus gliomen en botlaesies.² Neurofibromen zijn benigne tumoren, onderverdeeld in een cutane, subcutane en plexiforme vorm. Plexiforme neurofibromen zijn de minst voorkomende vorm en worden onderverdeeld in diffuus (slecht van de omgeving af te grenzen) en nodulair plexiform. Plexiforme neurofibromen zijn vaak onscherp omschreven, lokaal invasieve en niet-metastaserende tumoren, variabel bestaand uit schwanncellen, fibroblasten en andere celtypen.³ Ze zijn aanwezig bij ongeveer 17% van de NF1-patiënten.⁴ Neurofibromen met hyperpigmentatie en hypertrichosis komen bij minder dan 1% van de neurofibromen bij NF1 voor.⁵ Plexiforme neurofibromen zijn meestal bij de geboorte aanwezig.⁶ Op 5-jarige leeftijd is 44% van de plexiforme neurofibromen al gediagnosticeerd, terwijl ze soms jaren bestaan vóór het stellen van de diagnose.⁴ Dit ondersteunt de hypothese dat ze congenitaal zijn.⁷ Voorkeurslokalisaties zijn de romp, het hoofd, de hals en de extremiteiten.⁸ Klinisch is er veel overlap tussen een bepaalde categorie van de neurofibromen met hyperpigmentatie en hypertrichosis van de bedekkende huid (gepigmenteerd neurofibroom) en congenitale naevi. Histologisch zijn de laesies over het algemeen goed te onderscheiden. Bij naevi is een duidelijke toename te zien van de melanocyten in de epidermis en/of dermis; deze melanocyten zijn gerangschikt in nesten. Bij neurofibromen met hyperpigmentatie is er in de basale laag een toename van melanocyten, echter zonder nestvorming. In de dermis bevinden

zich langgerekte cellen. Soms zijn extra immuun-histochemische kleuringen noodzakelijk.

De relatie tussen congenitale naevi en NF1 is al een eeuw onderwerp van verwarring.⁹ Uit verscheidene oudere onderzoeken blijkt dat ongeveer 2% van de patiënten met NF1 een grote congenitale naevus heeft, vergeleken met een incidentie van ongeveer 0,005% in de algemene populatie. Maar in deze studies zijn de klinische en histologische bevindingen, inclusief de basis voor de diagnose NF1, niet beschreven en wordt de diagnose congenitale naevus in geen enkel geval bevestigd door immuno-histochemie. In de literatuur blijken geen goede studies te vinden waarbij de associatie tussen NF1 en congenitale naevus is aangetoond.¹⁰ Daarnaast hebben congenitale naevi niet alleen de potentie tot melanocytaire proliferatie, maar ook tot neuroïde proliferatie. Deze bevindingen vestigen de aandacht op de relatie tussen proliferatie van schwanncellen en melanocyten. Dit veronderstelt dat melanocyten en schwanncellen ontstaan vanuit de neurale lijst: een tijdelijke component van het ectoderm, gelokaliseerd tussen de neurale buis en de epidermis. En daarmee hebben zij dus overlappende regulatoire *pathways* en mogelijkheden tot multipotente neuro-ectodermale differentiatie.¹⁰ Sasmaz en collega's beschrijven dat neurofibromen zich kunnen ontwikkelen in gebieden van een congenitale naevus bij NF1-patiënten.¹¹

Patiënten met een plexiform neurofibroom hebben een verhoogd risico op onttaarding in een maligne perifere zenuwschedetumor (MPNST). Het risico op de ontwikkeling van een MPNST is 2-5%.^{8,12} Dit zijn zeer agressieve tumoren met een slechte prognose (vijfjaarsoverleving van 34-52%). Tijdens de follow-up is alertheid geboden bij groei of pijn in het plexiform neurofibroom; dit kan duiden op maligne onttaarding tot een MPNST. Om de uitbreiding en groei te beoordelen is een MRI-onderzoek aangewezen. Een positronemissietomografie (PET) met glucose-analoog F-fluorodeoxyglucose (FDG) kan maligne kenmerken aantonen. Deze techniek toont de mate van glucosemetabolisme in cellen en vertoont toename bij maligne tumoren. Bij verdenking op een MPNST is een biopsie noodzakelijk.

Patiënten met een plexiform neurofibroom dienen jaarlijks vervolgd te worden door middel van een klinische beoordeling.¹² Om de uitbreidbaarheid van het plexiform neurofibroom te bepalen is het belangrijk om laagdrempelig een MRI-onderzoek te doen van het plexiform neurofibroom en de onderliggende structuren. Bij een potentieel bedreigende locatie, of wanneer de uitbreiding en relatie met omliggende structuren bij lichamelijk onderzoek niet goed duidelijk zijn, is een MRI-onderzoek geïndiceerd.¹³ Kortom: bij patiënten met NF1 of bij kinderen met kenmerken hiervan – zonder dat de diagnose NF1 gesteld is – is het van groot belang om alert te zijn op het bestaan van plexiforme neurofibromen. Daarnaast kan een plexiform neurofibroom klinisch lijken op een congenitale naevus en zal alleen histologisch onderzoek dit onderscheid kunnen maken.

LITERATUUR

1. Tamer E, Yalçin B, Alli N. Multiple nodular plexiform neurofibromas in a neurofibromatosis 1 family: a familial tendency? A case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2003;42:357-8.
2. DeBella, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of neurofibromatosis 1 in Children. *Pediatrics* 2000;105:608-14.
3. Harkin JC. Pathology of nerve sheath tumors. *Ann NY Acad Sci* 1986;486:47-54.
4. Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G et al. Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000;92:132-5.
5. Fetsch JF, Michal Michal and Markku Miettinen. Pigmented (melanotic) neurofibroma, a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 19 lesions from 17 patients. *Am J Surg Pathol*, 2000;24:331-43.
6. Overweg-Plandsoen WCG, Weersink RG, Sillevs Smitt JH et al. Neurofibromatosis type I: een overzicht van 196 patiënten. *Ned Tijdsch Geneesk* 1997;141:624-9.
7. Riccadi VM. *Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1992.
8. Bader JL. Neurofibromatosis and cancer. *Ann NY Acad Sci* 1986;486:57-65.
9. Reed WB, Becker SW Sr, Becker SW Jr et al. Giant pigmented nevi, melanoma, and leptomeningeal melanocytosis: a clinical and histopathological study. *Arch Dermatol* 1965;91:100-19.
10. Schaffer, Chang MW, Kovich OI. Pigmented plexiform neurofibroma: Distinction from a large congenital melanocytic nevus. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:862-8.
11. Sasmaz S, Celik S, Ciralik H, et al. A case of Bathing trunk nevus studied with neurofibroma-like papules. *Clin Dysmorph* 2005;14:41-3.
12. Darrigo Jr LG, Geller M, Bonalumi Filho A, et al. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *Jornal de Pediatria* 2007;83:571-3.
13. Goede-Bolder A de. NVK-Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met neurofibromatosis type 1. NVK, 2006.

SAMENVATTING

Neurofibromatose 1 (NF1) is een syndroom gekenmerkt door café-au-lait maculae, axillaire freckling, neurofibromen, Lisch noduli, opticus gliomen en botlaesies. Bij ongeveer 17% van de patiënten met NF1 zijn plexiforme neurofibromen aanwezig. Klinisch kan er veel overlap zijn tussen een bepaalde categorie van de neurofibromen met hyperpigmentatie en hypertrichosis van de bedekkende huid en congenitale naevi. In dit artikel beschrijven we een casus waarbij een klinisch als congenitale naevus geduide laesie na histologisch onderzoek een plexiform neurofibroom bleek te zijn bij een patiënt met NF1.

SUMMARY

Neurofibromatosis 1 (NF1) is a syndrome characterized by café au lait maculae, axillary freckling,

neurofibroma, Lisch noduli, opticus glioma and bone lesions. About 17% percent of patients suffering from NF1 do have plexiform neurofibroma. Between a subset of neurofibroma with hyperpigmentation and hypertrichosis of the overlying skin and congenital nevi is a substantial clinical overlap. In this article, our patient, suffering from NF1, has a congenital nevus clinically, but histologic examination revealed a plexiform neurofibroma.

TREFWOORDEN

congenitale naevus – neurofibromatose 1 – plexiform neurofibroom

KEYWORDS

congenital nevus – neurofibromatosis 1 – plexiform neurofibroma

Geneeskunde en dermatologie in het oude Egypte

H. Baart de la Faille¹, J. Toonstra²

¹ Arts (gepensioneerd dermatoloog)

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

J. Toonstra

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(Go2.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: johan.toonstra@gmail.com

GESCHIEDENIS VAN HET OUDE EGYPT

Het antieke Egypte was één van de grote rijken in het Midden-Oosten over een periode van ongeveer 3000 jaar vóór het begin van onze jaartelling tot enige eeuwen daarna. Andere grote mogendheden uit die tijd, waarmee Egypte te maken had, waren de Babylonische en Assyrische Rijken, de Hethieten, de Grieken en de Romeinen en Perzen.

De beroemde Griekse historicus Herodotus heeft gezegd: 'Egypte is een geschenk van de Nijl'. Zonder de Nijl zou de Egyptische cultuur zich niet hebben kunnen ontwikkelen.

De geschiedenis van Egypte kan verdeeld worden in een aantal perioden die elk op zich een bloeiperiode vertegenwoordigen: 1. Predynastieke periode (4500-3100 v.Chr.), 2. Archaïsche periode (3100 - 2635 v. Chr.), 3. Het Oude Rijk (2707 - 2170 v. Chr.; 3e-8e dynastie), 4. Het Middenrijk (2119-1794 v. Chr.; 11e-17e dynastie), 5. Het Nieuwe Rijk (1550 - 1070 v. Chr.; 18e-20e dynastie).

Kenmerkende cultuurproducten van de neolithische volken (onder andere Tasa en Badari) van de predynastieke periode waren onder meer fraaie hardstenen vazen, uitgeboord uit massieve stukken rots, de beroemde vuurstenen messen, faïence pottenbakkerskunst en pronkpaletten. Er ontstonden lokale nederzettingen en zelfs een stad: Hiëraconpolis. De Archaïsche periode begon met het samenvoegen van Noord- of Neder-Egypte en Zuid- of Boven-Egypte door koning Narmer van het Zuiden (eerste dynastie). Een mijlpaal was de uitvinding van het klassieke Egyptische hiërogliefenschrift. De doden werden niet meer in het uitdrogende woestijnzand begraven maar in mastaba's, gesloten graftomben met

zware daken. Hierin gingen de kadavers ontbinden, zodat een methode tot conservering (mummificatie) ontwikkeld moest worden. Om in het hiernamaals te kunnen komen moest het lichaam van de dode blijven voortbestaan: het diende onder andere als bescherming voor de ziel van de dode (ka) en de persoonlijkheid (ba).

De belangrijkste farao was koning Djoser (derde dynastie van het Oude Rijk). Hij legde de basis voor de Egyptische cultuur: culturele eenwording, die 500 jaar duurde, cultus, kunstcanon en bouw in rotssteen (trappenpiramide te Sakkara). De architect van deze industriële revolutie was de beroemde Imhotep, die later ook een belangrijke rol in de Egyptische geneeskunde gespeeld heeft.

De farao werd door de Egyptenaren beschouwd als half god - half mens. Het Egyptische polytheïstisch geloof was gebaseerd op de dualiteit van de dagelijkse gebeurtenissen: het op- en ondergaan van de zon, de jaarlijks weerkerende bevruchtende overstromingen van de Nijl, geboorte en overlijden. De Egyptenaren geloofden dat er voor ieder mens een plek in het hiernamaals was, mits de overledene volgens de principes van goed en kwaad van de godin Maät geleefd had.

De farao's na Djoser gingen voort met het bouwen van piramides met name bij Gizeh; de meest beroemde is de piramide van Cheops, 147 m hoog. In de piramides werden zowel taferelen uit het dagelijks leven van de overledene afgebeeld, als beelden die de cultus betreffen. De kunst maakte hier een geweldige bloei door. Het Middenrijk vormde een nieuwe bloeiperiode, maar anders dan het Oude Rijk. De farao's werden niet meer als halfgod beschouwd; toch bleef de koning machtig. De kunst van het Middenrijk toonde een decoratieve stijl, meer realistisch dan die van het Oude Rijk. Het Middenrijk kwam aan zijn eind door het ontbreken van krachtige koningen. In toenemende mate kwamen immigranten het land binnen, met name de Hyksos, een volk van Semitische oorsprong. Geleidelijk ontwikkelde zich verzet tegen hun aanwezigheid: farao Ahmose, uit de 18e dynastie, joeg hen het land uit. Dit was het begin van het Nieuwe Rijk.

Voor de derde keer kwam Egypte tot exceptionele bloei; het werd een wereldmacht met koloniën (Nubië) en protectoraten (Syrië en Palestina). De farao's hanteerden een politiek van krachtige expansie. Thoetmosis III - wel eens de Napoleon van



Figuur 1. Afbeelding van Cleopatra met struma.

Egypte genoemd – voerde grote militaire campagnes uit. Hiermee in tegenstelling was het beleid van de enige vrouwelijke farao van Egypte, koningin *Hatsjepsot*. Zij propageerde de handel met vreemde mogendheden, onder andere met het mysterieuze rijk Poent, waarschijnlijk gelegen ter plaatse van het huidige Eritrea, de beeldende kunst en de architectuur. Beroemd is haar fraai gerestaureerde indrukwekkende terrassentempel. Haar faraoschap betekende een breuk met de lange traditie van een man als farao; daarom kan dit als een crisis worden beschouwd. Haar neef Thoetmosis III, voor wie zij regentes was, maar wiens troonbestijging zij jarenlang blokkeerde, heeft gepoogd de herinnering aan haar te laten verdwijnen door talloze reliëfs, beelden en schilderijen te laten weghakken. Een tweede crisis werd gevormd door de Amarnaperiode: farao Amenophis IV (later Achnaton of ook wel Echnaton genoemd) voerde een nieuwe monotheïstisch godsdienst in en brak dus met de eeuwenoude traditie van het polytheïstische geloof. Dit werd weer in ere hersteld door zijn opvolger Toetanchamon, die maar kort regeerde. De krachtige *Ramses II* zorgde voor een herleving van het imperium. Beroemd is de slag bij Kadesch die hij leverde tegen de Hethieten, die hij bijna verloor. Later maakte hij de Hethieten tot bondgenoot. Gedurende het Nieuwe Rijk is er enorm veel ge-

bouwd; behalve de terrassentempel van Hatsjepsot, noemen we de beroemde tempels van Abu Simbel met de tomben van Ramses II en zijn vrouw Nefer-tari. De welvaart en het niveau van de kunst waren het grootst tijdens de Amarnaperiode.

Na de Ramessidische periode ontstond een chaotische tijd met diverse overheersingen gevolgd door de Late Tijd: 25-31e dynastie met name twee Perzische bezettingsperioden alsmede de Griekse overheersing onder leiding van *Alexander de Grote*, die Alexandrië stichtte met de grote bibliotheek, die later helaas is afgebrand. Hierna kwamen de Ptolemaeën aan het bewind; de laatste was Ptolemaeus XIII, een broer van de beroemde/beruchte Cleopatra VII (figuur 1). De Romeinse keizer Theodosius bepaalde in 392 n. Chr. dat het Christendom de officiële godsdienst van het Romeinse rijk werd en dus ook van de provincie Egypte. Het afschaffen van de polytheïstische godsdienst, de essentie van de Egyptische cultuur, bezegelde het einde. In 639 n. Chr. werd Egypte een islamitisch land door de verovering door de Arabieren, alhoewel een Koptische minderheid bleef bestaan.

GENEESKUNDE IN HET OUDE EGYPTE

Inleiding

Pas na de ontcijfering van het hiërogliefenschrift door Champollion in 1822 kon de Egyptische literatuur worden gelezen. Volgens Clemens van Alexandrië (ongeveer 200 na C.) hadden de Egyptenaren 42 boeken waarin alle menselijke kennis was opgeslagen. Hieronder bevonden zich er zes met een medische inhoud: boek 37 over de structuur van het lichaam, 38 over ziekten, 39 over de instrumenten van de artsen, 40 over behandelingen, 41 over de ogen en de ziekten hiervan en ten slotte 42 over de ziekten van vrouwen. Herinneringen aan deze boeken klinken waarschijnlijk nog door in de overgeleverde medische papyri in de onderwerpen die hierin besproken worden.

De teksten, met name wat betreft de gebezigde medische termen, zijn niet altijd te begrijpen. De Egyptische doktoren hadden ervaring met vele ziekten alsmede met traumatologie door ongevallen en oorlogsverwondingen. Volgens Homerus waren de artsen in Egypte kundiger dan elders; er was sprake van specialisatie: veel artsen hielden zich bezig met één ziekte. Zo waren er oogartsen, hoofdartsen, tandartsen, buikartsen en artsen voor onduidelijke kwalen. Behalve deze waren er ook hogere doktoren: inspecteurs, opzichters en meesterartsen. Behalve de papyri zijn er andere bronnen voor de kennis van de geneeskunde: mummies, skeletten (paleopathologie), ostraca (potscherven waarop notities gemaakt zijn), opschriften en verslagen van reizigers.

De kennis van de anatomie had zich al vanaf de eerste dynastie ontwikkeld; volgens de overlevering was koning Djer zelf arts en schreef hij anatomieboeken, die alle verloren zijn gegaan. Uit respect voor de doden deden de Egyptenaren geen sectie op een kadaver; de Grieken deden dit wel. De kennis van de Egyptenaren was minder diepgaand. Zo meenden zij

dat de lucht via de neus in de longen kwam, daarna in het hart en vervolgens door het lichaam gedistribueerd werd. Over de nieren wordt niet gesproken; urineproductie en de blaas worden wel genoemd. Over interne ziekten was vrijwel niets bekend. De oorzaken werden gezocht in bovennatuurlijke invloeden. Werkzame medicamenten hadden de Egyptische artsen niet, reden waarom magie een grote rol ging spelen.

Door de papyrus van Edwin Smith wordt de rol van het ruggenmerg wat betreft het doorgeven van informatie vanuit de hersenen naar de onderste lichaamsdelen duidelijk. Geval 31 betreft een quadriplegie (verlamming van armen en benen) ten gevolge van een dislocatie van een nekwerf.

Medische papyri

Er bestaat een uitgebreide literatuur over de papyri; het meest uitgebreide westerse werk is de *Grundriss der Medizin der Alten Ägypter* (1954-1973). De belangrijkste medische papyri zijn vermeld in tabel 1.

We bespreken nu enkele belangrijke papyri.

1. *Papyrus Edwin Smith*. Dit werk is in feite een chirurgisch boek; wij hebben een kopie (ongeveer 1550 v.C.) in het Hiëratisch (figuur 2). Het origineel is waarschijnlijk in het Oude Rijk geschreven. Aan de voorzijde (recto) van de papyrusrol, worden onderzoek en behandeling van 48 gevallen (allen mannen!) van trauma van botten en weke delen besproken. De doktoren van het Nieuwe Rijk hadden moeite de oude taal te begrijpen; zij plaatsten notities in de kantlijn, die ons nu een soort medisch woordenboek opleveren. De indeling is systematisch: 1. Titel. 2. Onderzoek, waarbij diverse getraumatiseerde lichaamsdelen (zoals schedel, hersenen, gelaat, mandibula, nek en hals, borst, buik, armen en benen) ter sprake komen. 3. Diagnose en prognose en 4. Behandeling, bijvoorbeeld het hechten van wonden, een verband aanleggen, het zetten van een gebroken ledemaat of het reponeren van een ontwrichting.

Uit de bestudering van deze geschriften blijkt dat de kennis van de anatomie in belangrijke mate overeenkwam met die van ons en dat het Egyptische onderzoek op dat van de moderne westerse arts



Figuur 2. Pagina van de Edwin Smith chirurgische papyrus.

Naam Papyrus	Huidige verblijfplaats	Geschatte datering	Belangrijkste inhoud
Kahun	Londen	1800 v.C.	Gynaecologie
Ramesseum III, IV, V	Oxford	1700 v.C.	Oogziekten, gynaecologie, pediatrie
Edwin Smith	New York	1550 v.C.	Chirurgie, vooral trauma's
Ebers	Leipzig	1500 v.C.	Algemeen medisch
Hearst	Californië	1450 v.C.	Algemeen medisch
Carlsberg VIII	Kopenhagen	1300 v.C.	Gynaecologie
Berlijn papyrus	Berlijn	1200 v.C.	Algemeen medisch
Chester-Beatty V, VI, VII	Londen	1200 v.C.	Proctologie
Brooklyn snake	Brooklyn	300 v.C.	Slangenbeten
Londen Medische papyri	Londen	130 v.C.	Gynaecologie, vooral magisch
Crocodilopolis	Wenen	150 n.C.	Farmacologie
Leiden	Leiden	250 n.C.	Algemeen, vooral magisch

Tabel 1 De belangrijkste medische papyri uit het oude Egypte.

lijkt. De anatomische kennis was groot, ondanks het feit dat de oude Egyptenaren uit respect voor de overledenen geen secties deden. In tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt, haalde men zijn kennis niet uit het proces van mummificatie. Men had kennis van de hersenen met name de twee hemisferen, de dura mater, de falx cerebri etcetera. De beschrijving van trauma's ten gevolge van ongevallen is precies en goed begrijpelijk. Men onderscheidde 'gesloten', 'gecompliceerde' en 'versplinterde' fracturen. Wat betreft de schedel sprak men van 'depressiefractuur'; wij zouden dat impressie noemen. Ook wordt aandacht gegeven aan slangenbeten en scorpioenensteken. De beschrijving van wonden is helder. De eerste dag werd een wond verbonden met vers vlees, de volgende dagen met olie en honing. Ontstoken wonden hield men open, men hield ze koel en liet ze droog worden. Symptomen van tetanus, onder andere de trismus, worden duidelijk beschreven: 'Zijn mond zit stijf dicht... zijn voorhoofd is vertrokken en hij heeft de uitdrukking van een man die huilt'. De inhoud van de achterzijde (verso) van de papyrus is totaal anders dan die van de voorkant. Er zijn acht toverformules die te maken hebben met magische praktijken. Dan volgt een recept voor een vrouw met retentie van menstruatiesproducten en twee recepten voor verbetering van de gelaatskleur. Er is zelfs een recept om een oude man in een jongeling te transformeren en dit deel eindigt met lokale behandeling van een duistere anale afwijking.

2. *Papyrus Ebers*. Deze papyrus, de grootste (20 m lang) en belangrijkste, ontstond tijdens de regering van Amenhotep I en is gedateerd 1534 v.C. Hij beslaat 110 pagina's en is vrijwel zeker een kopie van een versie uit het Oude Rijk, 1000 jaar eerder. Er wordt al verwezen naar geschriften over ziekte uit de tijd van koning Den, 1e dynastie. De Ebers Papyrus bestaat waarschijnlijk uit een combinatie van kopieën van originele werken van verschillende



Figuur 3. Afbeelding van chirurgische instrumenten op de noordelijke tempelmuur te Kom Ombo.

auteurs. Het resultaat is rommelig. Toch getuigt het van een rationele Egyptische geneeskunde, lang voor de komst van de Griekse. In 877 paragrafen worden allerlei ziekten en behandelingen, veelal magische formules, besproken. Er zijn dermatologische ziekten (met name huiduitslagen en -infecties), ziekten van de tong, maagziekten, afwijkingen van de anus (33 paragrafen) en wormziekten die niet goed beschreven worden. Oogziekten worden uitgebreid behandeld, alsmede de zorg voor de pasgeborene, borstvoeding, pediatrie, problematiek, hartaandoeningen en ziekten van het hoofd, met name migraine. Net als bij de *Papyrus Edwin Smith* is de chirurgische therapie, bijvoorbeeld van wonden door beten, brandwonden, tumoren en zwellingen, fracturen en dislocaties goed te volgen. Echter het stuk over 'algemeen lijden' en het verband daarvan met 'secreties' is minder begrijpelijk. Een probleem vormt bijvoorbeeld het woord 'metu': dit zijn mogelijk bloedvaten, spieren, pezen, verschillende 'buizen' en misschien zelfs zenuwen.

De Egyptenaren hadden geen duidelijke voorstelling van de functie van het zenuwstelsel en met name niet van de rol van de hersenen voor de geestelijke functies. Zij beschouwden het hart als de kern van het organisme, de zetel van de ziel, het denkvermogen, de karaktereigenschappen en de emoties. Ook kenden ze het principe van de gesloten bloedcirculatie niet. Verwarring ontstond doordat in een kadaver de arteriën gecontraheerd zijn, zodat ze geen bloed bevatten. Maar als ze geopend worden zetten ze uit en lijken dus met lucht gevuld te zijn. Wat betreft het onderzoek wordt gesteld dat de arts, wanneer hij zijn hand op een orgaan (maag of buik) of een lichaamsdeel (bijvoorbeeld arm of been) legt, hij in

feite het hart onderzoekt, omdat dit 'spreekt in alle vaten van het lichaam'. Uit het hart liepen 46 metu naar verschillende delen van het lichaam! Diverse substanties werden vervoerd via de metu, bijvoorbeeld bloed, lucht, mucus, urine, feces, sperma en entiteiten die een ziekte bevatten alsmede kwaadaardige of goedaardige krachten. Voorwaarde voor een goede gezondheid was de vrije doorstroming van de metu. Onvruchtbaarheid bij een vrouw werd verklaard door 'het niet doorgankelijk zijn van de seksuele metu'. Schadelijke substanties konden via de lichaamsopeningen binnenkomen en hun weg naar de metu vinden. Er kwamen vele wormziekten voor. Zag men wormen in de feces, dan waren deze door de mond het lichaam binnengedrongen en maakten iemand ziek.

Er zijn vele paragrafen over de mictie, oogziekten, ziekten van het hoofd, over wonden, de tanden, handen en voeten, ziekten op kno-gebied en buikziekten. In verband met de vrees voor verspreiding van toxische substanties uit de darmen werd veel gebruikgemaakt van purgatieven en lavementen. Ook vastte men gedurende drie dagen achtereen per maand volgens de beschrijving van Herodotus. Een mysterieuze aandoening is de 'aaa-ziekte'. Hierover zijn vele veronderstellingen gemaakt; misschien is dit schistosomiasis geweest, de Egyptische hematurie, welke ook nu nog bij meer dan 10% van de bevolking voorkomt.

Van inwendige ziekten had men weinig begrip; hoewel men wel 200 ziekten kende, werden ze niet op onze manier ingedeeld in bijvoorbeeld aandoeningen van de luchtwegen, lever, galblaas, milt, alveolier of nieren. Het is dus moeilijk de beschreven aandoeningen te identificeren. Duidelijk zijn echter constipatie, ontsteking van het rectum, blaasontsteking en hematurie (schistosomiasis).

Bij de therapie van niet goed te begrijpen ziekten moest men wel zijn toevlucht tot magie nemen. Men dacht dat kwaadgezinde goden ziekten en plagen konden sturen als straf voor verkeerd gedrag.

Het laatste deel van *Papyrus Ebers* is chirurgisch (ulcera, tumoren en zwellingen) en vertoont veel gelijkens met de *Edwin Smith Papyrus*. Ook obstetrie en gynaecologie worden behandeld. In operatieve ingrepen waren de Egyptenaren bedreven. Ze hadden diverse instrumenten ter beschikking (figuur 3). Het gebruik van het mes wordt in tien gevallen aanbevolen. Cauterisatie werd met verhitte instrumenten verricht. Zelfs trepanaties werden uitgevoerd. Een deel van de patiënten moet dit lange tijd overleefd hebben gezien de opgetreden genezing van botranden, die bij sommige mummies geconstateerd kon worden.

3. *Papyrus Chester Beatty V, VI en VII*. Hierin worden behandeld: migraine, ziekten van de anus, alsmede stoornissen van de borsten, het hart en de blaas en steken door schorpioenen. Er worden diverse voorschriften gegeven; sommige medicamenten werden oraal, andere lokaal geapplied. Anus en rectum hadden grote betekenis in de Egyptische ziekteleer. Soms werden voorschriften gegeven zonder dat



Figuur 4. Hiëroglief voor de naam arts met medicijnpot en lancet.

duidelijk gemaakt werd voor welke ziekte ze werden bedoeld. Voor aandoeningen waarvan de genese niet begrijpelijk was, werden magische toverspreuken gebruikt.

4. *Kahun Papyrus*. Dit is de oudste medische papyrus. Deze papyrus gaat vooral over gynaecologische problemen. Ook zwangerschapstesten worden hier aan de orde gesteld alsmede pessaria ter voorkoming van zwangerschap. Hiervoor werden onder andere krokodillenfeces, honing en zure melk gebruikt. Dit zal ongetwijfeld effect hebben gehad. Ook kiespijn tijdens de zwangerschap wordt besproken en het optreden van een fistel tussen blaas en vagina.

5. *Papyrus Hearst*. Deze papyrus van 18 pagina's bevat secties over het maag-darmkanaal en de urinewegen, de tanden, botten, haren, bloed en beten en ook behandeling voor niet-geïdentificeerde aandoeningen. Ook de behandeling van verschillende huidaandoeningen wordt besproken alsmede haaruitval en het wit worden van haar, beten van dieren (varken, krokodil, nijlpaard en leeuw) en botbreuken. Mogelijk werd al een soort gips gebruikt van een mengsel van gerstemeel en melk en verband. Een deel van deze voorschriften komt overeen met de *Papyrus Ebers*.

HET MEDISCHE BEROEP

De algemene term voor arts was 'swnw' (soenoe). De hiervoor gebruikte hiëroglief bestaat uit een zittende man met een medicijnpot en een lancet (figuur 4). In het Oude Rijk werd de medische professie sterk georganiseerd, met name door specialisatie (het streven was één dokter voor één ziekte). Toch waren hier ook uitzonderingen op: de hofarts en hogepriester Pepyanch, bekend als Iry, was niet alleen 'dokter voor de buik van de koning' en 'hoeder van de anus van de koning', maar tevens 'oogarts van de koning'. Uit het Oude Rijk kent men zeven oogartsen, twee maag-darmartsen, twee proctologen, twee tandartsen, en drie dokters die tegelijkertijd tandarts waren. Van een klein aantal artsen wordt vermeld dat ze ook schrijver waren. Er waren geen aanwijzingen dat er

aparte chirurgen waren. Er waren geen verpleegkundigen om artsen te assisteren, maar men kende wel broeders, kleders, masseurs en lekentherapeuten. Meerdere artsen waren ook priester. Vrouwelijke artsen worden zelden genoemd, maar Peseshet (2300 v.Chr.) werd als opzichter over de vrouwelijke dokters vermeld. Pas in de tijd van de Romeinse overheersing wordt weer over een vrouwelijke arts gesproken: Tawe.

Hoe de artsen beloond werden voor hun werk is niet goed bekend. Geld bestond toen nog niet. Men kreeg voedsel, kleding en dagelijkse benodigdheden. Een papyrus uit 1165 v.C. bevat details over geleverde medische diensten: een bronzen vat, een rieten mand, twee paar sandalen, een houten stok, een mand met deksel, twee kannen met olie, matten en een houten voorwerp, waarschijnlijk een klein meubelstuk. De opleiding van de arts geschiedde in het 'Huis van het Leven'; hij moest datgene wat op schrift stond bestuderen. De *Papyrus Ebers* zegt: 'Zijn gids is Thoth die de rollen voor zichzelf laat spreken, verhandelingen samenstelt en kennis verklaart aan de geleerden en dokters die hem op zijn pad volgen'. Diodorus, een Griekse schrijver, bevestigt dit: 'de artsen passen hun behandelingen toe in overeenstemming met een geschreven wet die in oude tijden werd opgesteld door beroemde artsen'. De beschrijvingen van de inwendige organen van mensen in deze teksten, waren opgesteld naar analogie van de anatomie van dieren, die bekend was. De teksten waren dus een bron van beroepskennis maar ook een verzekering tegen mislukkingen: 'als de regels van deze wet, die te lezen was in het heilige boek, gevolgd waren en de dokter desondanks niet in staat was de patiënt te redden, werd hij vrijgesproken'. Hier was dus sprake van richtlijnen voor een beroepsgroep. Hield men zich hier niet aan, dan volgde een gerechtelijk onderzoek, met kans op de doodstraf.

Het geneeskundig onderzoek begon met een uitvoerige anamnese, gevolgd door inspectie van feces en



Figuur 5. Amulet met een afbeelding van het Horus-oog of wedjat-oog dat bescherming moest geven tegen allerlei onheil.

urine. De medicus onderzocht wonden en afwijkingen aan het skelet, lette op hematomen en oedeem en noteerde neurologische gegevens als uitvalsverschijnselen en tremoren. Hij onderzocht fractures (abnormale beweeglijkheid, crepitaties) en door middel van palpatie tumoren, zwellingen en andere afwijkingen. Daarna werd een diagnose gesteld, zo mogelijk een prognose gegeven en een behandeling ingesteld. Zo worden in de *Papyrus Ebers* alle verwondingen aan gelaat en romp beschreven.

De medicinale therapie berustte in hoofdzaak op empirie en in slechts geringe mate op inzicht in de oorzaken van ziekte. Men moest dus vaak zijn toevlucht nemen tot magische handelingen, bijvoorbeeld bij het bereiden van medicijnen. Hierbij werd gebruikgemaakt van een krachtige beschermende amulet, het *wedjat* oog (figuur 5). Dit stond symbool voor de ogen van Horus die, tijdens zijn strijd met Seth, waren uitgestoken. Horus voerde deze strijd om de dood van Osiris, vermoord door Seth, te wreken. De ogen werden teruggeplaatst door de goede en mooie godin Hathor (oog van Re). Deze amulet was het symbool van genezing en iets heel en volmaakt maken; het was een beschermend amulet, dat veel door mensen gedragen werd. Maar het was ook een dodenamulet: het werd aan de doden meegegeven door het op hun mummie te binden. We hebben nog heden ten dage een herinnering aan dit teken wanneer we onze recepten beginnen met een R/.

Medische kuren konden ook in de tempels plaatsvinden. Bij de Hathor-tempel in Dendera heeft men een sanatorium gevonden waar patiënten geïsoleerd in kamertjes verbleven terwijl ze konden baden in bassins gevoed door het heilig meer bij de tempel. Ook kon een soort slaaptherapie worden gegeven, mogelijk na toediening van opium, waarbij demonen konden worden uitgedreven of wellicht ook meer pijnlijke behandelingen konden worden toegediend. Een ziek persoon kon een model van het zieke orgaan bij de tempel achterlaten zodat na vertrek er verder kon worden gewerkt aan zijn ziekte of pijn.

In de teksten worden wel 200 geneesmiddelen genoemd, afkomstig van zo'n 70 diersoorten en wel 25 planten. Bij de bereiding werd het *wedjat* oog gebruikt om fracties te definiëren. In *Papyrus Hearst* worden genoemd: bier als vehiculum in 27 voorschriften, melk in 11, wijn in 12 terwijl honing het vaakst werd gebruikt. Verder worden genoemd: bladeren, vruchten, tot poeder gemalen wortels van planten als bilzekruid, doornappel en alruin. Ook diverse mineralen worden beschreven zoals zout, lapis lazuli, malachiet en natron. Minder overtuigend was het gebruik van Nijlmodder, viezigheid van onder de nagels van een patiënt, muizenkeutels, vliegen- en krokodillenfeces. Lavementen en vaginale irrigaties werden toegepast, alsmede fumigatie van vrouwelijke geslachtsdelen. Placenta-extract van een kat werd gebruikt om het grijs worden van het haar te voorkomen. Voor de Egyptenaar was het reinigen van het maag-darmkanaal erg belangrijk. Daarvoor gebruikte men klysma's en braakmiddelen. Ook liet men patiënten vaak vasten. De beste analgesie werd bewerkstelligd met bier. Ook cannabis werd hiervoor gebruikt.



Figuur 6. Imhotep, de beroemde architect en arts uit het Oude Rijk.

Het innemen van medicijnen, het aanbrengen van verbanden en het bereiden van medicijnen begeleidde men door het uitspreken van magische spreuken. Ook kon men zich tot goden als Amon, Thot, Min, Horus, Isis en Serapis wenden.

Uit de Egyptische geschiedenis zijn zo'n 150 artsen bij naam bekend. Enkele beroemde doktoren waren:

Djer

Koning Djer werd reeds genoemd als anatoom en schrijver van een anatomieboek.

Imhotep

De beroemdste arts was wel Imhotep, de hoofdarchitect en vizier (1e minister) van koning Djoser (figuur 6). Door sommigen wordt hij beschouwd als het eerste universele genie. Hij was de bouwer van de trappenpiramide van Sakkara, het oudste stenen gebouw ter wereld, en een beroemd arts. Hij wordt door sommigen, met name William Osler, beschouwd als de eerste arts in de oudheid, 2000 jaar vóór Hippocrates. Volgens Osler kende en behandelde hij meer dan 200 ziekten; hij was ook chirurg. Hij kende de anatomie en functie van diverse vitale organen; hij was ook op de hoogte van de bloedcirculatie. Hij had een reputatie vergelijkbaar met die van Asklepios, de Griekse god van de geneeskunde. Hij had ook een grote kennis van de astronomie. Na zijn dood, met het verstrijken der eeuwen, nam zijn reputatie mythische proporties aan; vanaf de 19e dynastie werd hij vereerd als de zoon van Ptah.

Hesire of Hesi-ra

Hesire of Hesi-ra, de eerste authentieke dokter in de geschiedenis, was een tijdgenoot van Imhotep. Hij was een van de hoogste ambtenaren aan het hof van koning Djoser. Hij had tal van titels, waaronder 'hoofd van de koninklijke schrijvers', 'grootste van de artsen en tandartsen', 'hoofd van de koninklijke



Figuur 7. Houten paneel met afbeelding van Hesire, de eerste authentieke arts, afgebeeld als hoofd van artsen en tandartsen.

administratie van Djoser' en vele andere (figuur 7).

Khuy

Khuy, hoofd tandarts aan het hof van farao Pepi I; hij was merkwaardigerwijs tevens proctoloog.

Irenakhty

Irenakhty, opvolger van Khuy, was hofarts, oogarts, maag-darmarts, proctoloog en specialist in ziekten van de urinewegen.

ZIEKTEN IN HET OUDE EGYPT

De belangrijkste gegevens over ziekten in het oude Egypte berusten op de studie van de medische papyri (zie hiervoor) en onderzoek van mummies, waaruit de volgende gegevens naar voren komen:

- Het gebit van vele Egyptenaren verkeerde in slechte staat (figuur 8). Doordat het voedsel veel zand bevatte, trad sterke slijtage van het gebit op. Cariës alsmede tandvleesontstekingen werden in de hand gewerkt door de koolhydraatrijke voeding; tandhygiëne zoals wij die bedrijven, was onbekend. Vele elementen ontbraken, mogelijk ten gevolge van wortelabcessen. Waarschijnlijk werden vaak extracties verricht. Het gevolg van de slechte kauwfunctie was dat maagafwijkingen ontstonden.
- Röntgenologie van de longen toonde aan dat pneumoconiosis en silicosis veel voorkwamen.
- Arteriosclerose van de grote arteriën en hartziekten.
- Microbiële ziekten, met name schistosomiasis en tuberculose (zie verder).
- Pokken, poliomyelitis.
- Trauma's met name fractures.
- Tumoren.

Wij behandelen nu enkele ziekten die vermoedelijk ook al in het oude Egypte voorkwamen.

Schistosomiasis

In Egypte komen twee van de drie bekende ziekteverwekkers van deze ernstige parasitaire ziekte voor,



Figuur 8. Slechte staat van het gebit van farao Ramses II met abces in de onderkaak.

namelijk *S. haematobium* en *S. mansoni*. *S. haematobium* is aangetoond in een mummie uit het Nieuwe Rijk. *S. japonicum* komt alleen in het Verre Oosten voor. De levenscycli zijn ingewikkeld. De infectie met *S. haematobium* vindt plaats door in open water te lopen. De hierin levende cercariae penetreren de huid. Ze nestelen zich in de venen en bereiken de lever via de bloedstroom. In de portale circulatie ontwikkelen ze zich tot volwassen leverbotten. Vanuit de lever migreren ze naar de veneuze plexus van de blaas (bij *S. mansoni* en *japonicum* in de veneuze systemen van rectum en colon), waar ze eieren leggen die de venewanden penetreren. Hierdoor ontstaat haematurie, een hoofdsymptoom. Napoleons troepen rapporteerden al dat Egypte het land van de menstruerende mannen was! De eieren worden met de urine uitgescheiden. In het vrije water ontwikkelen de eieren zich tot miracidia, welke slakken binnendringen en zich hierin ontwikkelen tot cercariae. Deze komen in het water terecht, met het bovengeschetste gevolg. Kort na het binnendringen van de cercariae kan een acuut ziektebeeld ontstaan met koorts, gewrichtsklachten en een verspreide jeukende urticariële huiduitslag, dat na enige dagen verdwijnt. Vier tot acht weken na het begin kan men hoge koorts, algemene malaise, diarree en buikkramp, hepatosplenomegalie, urticaria en soms zelfs purpura waarnemen. De leververgroting kan na verloop van tijd gigantische vormen aannemen. Later kunnen uitgebreide paragenitale granulomen met fistels ontstaan. Als laatste noemen we ectopische deposities van eieren in de ogen, het centrale zenuwstelsel, longen en de huid met vleeskleurige tot plaques confluierende papels en livide nodi, die kunnen ulcereren. Carcinomateuze ontaarding is niet zeldzaam.

Nematosen

Filaria (door *Wuchereria bancrofti*) komt voor in Afrika (Nijldelta; Centraal-Afrika en Madagaskar) en in grote delen van Azië en Zuid- en Midden-Amerika. De ziekte wordt overgebracht door geïnfecteerde muggen (*Aedes*, *Anopheles*). Bekend is een late complicatie, de elephantiasis, waarbij gigantische vervormingen kunnen ontstaan. Het is van veel belang te vermijden door muggen gestoken te worden.



Figuur 9. Littekens van doorgemaakte pokken op de wangen van de mummie van farao Ramses V.

Pokken

Men kan zich afvragen of deze afbeelding van Ramses V (figuur 9) overeenkomt met onze moderne opvattingen van het huidbeeld van variola major. Wij hebben echter te maken met een restsituatie: de huid van een mummie is verdroogd en geschrompeld; datzelfde geldt voor de variolalaesies.

Tuberculose

De priester Nesperehan toont een typisch voorbeeld van de ziekte van Pott: kyfose ten gevolge van een ingezakte wervel door bottuberculose.

Poliomyelitis

De portier Remi, 18e dynastie, is afgebeeld met een atrofisch verkort been met een spitsvoet, waarschijnlijk een resttoestand na een doorgemaakte poliomyelitis (figuur 10). Iets dergelijks geldt voor de voet van koning Siptah.

Diverse afwijkingen

De koningin van Poent, met wie de Egyptenaren in de tijd van farao Hatsjepsot contact hadden, leed waarschijnlijk aan de ziekte van Dercum (figuur 11). Differentiële diagnose: hypothyreoïdie met myxoedeem, achondroplasie, lymfatische filariasis met elephantiasis. Navel- en scrotaalbreuken zijn te herkennen op afbeeldingen uit het Oude Rijk; portretten van blinden, bijvoorbeeld als muzikant, suggereren dat trachoom veel voorkwam.

DERMATOLOGISCHE AANDOENINGEN

Behalve de reeds genoemde, vooral traumatische verwondingen (zie *Papyrus Ebers*, *Edwin Smith* en *Hearst*) werd aandacht besteed aan het wit worden van het haar. Hiervoor werden producten van dierlijke afkomst gebruikt, zoals bloed van een zwart kalf, het pantser van een schildpad, ei of ruggengraat



Figuur 10. Afbeelding van de portier Remi met een korter en dunner rechterbeen, waarschijnlijk als gevolg van polio op kinderleeftijd.

van een zwarte raaf, placenta-extract van een kat of vet van een zwarte slang. Kaalheid werd behandeld met castorolie. Hieraan werden dan toegevoegd vet van een nijlpaard of krokodil, kat, slang en de hoef van een ezel of de poot van een hond. Voor verwijdering van overtollig haar noemt *Papyrus Hearst* een gomachtig mengsel.

Kale plekken (alopecia areata?) werden behandeld met vuil van onder de nagels van patiënten, vliegen, feces of gebrande stekels van een egel. Ook de behandeling van hoofdroos kwam ter sprake. Atheroomcysten konden chirurgisch behandeld worden; men wist zelfs dat een recidief volgde als 'er iets achterbleef'. Etterende wonden werden verbonden met natron, wijn, of met meel, bonenpoeder en zelfs de urine van mannen, dit alles gekookt. Zelfs voor wonden waaruit wormen of larven kwamen, had men een gerichte behandeling. Een stinkende huid (in de zomer!) werd



Figuur 11. De koningin van Poent leed mogelijk aan de ziekte van Dercum of een vorm van lipodystrofie.

behandeld met harsextracten, korrels van pijnbomen uit Byblos, struisvogeleieren en schildpad.

Voorschriften voor het behandelen van brandwonden worden ook genoemd in *Papyrus Ebers* evenals het donker maken van een wit litteken na een brandwond. Verder recepten voor het laten stelpen van een bloedende wond, het behandelen van een verse wond met vers vlees de eerste dag, gevolgd door honing en andere middelen de volgende dagen. Etterende wonden vroegen weer een andere aanpak. Stimulerende middelen op de wondgenezing werden toegepast; ook hypergranulatie kon worden behandeld. Exsuderende wonden aan de benen met jeuk werden verbonden met natron en wijn of met meel, bonenpoeder, urine van mannen, dit alles gekookt. Voor een zwerende en stinkende vinger waaruit wormen (larven) komen, had men een gerichte behandeling. Eveneens voor een afvallende nagel. In de *Papyrus Hearst* wordt een serie behandelingen voor teenaals genoemd.

Mogelijk werd ook al een beschrijving van varices gegeven. *Papyrus Ebers*: 'als je op een been in de leergaten (=cutis) slangachtige windingen ziet die gevuld met zijn lucht, dan is dat door een vijand van het vat'. Herodotus was onder de indruk van de persoonlijke hygiëne van de Egyptenaren. 'Zij drinken uit bronzen bekken die elke dag worden schoongemaakt. Ook baadt men tweemaal per dag met koud water. De priesters scheren zich elke dag, zodat geen luis hen kan bedreigen bij de uitoefening van hun godsdienstige taak. Egyptische vrouwen schoren hun lichaam met bronzen messen (de ijzertijd kwam pas veel later) en gebruikten make-up met koper erin. Mischien werden hierdoor ooginfecties voorkomen.

EPILOOG

De Egyptische geneeskunst begon zich al ongeveer 2500 jaar voor de bloei van de Griekse geneeskunde te ontwikkelen. De Griekse artsen zijn zeker door de Egyptische beïnvloed geweest. De Egyptenaren hadden minder inzicht in de pathogenese van interne ziekten dan de Grieken (bijvoorbeeld de Hippocratische school in Kos). Bij de therapie namen zij

daarom vaak hun toevlucht tot magie. Van chirurgische aandoeningen hadden zij echter veel verstand. De Egyptische artsen hebben zonder twijfel vaak geopereerd; zelfs voor trepanaties schrokken zij niet terug. Egyptische dokters werden veel gevraagd in het buitenland, onder andere in Perzië. Geconcludeerd kan worden dat de Egyptische geneeskunde in de oudheid een grote rol heeft gespeeld en op een hoog peil stond.

LITERATUUR

- Allen JP. *The Art of Medicine in Ancient Egypt*. New York: The Metropolitan Museum of Art, 2005.
- Dawson I. *Prehistoric and Egyptian Medicine*. New York: Enchanted Lions Books, 2005.
- Ebbell B. *The Papyrus Ebers. The greatest Egyptian medical document*. Kopenhagen: Levin & Munksgaard, 1937.
- Filer J. *Diseases*. Egyptian Bookshelf. London: British Museum Press, 1995.
- Ghalioungui P. *The House of Life. Magic and Medical Science in Ancient Egypt*. Amsterdam: Israël, 1973.
- Halioua B, Ziskind B. *Medicine in the days of the pharaohs*. Cambridge (MA): Harvard University Press, 2005.
- Hurry JB. *Imhotep: the Egyptian god of medicine*. Chicago: Ares, 1987.
- Leake CD. *The old Egyptian medical papyri*. Chicago: Ares, 1994.
- Leca AP. *La Médecine Égyptienne au temps des pharaons*. Paris: Roger Dacosta, 1983.
- Nunn JF. *Ancient Egyptian Medicine*. London: British Museum Press, 1996.
- Reeves C. *Egyptian Medicine*. Buckinghamshire: Shire, 1992.
- Stetter C. *The secret medicine of the Pharaohs*. Ancient Egyptian Healing. Illinois: Edition Q, 1993.
- Stroudhal E. *Leven in het Oude Egypte*. Bloemendaal: Gottmer, 1993.
- Westendorf W. *Erwachen der Heilkunst. Die Medizin im Alten Ägypten*. Zürich: Artemis & Winkler, 1992.

SAMENVATTING

De geneeskunde in het oude Egypte stond op een hoog peil. Al 25 eeuwen vóór Hippocrates was er al een zekere medische praktijkvoering met meerdere specialisaties. Veel inzicht geven de medische papyri, maar ook de afbeeldingen uit het Oude en Nieuwe Rijk alsmede de bestudering van mummies, ostraca, opschriften en beelden. Er wordt een overzicht gegeven van deze papyri, de ziekten uit die tijd en het medisch beroep zoals dat werd uitgeoefend. Verder worden enkele beroemde artsen besproken en de middelen die gebruikt werden alsmede de dermatologische aandoeningen die men behandelde.

SUMMARY

Medicine in Ancient Egypt reached already a high

level. Some 25 ages before Hippocrates a certain medical practice existed with several specialties. Medical papyri as well as pictures from the Old and New Kingdom have increased our knowledge and also the study of mummies, ostraca, inscriptions and statues. A review is given of these papyri, the diseases from that time and the medical profession as how it was performed. Furthermore some famous doctors are discussed and their remedies as well as some dermatological disorders that were treated.

TREFWOORDEN

geneeskunde – dermatologie – oude Egypte

KEYWORDS

medicine – Dermatology – Ancient Egypt

De ziekte van Dercum: succesvolle behandeling met gabapentine

J.A. Landheer¹, J. Toonstra²

¹ Arts, afdeling Interne Geneeskunde, Sint Antonius Ziekenhuis, Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort en afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

Correspondentieadres:

J. Toonstra

Afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum

Postbus 1502,

3800 BM Amersfoort

E-mail: j.toonstra@meandermc.nl

INLEIDING

De ziekte van Dercum is een relatief zeldzame aandoening die met name onder postmenopauzale obese vrouwen voorkomt en door de Amerikaanse neuroloog Dercum als adiposis dolorosa werd omschreven.¹ Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door multiële pijnlijke (soms grof-knobbelig aanvoelende) vetophopingen die vaak zijn gelokaliseerd rond de gewrichten, maar ook aan romp en (proximale) extremiteiten. De pijn treedt op in aanvallen of ontstaat al bij lichte aanraking, terwijl vaak hypo- of anesthesie in het overliggend huidgebied wordt beschreven. Daarnaast hebben patiënten algehele klachten als asthenie, moeheid en zwakte en mentale klachten als emotionele instabiliteit, depressie, verwardheid en dementie. Deze casus beschrijft een 72-jarige obese vrouw met pijnlijke lipomen aan de bovenbenen. De pijn werd succesvol behandeld met gabapentine.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 72-jarige vrouw met overgewicht heeft sinds vijf maanden pijnlijke bovenbenen in een symmetrisch patroon en wisselende intensiteit. Zij voelt ter plaatse knobbels die niet in omvang lijken toe te nemen. Dergelijke knobbels heeft zij niet elders op het lichaam. De patiënte is bekend met hypertensie, jicht en duizeligheidsklachten waarvoor zij



Figuur 1. Linkerbovenbeen van patiënte met een onregelmatig verdikt oppervlak. Met name aan de mediale zijde van het bovenbeen zijn de lipomen goed zichtbaar.

respectievelijk metoprolol, colchicine en betahistine gebruikt.

Dermatologisch onderzoek

De bovenbenen zijn onregelmatig verdikt en zijn pijnlijk bij palpatie. Sommige plekken voelen aan als lipomen met grof-knobbelig oppervlak, maar deze zijn niet goed afgrensbaar (figuur 1).

Type I: juxta-articulair	Pijnlijke lipomateuze zwellingen aan de mediale zijde van de knieën, rond de heupen en minder vaak rond de ellebogen en schouders.
Type II: diffuus- gegeneraliseerd	Diffuse drukpijn aan de dorsale zijde van de bovenarmen, axillae, glutei, abdomen, rug en voetzolen; de abdominale pijn staat vaak voorop.
Type III: nodulair	Met name drukpijnlijke lipomen; meestal zonder overgewicht. De lipomen worden vaak histologisch geclassificeerd als angioliipomen maar zijn niet altijd ingekapseld zoals bij angioliipomen het geval is.

Tabel 1. Subtypen van de ziekte van Dercum volgens het verspreidingspatroon van de lipomen en de pijn.¹²

Histopathologisch onderzoek

Niet verricht

Diagnose

Ziekte van Dercum of (juxta-articulaire) adiposis dolorosa van de bovenbenen.

Therapie en beloop

De pijn werd behandeld met gabapentine. De dosering bedroeg aanvankelijk driemaal daags 300 mg. Bij een poliklinische controle na twee maanden bleek de pijn duidelijk verminderd. Patiënte klaagde echter over slaperigheid, een bekende bijwerking van gabapentine. Daarop werd de dagdosis verlaagd naar tweemaal daags 300 mg, met goed effect. Patiënte was tevreden met de behaalde pijnstilling. Het daaropvolgende ziektebeloop werd gecompliceerd door resectabel coloncarcinoom. Patiënte viel fors af en de pijnklachten verdwenen helemaal. Er hebben zich geen recidieven voorgedaan.

BESPREKING

De ziekte van Dercum is een relatief zeldzame aandoening die met name onder postmenopauzale obese vrouwen voorkomt. Het ziektebeeld wordt onderverdeeld in drie typen: juxta-articulair, diffuus en nodulair (tabel 1). Er is meestal sprake van sporadische ziektegevallen. Een aantal keer is echter een familiale variant met autosomaal dominante overerving en incomplete penetrantie beschreven.² Op basis van histologisch onderzoek zijn de zwellingen vaak niet te onderscheiden van gewone lipomen. Velen beschrijven normaal vetweefsel, enkelen vinden een iets toegenomen aantal inflammatoire cellen of een enigszins toegenomen vasculatuur en Dercum zelf vond enige tekenen van neuritis.³ Het ziektemechanisme is tot dusver dan ook onbekend. De belangrijkste veronderstelling is dat de zwellingen pijn en zwakte veroorzaken door zenuwcompressie. Andere theorieën spreken van een afwijken van de vetzuursynthese of een sympathische ontregeling.^{4,5} Dercum en zijn tijdgenoten vermoedden een afwijkende schildklier-, hypofyse-, bijnier- of gonadenfunctie als oorzaak van de ziekte.^{3,6} Hiervoor zijn echter nooit bewijzen gevonden. Vanwege de onbekende pathogenese is de behandeling puur symptomatisch: pijnbestrijding. De pijnklachten reageren echter niet op de gebruikelijke analgetica. In de literatuur is veel geschreven over het gebruik van intraveneuze lidocaïne (dosis 400 mg of 5 mg/kg lichaamsgewicht in respectievelijk 15 of 30-90 minuten) als pijnstillende therapie

bij de ziekte van Dercum. Het zorgt voor tijdelijke pijnstilling, variërend van 10 uur tot 12 maanden na toediening.⁷ Tevens bestaan casusbeschrijvingen waarin behandeling met infliximab en methotrexaat, amitriptyline en lokale corticosteroïden effectief blijkt.⁸⁻¹⁰

Er bestaan ook een aantal niet-medicamenteuze behandelmogelijkheden. In het verleden heeft men geprobeerd patiënten te laten afvallen. Dit bleek echter vaak lastig en leidde niet zonder meer tot pijnreductie. Ook worden de zwellingen wel verwijderd door excisie of liposuctie. Helaas is de pijnvermindering vaak slechts van tijdelijke duur, doordat frequent recidieven optreden.¹¹

In 2008 werd een casus beschreven waarin effectieve pijnstilling werd verkregen met behulp van pregabaline en manuele lymfedrainage.¹² Pregabaline is een analoog van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) die bindt aan een subeheid van de neuronale calciumkanalen. Hierdoor neemt de afgifte van neurotransmitters af en raakt de zenuw minder snel geprikkeld door stimuli. Het medicament heeft bovendien een stemmingsstabiliserend effect.¹³

Deze casus beschrijft een succesvolle pijnbestrijding bij een patiënte met adiposis dolorosa door middel van gabapentine, welke ook een analoog van de neurotransmitter GABA is. Een dosering van tweemaal daags 300 mg werd toegepast, waarbij de pijn sterk afnam en de bijwerkingen minimaal waren.

Deze twee casus pleiten voor een rol van de GABA-neurotransmitteranalogen in de behandeling van pijn door adiposis dolorosa.

LITERATUUR

1. Dercum FX. Three cases of hitherto unclassified affection resembling in its grosser aspects obesity, but associated with special nervous symptoms, adiposis dolorosa. *Am J Med Sci* 1892;104:521-35.
2. Campen R, Mankin H, Louis DN, Hirano M, MacCollin M. Familial occurrence of adiposis dolorosa. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:132-6.
3. Dercum FX. A subcutaneous connective tissue dystrophy of the arms and back, associated with symptoms resembling myxoedema. *Univ Med Mag Phila* 1888;1:140-50.
4. Blomstrand R, Juhlin L, Nordenstam H, Ohlsson R, Werner B, Engstrom J. Adiposis dolorosa associated with defects of lipid metabolism. *Acta Derm Venereol* 1971;51:243-50.
5. Skagen K, Petersen P, Kastrup J, Norgaard T. The regulation of subcutaneous blood flow in patient

- with Dercum's disease. *Acta Derm Venereol* 1986;66:337-9.
6. Price GE. Adiposis dolorosa: A clinical and pathologic study, with report of two cases at necropsy. *Am J Med Sci* 1909;137:705-15.
 7. Devillers AC, Oranje AP. Treatment of pain in adiposis dolorosa (Dercum's disease) with intravenous lidocaine: a case report with a 10-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:240-1.
 8. Singal A, Janiga JJ, Bossenbroek NM, Lim HW. Dercum's disease (adiposis dolorosa): a report of improvement with infliximab and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:681.
 9. Campen RB, Sang CN, Duncan LM. Case 25-2006: A 41-year-old woman with painful subcutaneous nodules. *New Engl J Med* 2006;355:714-22.
 10. Weinberger A, Wysenbeec AF, Pinkhas J. Juxta-articular adiposis dolorosa associated with rheumatoid arthritis. Report of 2 cases with good response to local corticosteroid injection. *Clin Rheumatol* 1987;6:446-8.
 11. DeFranzo AJ, Hall JH, Herring SM. Adiposis dolorosa (Dercum's disease): liposuction as an effective form of treatment. *Plast Reconstr Surg* 1990;85:289-92.
 12. Lange U, Oelzner P, Uhlemann C. Dercum's disease (Lipomatosis dolorosa): successful therapy with pregabalin and manual lymphatic drainage and a current overview. *Rheumatol Int* 2008;29:17-22.
 13. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35.

SAMENVATTING

De ziekte van Dercum of adiposis dolorosa is een zeldzame aandoening die vooral voorkomt bij postmenopauzale obese vrouwen. De aandoening wordt gekenmerkt door het ontstaan van pijnlijke lipomen. Reguliere pijnbestrijding helpt vaak niet. Beschreven wordt een 72-jarige patiënte met multiële pijnlijke lipomen aan beide bovenbenen. Effectieve pijnstilling werd verkregen met behulp van gabapentine.

SUMMARY

Dercum's disease or adiposis dolorosa is a rare condition, which mainly affects post-menopausal,

obese women. It is characterised by the appearance of painful lipomas. Common pain medication is usually not effective. A 72-year-old patient with multiple painful lipomas on both upper legs is described. Pain was effectively controlled with the use of gabapentin.

TREFWOORDEN

Ziekte van Dercum – adiposis dolorosa – gabapentine

KEYWORDS

Dercum's disease – adiposis dolorosa – gabapentin

Gluteale hyperpigmentatie na ijzerinjecties

P.L. Lee¹, F. Rijken²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

P.L. Lee

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: p.l.lee@umcutrecht.nl

INLEIDING

Intramusculaire toediening van ijzer kan worden toegepast als therapie voor een ferriprive anemie, wanneer orale ijzertherapie ineffectief is gebleken of niet wordt verdragen of indien, uit klinisch oogpunt, snelle aanvulling van de ijzervoorraad noodzakelijk is.¹ Intramusculaire toediening van ijzer kan als bijwerking verkleuringen geven op de injectieplaats. In deze casus wordt een persisterende gluteale hyperpigmentatie na behandeling met ijzerinjecties beschreven.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 37-jarige vrouw presenteerde zich met sinds een jaar bestaande cosmetisch storende verkleurin-

gen op de billen. Zij is bekend met colitis ulcerosa en had tijdens haar zwangerschap ter behandeling van een ferriprive anemie regelmatig ijzerinjecties (ijzerdextraan; Cosmofer®) gekregen, waarna de verkleuringen ontstaan zijn. De verkleuringen zijn sindsdien nauwelijks verminderd.

Dermatologisch onderzoek

Op de nates, links en rechts in het bovenste buitenste kwadrant, zagen wij matig scherp begrensde, grijsbruine maculae met een afmeting van ongeveer 10 cm (figuur).

Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek toonde een normale epidermis. In de onderliggende dermis werd tot in de diepte van het biopt veel bruin fijnstoffig pigment, gelegen in macrofagen gezien. Bij aanvullende kleuringen bleek dit ijzerpigment en geen melaninepigment te zijn.

Diagnose

Hyperpigmentatie door ijzerdeposities als bijwerking van intramusculaire ijzerinjecties.

Therapie en beloop

De patiënte werd doorverwezen voor een proefbehandeling met een pigmentlaser. Wegens een langdurige periode van ziekte (opvlamming van haar colitis ulcerosa) heeft deze behandeling vooralsnog niet plaatsgevonden.

BESPREKING

Gelokaliseerde grijsbruine hyperpigmentatie na intramusculaire injecties van een ijzerpreparaat (meestal gluteaal) kan ontstaan op de injectieplaats door reflux van de injectievloeistof naar de huid.^{2,4} De verkleuringen kunnen ook verschijnen in de omgeving van de injectieplaats door subcutane verspreiding. Verkleuringen kunnen enkele dagen tot weken na de injecties ontstaan. Spontane regressie wordt in enkele gevallen gezien, maar de verkleuringen kunnen gedurende maanden tot zelfs enkele jaren persisteren.^{3,5} Histologisch onderzoek toont ijzerpigment in alle lagen van de dermis, gelegen in vooral perivasculaire en periadnexale (met name rondom eccrine zweetklieren) macrofagen. De ijzerdeposities kunnen tot in de subcutis reiken.^{2,5}



Figuur. Bilaterale gluteale hyperpigmentatie.

Beschrijving in de literatuur van behandel mogelijkheden voor de verwijdering of bleken van cosmetisch storende verkleuringen na ijzerinjecties is beperkt. Behandeling met een pigmentlaser kan een vermindering van de verkleuringen geven.⁵ Veelal wordt na twee tot vier behandelsessies de meest duidelijke vermindering van de verkleuring gezien en geven daaropvolgende sessies weinig verdere verbetering. Een volledige verwijdering door behandeling met een pigmentlaser wordt echter niet bereikt. Omdat hyperpigmentatie als bijwerking kan optreden is het van belang om eerst een proefbehandeling te ondergaan.

SAMENVATTING

Er wordt een casus beschreven van een patiënte met persisterende gluteale grijsbruine verkleuringen na behandeling met ijzerinjecties. Cutane hyperpigmentatie ter plaatse van het gebied van de injecties kan een cosmetisch storende bijwerking zijn van intramusculaire ijzertoediening. Behandeling door middel van pigmentlaser kan een gunstig resultaat geven.

SUMMARY

Presentation of a clinical case with persistent

LITERATUUR

1. Commissie Farmacotherapeutische Hulp. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2009. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2009.
2. Bork K. Lokalisierte kutane Siderose nach intramuskulären Eiseninjektionen. *Hautarzt* 1984;35:598-9.
3. Suhonen RE, Helle MJ. Gluteal patches from intramuscular iron. *Eur J Dermatol* 1993;3:469-70.
4. Doutre MS, Beylot-Barry M, Beylot C, Vergier B, Surleve-Bazeille JE. Gluteal pigmentation after intramuscular iron injections. *Dermatology* 1996;192:187-8.
5. Raulin C, Werner S, Greve B. Circumscribed pigmentations after iron injections-treatment with Q-switched laser systems. *Lasers Surg Med* 2001;28:456-60.

gluteal greyish brown macules after iron injections. Cutaneous discolorations in the area of injection can be a cosmetically disturbing side effect of intramuscular iron injections. Treatment with a pigment laser may result in an improvement.

TREFWOORDEN

ijzerinjecties – hyperpigmentatie – pigmentlaser

KEYWORDS

iron injections – pigmentation – pigmentlaser

Allergisch contacteczeem door beroepsmatig contact met hortensia (*Hydrangea*)

M. de Graaf¹, C.J.W. van Ginkel², C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen³, H. Röckmann³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

³ Dermatologen, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

Correspondentieadres:

M. de Graaf

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie (G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 54-jarige man presenteert zich in onze polikliniek allergologie. Hij heeft sinds negen maanden huidafwijkingen en jeuk aan zijn handen, onderarmen, benen, gelaat en nek. De patiënt geeft aan een relatie te zien met zijn werkzaamheden in een hortensiakwekerij waar hij 15 jaar heeft gewerkt. Zijn werkzaamheden bestonden onder andere uit het verplaatsen, snoeien en plukken van hortensia's (*Hydrangea macrophylla*). Handschoenen werden hierbij niet gedragen. Binnen een dag na het contact met de planten ontstonden er rode, jeukende huidafwijkingen, met name aan de handen maar ook aan andere onbedekte lichaamsdelen zoals gelaat, nek, armen en benen. Eerdere behandeling met lokaal corticosteroïd had een matig effect. Nadat patiënt echter een maand geleden wegens sluiting van het bedrijf zijn werkzaamheden heeft beëindigd, zijn de huidafwijkingen duidelijk verbeterd. De atopieanamnese is negatief en patiënt is niet bekend met andere allergieën of huidziekten.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij nu geen afwijkingen van de huid.



Figuur 1. Plakproeven met hortensiabladeren (zowel het lichte als het donkere blad van dezelfde plant) op de arm van patiënt. De bladeren werden op maat van de chambers gesneden en vervolgens met een mes ingekerfd. De bladeren werden verwijderd na 48 uur en afgelezen na 48 en 72 uur. Op deze foto is de positieve reactie (erytheem en papels, 2+) na 48 uur zichtbaar. De plakproeven op de rug lieten een soortgelijke reactie zien.

Allergologisch onderzoek

Onderzoek door middel van plakproeven met Europese Standaardreeks, botanische reeks en hortensiabladeren (*H. macrophylla*) als zodanig werd verricht en afgelezen na 48 en 72 uur. Er was een positieve reactie voor hortensiabladeren: 2+ (48 uur) en 3+ (72 uur) (figuur 1). Er werd afgezien van plakproeven met kort etherextract van de bladeren. Ook het zuivere allergeen hydrangenol was niet beschikbaar voor plakproeven. Daarnaast werd een vermoedelijk klinisch niet relevante positieve reactie op kobalt gevonden.

Diagnose

Wij diagnosticeerden bij onze patiënt een type-IV-allergie voor hortensia, die hij door beroepsmatige werkzaamheden met deze plant heeft ontwikkeld.

Therapie en beloop

Patiënt heeft inmiddels een nieuwe baan, waarbij hij geen contact meer met hortensia's heeft. Bij incidenteel contact met hortensia's krijgt hij opnieuw eczematuze afwijkingen van de blootgestelde huid.

BESPREKING

De hortensia is een populaire plant voor zowel binnen als buiten, maar wordt ook als snijbloem gebruikt. De naam werd gegeven door de Franse botanicus Commerson, die de plant in Oost-Indië ontdekte tijdens zijn reis om de wereld (1766-1769). Hij heeft de plant waarschijnlijk genoemd naar *Hortense*, de dochter van zijn reisgenoot, de prins van Nassau.¹ Eind 18e eeuw is de plant vanuit Japan geïmporteerd naar Europa.

De hortensia behoort tot het geslacht *Hydrangea* en de familie Hydrangeaceae. De familie Hydrangeaceae bevat ongeveer 25 soorten en wel meer dan 350 cultivars.¹ In Nederland is *H. macrophylla* (Thunb.) Seringe ssp. *macrophylla* een populaire soort (figuur 2).²

De hortensia heeft een bolvormige bloeiwijze met opvallend grote bloemen aan de rand en kleinere in het midden. Zij heeft een stam die wel 75-100 cm lang kan worden.³ Hortensia's worden gekweekt in verschillende kleuren. De bloemkleur is afhankelijk van de samenstelling van de voedingsbodem. Om een blauwe bloem te krijgen moet de pH van de bodem laag zijn en er moet voldoende aluminium aanwezig zijn in de grond. Een roze bloem vergt een basische grond.

In 1982 isoleerden Hausen et al. het allergeen hydrangenol (3,4-dihydro-8-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-isocoumarine).⁴ De uiteindelijke structuur van hydrangenol werd geïdentificeerd en beschreven door Schmalte et al. (figuur 3).⁵

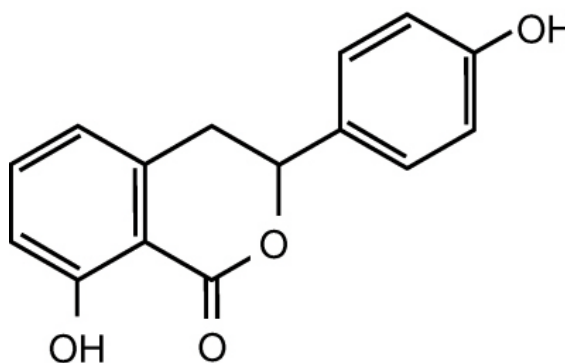
Bij de patiënt uit onze casus is sprake van een beroepsbepaald allergisch contacteczeem. Het gaat hierbij om een type-IV-allergie (vertraagde type) waarbij T-lymfocyten specifiek gesensibiliseerd worden voor het allergeen hydrangenol. Onderzoeken met cavia's in 1991 toonden de grote sensibilisatiecapaciteit van hydrangenol aan.⁶ Een contactallergie voor hortensia is echter relatief zeldzaam. Dit heeft mogelijk te maken met de wisselende hydrangenolconcentratie in de plant, die afhankelijk is van de soort en het seizoen. Ook zal er niet altijd sprake zijn van blootstelling aan het sap van de hortensia.⁶ Er zijn tot nu toe 21 casus van een contactallergie voor hortensia beschreven.^{2-5,7-11} In het overgrote deel van deze casus was er sprake van langdurig contact met de plant voordat de contactallergie optrad.⁵ Ook werkten alle patiënten beroepsmatig met hortensia's.⁵ Dit geldt ook voor onze patiënt.

De meest voorkomende lokalisatie voor het contacteczeem zijn de handen en vingertoppen.⁵ Opvallend is dat onze patiënt ook eczematuze huidafwijkingen in zijn gelaat en nek had. Dit kan verklaard worden door de omvang van de hortensiaplanten en doordat de planten in de kwekerij van onze patiënt niet op de grond, maar hoger opgesteld stonden. Op deze manier kwam onze patiënt ook met andere lichaamsdelen in contact met de plant. Bij het plukken van de bladeren van de hortensia worden



Figuur 2. *Hydrangea macrophylla*.

de duim, wijs- en middelvinger op de stam gezet. Deze vingers glijden langs de stam naar beneden en verwijderen zo de bladeren.³ Door deze manier van bewerken worden de handen via het sap met hogere concentraties hydrangenol geëxposeerd en komt het gelaat gemakkelijk in contact met de bloemen. Door het treffen van beschermende maatregelen zoals het dragen van handschoenen (bijvoorbeeld nitrile), het schoonhouden van werktafels en het bedacht zijn op contaminaties zijn symptomen goed te voorkomen en kunnen patiënten hun beroep blijven uitoefenen. Ondanks dat een contactallergie voor hortensia zeldzaam lijkt, zijn 7 van de 22 patiënten uit de literatuur (inclusief onze patiënt) afkomstig uit Nederland. In Nederland is de hortensia een populaire tuinplant en snijbloem. Ook wordt de klimvariant van de hortensia regelmatig tegen schuttingen en muren aangeplant. Daarnaast wordt de hortensia in Nederland veel gebruikt als exportproduct. Door het toenemend gebruik van de hortensia als snijbloem en tuinplant is het de verwachting dat in de toekomst allergie voor deze plant vaker zal voorkomen onder kwekers, bloemisten maar mogelijk ook onder hobbytuinders.



Figuur 3. Chemische structuur van hydrangenol.

LITERATUUR

1. Gelderen CJ van, Gelderen DM van. *Het grote hortensiaboek*. Warnsveld: Terra, 2004.
2. Rooij J de, Bruynzeel DP, Rustemeyer T. Occupational allergic contact dermatitis from hydrangea. *Contact Dermatitis* 2006;54:65-6.
3. Rademaker M. Occupational contact dermatitis to hydrangea. *Australas J Dermatol* 2003;44:220-1.
4. Hausen BM, Bäurle G, Schmalle HW. Hortensien-Allergie. *Akt Dermatol* 1982;8:141-5.
5. Avenel-Audran M, Hausen BM, Sellin J le, Ledieu G, Verret JL. Allergic contact dermatitis from hydrangea--is it so rare? *Contact Dermatitis* 2000;43:189-91.
6. Hausen BM. Hydrangenol, a strong contact sensitizer found in hydrangea (*Hydrangea* sp.; *Hydrangeaceae*). *Contact Dermatitis* 1991;24:233-5.
7. Kuligowski ME, Chang A, Leemreize JH. Allergic contact hand dermatitis from hydrangea: report of a 10th case. *Contact Dermatitis* 1992;26:269-70.
8. Bruynzeel DP. Contact dermatitis from hydrangea. *Contact Dermatitis* 1991;24:78.
9. Meijer P, Coenraads PJ, Hausen BM. Allergic contact dermatitis from hydrangea. *Contact Dermatitis* 1990;23:59-60.
10. Bruynzeel DP, Hausen BM. Allergic contact dermatitis to hydrangea. *Contact Dermatitis* 1987;16:181.
11. Bruynzeel DP. Allergic contact dermatitis to hydrangea. *Contact Dermatitis* 1986;14:128.

SAMENVATTING

Een 54-jarige man presenteerde zich met een jeukend eczeem aan zijn handen, onderarmen, benen, gelaat en nek, ontstaan na contact van de huid met hortensia's. Wij diagnosticeerden bij deze patiënt een beroepsbepaald allergisch contacteczeem op basis van een type-IV-allergie voor hortensia.

Het allergeen hydrangenol beschikt over een grote sensibilisatiecapaciteit, maar een contactallergie voor hortensia is zeldzaam. Door het toenemend gebruik van de hortensia als snijbloem in Nederland moeten wij bedacht zijn op deze allergie.

SUMMARY

A 54-year-old man presented with itching dermatitis of his hands, forearms, legs, face and neck. The dermatitis had developed after contact with hydrangea. We diagnosed an occupational contact dermatitis due to a type IV allergy for hydrangea.

The allergen hydrangenol has strong sensitizing properties, but a contact allergy seems to be relatively rare. In the Netherlands the use of hydrangea as a cut flower is increasing. We need to be aware of contact dermatitis due to hydrangea allergy.

TREFWOORDEN

allergisch contacteczeem – beroepsdermatose – hortensia – Hydrangea

KEYWORDS

allergic contact dermatitis – occupational dermatosis – hydrangea

Een kind met 'indeterminate'-celhistiocytose

J.A. Landheer¹, D.P. Hayes², J. Toonstra³

¹ Arts, afdeling Interne Geneeskunde, Sint Antonius Ziekenhuis, Utrecht

² Patholoog, afdeling Pathologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort en afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

Correspondentieadres:

J. Toonstra

Afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum Postbus 1502,

3800 BM Amersfoort

E-mail: j.toonstra@meandermc.nl

INLEIDING

Histiocytosen zijn aandoeningen van myeloïde hematologisch origine. Zij kunnen grofweg in twee groepen worden ingedeeld: langerhanscelhistiocytosen en non-langerhanscelhistiocytosen. 'Indeterminate'-celhistiocytose is een zeldzame aandoening die in 1985 voor het eerst door Wood et al. werd beschreven.¹ Sindsdien zijn ongeveer 45 casus gepubliceerd, waarvan twaalf bij kinderen. Het is voornamelijk niet duidelijk of de aandoening tot de langerhans of non-langerhanscelhistiocytosen behoort of een aparte entiteit vormt. De prognose is meestal gunstig. Wij beschrijven een casus van 'indeterminate'-celhistiocytose bij een kind.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 9-jarige jongen werd op onze polikliniek gezien in verband met een sinds negen maanden bestaand, geleidelijk wat rood geworden plekje op het rechterbovenbeen.

Dermatologisch onderzoek

Op het rechterbovenbeen was een solitaire, rode nodulus aanwezig met een doorsnede van 5 mm (figuren 1a en 1b). Deze was bij palpatie enigszins drukpijnlijk.

Histopathologisch onderzoek

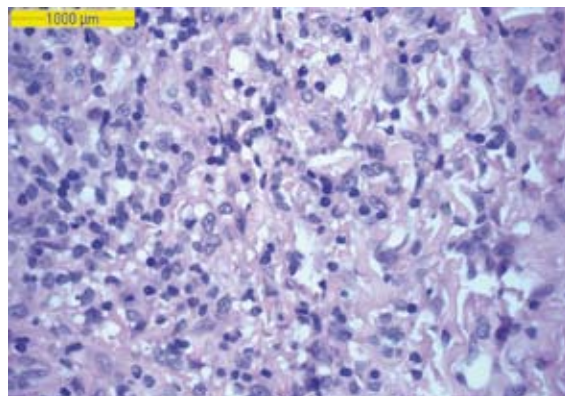
Een diagnostische excisie toonde een diffuus dermaal infiltraat van histiocytoïde cellen (figuur 2).



Figuur 1a. Solitaire nodulus op het rechterbovenbeen bij een 9-jarige jongen.



Figuur 1b. Detailopname van de laesie.



Figuur 2. Detail diffuus dermaal infiltraat met talrijke histiocytoïde cellen.

Geslacht, leeftijd, referentie	Solitair of multiple, lokalisatie	Beloop/behandeling
1. V, 17 jaar ⁶	Solitair, linkerdijs	Excisie en re-excisie i.v.m. lokaal recidief
2. V, 14 jaar ⁷	Multiple, romp	Geen gegevens
3. M, congenitaal ⁸	Solitair, sacraal	Excisie
4. M, 2 maanden ²	Multiple botlaesies, in terminale fase ook cutane laesies	Fataal beloop ondanks multi-pele chemo-kuren en allogene stamceltransplantatie
5. M, congenitaal ⁹	Solitair, voorhoofd	Shave excisie
6. 3M, 3V, gemiddeld 7,6 maanden (post-scabies) ¹⁰	Multiple, romp en extremiteiten (waarschijnlijk geprotraheerde reactie op scabiës mijt antigenen)	Partiële remissie na lokale steroïden
7. V, 13 jaar (post-pityriasis rosea) ¹¹	Multiple, romp ('Christmas tree' rash, waarschijnlijk isotopische reactie op pityriasis rosea)	Spontane regressie
8. V, 9 jaar ¹²	Multiple, romp en proximale extremiteiten	Complete remissie na 6 weken behandeling met 1x daags 5% 5-fluorouracilcrème en pure koolteer
9. M, 2 jaar ³	Solitair, rechterkuit	Groei van 5 tot 10 cm doorsnede in 6 jaar
10. M, 12 jaar ³	Multiple, romp	Geen gegevens
11. M, 8 jaar ³	Solitair, rechteroor	Excisie
12. M, 12 jaar ¹³	Solitair, mucosa glanspenis	Excisie

Tabel 1. Overzicht gepubliceerde kinderen met 'indeterminate'-celhistiocytose (n=12).

De laesionale cellen waren immunofenotypisch-positief voor CD68 en S100 en -negatief voor CD1a. Vanwege onvoldoende materiaal kon elektronenmicroscopisch onderzoek, waarmee de aanwezigheid van birbeckse granulae kan worden uitgesloten, niet worden verricht.

Diagnose

'Indeterminate'-celhistiocytose, solitaire laesie op rechterbovenbeen. Extracutane lokalisaties lijken niet aannemelijk omdat patiënt verder gezond is en er slechts sprake is van een solitaire laesie.

Therapie en beloop

Tot op heden heeft zich geen recidief voorgedaan.

BESPREKING

'Indeterminate'-celhistiocytose is een zeldzame neoplasie van meestal uitsluitend de huid, echter aantasting van de ogen en botten is ook beschreven.^{2,3} Patiënten presenteren zich met solitaire of multi-pele asymptomatische roodbruine papels en nod(ul)i op de romp of extremiteiten. De aandoening vertoont geen voorkeur voor geslacht of leeftijd. Het ziektebeloop is meestal indolent, soms met spontane genezing, maar fatale gevallen zijn ook beschreven.²

Over de origine van de 'indeterminate'-cel is nog weinig bekend. Histiocytosen kunnen grofweg in twee groepen worden onderverdeeld: langerhanscelhistiocytosen en non-langerhanscelhistiocytosen. Langerhanscellen zijn de antigeenverwerkende en -presenterende cellen in de epidermis. Zij worden immunohistochemisch gekenmerkt door aanwezigheid van het S-100-proteïne en het CD1a-celmembraanantigeen en door birbeckse granules, aangetoond met behulp van elektronenmicroscopie.³

De functie van birbeckse granules is echter onbekend. Tot de non-langerhanscelhistiocytosen behoren de monocyt, de macrofagen en de dermale dendrocyten. Zij worden gekenmerkt door de aanwezigheid van markers zoals KPI (CD68) of KiMip en de afwezigheid van S-100-proteïne en birbeckse granules.³

De 'indeterminate'-cel heeft zowel kenmerken van langerhanscellen (S-100-proteïne en CD1a) als van monocyt, macrofagen en dermale dendrocyten (KPI (CD68) en KiMip en geen birbeckse granules) en bevindt zich voornamelijk in de dermis.¹ De cel wordt door sommigen als een minder of meer mature vorm van de langerhanscel gezien, terwijl anderen hem als een afzonderlijke groep beschouwen.^{3,5}

In de literatuur zijn twaalf kinderen beschreven met 'indeterminate'-celhistiocytose (tabel 1).^{2,3,6-13} Een van hen presenteerde zich met uitsluitend botlaesies. De anderen hadden solitaire of multi-pele laesies aan romp, extremiteiten en hoofd. Behandeling geschiedde bij vijf patiënten met een solitaire laesie door middel van excisie. Twee patiënten met multi-pele laesies werden medicamenteus behandeld met behulp van 5% 5-fluorouracilcrème en pure koolteer en lokale steroïden. De patiënt met botlaesies overleed ondanks multi-pele chemokuren en stamceltransplantatie. Bij twee patiënten werd het beloop afgewacht: bij de ene patiënt trad spontane regressie op terwijl bij de ander juist sprake was van geleidelijke progressie. Van de overige twee patiënten zijn geen follow-up- of behandelgegevens bekend. Wij presenteerden een casus van een 9-jarige jongen met een solitaire laesie op het rechterbovenbeen met de diagnose 'indeterminate'-celhistiocytose. Ook bij kinderen heeft het ziektebeeld meestal een indolent beloop.

LITERATUUR

1. Wood GS, Hu CH, Beckstead JH, Turner RR, Winkelmann RK. The indeterminate cell proliferative disorder: report of a case manifesting as an unusual cutaneous histiocytosis. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:1111-9.
2. Flores-Stadler ME, Gonzales-Crussi F, Greene M, Thangavelu M, Kletzel M, Chou PM. Indeterminate-cell histiocytosis: immunophenotypic and cytogenetic findings in an infant. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:250-4.
3. Ratzinger G, Burgdorf WHC, Metze D, Zelger BG, Zelger B. Indeterminate cell histiocytosis: fact or fiction? *J Cutan Pathol* 2005;32:552-60.
4. Berti E, Gianotti R, Alessi E. Unusual cutaneous histiocytosis expressing an intermediate immunophenotype between Langerhans' cells and dermal macrophages. *Arch Dermatol* 1988;124:1250-3.
5. Kolde G, Brocker EB. Multiple skin tumors of indeterminate cells in an adult. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:591-7.
6. Miracco C, Raffanelli M, Santi MM de, Fimiani M, Tosi P. Solitary cutaneous reticulum cell tumor. *Am J Dermatopathol* 1988;10:47-53.
7. Sajo S, Hara M, Kuramoto Y, Tagami H. Generalized eruptive histiocytoma: a report of a variant case showing the presence of dermal indeterminate cells. *J Cutan Pathol* 1991;18:134-6.
8. Levisohn D, Seidel D, Phelps A, Burgdorf W. Solitary congenital indeterminate cell histiocytoma. *Arch Dermatol* 1993;129:81-5.
9. Jang KA, Ahn SJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Histiocytic disorders with spontaneous regression in infancy. *Pediatr Dermatol* 2000;17:364-8.
10. Hashimoto K, Fujiwara K, Punwaney J, DiGregorio F, Bostrom P, el-Hoshy K, et al. Post-scabetic nodules: a lymphohistiocytic reaction rich in indeterminate cells. *J Dermatol* 2000;27:181-94.
11. Wollenberg A, Burgdorf WH, Schaller M, Sander C. Longlasting 'Christmas tree rash' in an adolescent: isotopic response of indeterminate cell histiocytosis in pityriasis rosea? *Acta Derm Venereol* 2002;82:288-91.
12. Rodriguez-Jurado R, Vidaurri-de la Cruz H, Duran-Mckinster C, Ruiz-Maldonado R. Indeterminate cell histiocytosis. Clinical and pathologic study in a pediatric patient. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:748-51.
13. Ferran M, Toll A, Gilaberte M, Barranco C, Lloreta J, Pujol RM. Acquired mucosal indeterminate cell histiocytoma. *Pediatr Dermatol* 2007;24:253-6.

SAMENVATTING

'Indeterminate'-celhistiocytose is een zeldzame neoplasie van de huid, die op alle leeftijden voor kan komen. Zelden is er sprake van orgaanlokalisatie. Het beloop is vaak indolent, soms met spontane genezing. Beschreven wordt een 9-jarige jongen met een solitaire laesie op het rechterbovenbeen. Tot nu toe werden slechts twaalf pediatrische casus beschreven.

SUMMARY

Indeterminate cell histiocytosis is a distinct cutaneous neoplasm, which may occur at any age.

Rarely, internal organs are affected. The course of the disease is commonly indolent, sometimes with spontaneous regression. A 9-year-old boy with a solitary lesion on the right upper leg is described. Only 12 childhood cases have been reported previously.

TREFWOORDEN

'Indeterminate'-celhistiocytose – kind

KEYWORDS

Indeterminate cell histiocytosis – child

Lichen planus en angiosarcoom van de mamma geïnduceerd door radiotherapie

E. Cuperus¹, J. Toonstra²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie,
UMCU

Correspondentieadres:

E. Cuperus

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU, Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: e.cuperus@umcutrecht.nl

INLEIDING

Cutane bijwerkingen van radiotherapie zijn te verde-
len in acuut en chronisch.¹

Acute radiodermatitis ontstaat binnen enkele weken
na het starten van de bestraling en is afhankelijk van
de gegeven dosis en fracties.² Het is klinisch binnen
24 uur te herkennen als oedeem en erytheem. Vanaf
de derde tot zesde dag na de bestraling is er progres-
sief erytheem. Bij hoge doseringen bestaan tevens
vesikels, bullae, pruritus, desquamatie, depigmenta-
tie, xerosis cutis en haaruitval.^{1,3} Microscopisch ziet
men fibrine trombi in kleine vaten, extravasatie van
erythrocyten, vergroting van basale cellen en apoptose
van epidermale keratinocyten.

Chronische radiodermatitis wordt na maanden tot
jaren na de bestraling gezien en uit zich klinisch in
poikilodermie, fibrose, atrofie, depigmentatie en tele-
angiectasieën. Op langere termijn, soms na tiental-
len jaren, kan ulceratie optreden.^{1,3} Microscopisch is
chronische radiodermatitis zichtbaar als epidermale
atrofie met basale veranderingen, dermale sclerose,
atypische fibroblasten en verlies van adnexen.^{2,3}
Een andere bijwerking van radiotherapie is het
secundair optreden van dermatosen in bestraald
gebied. Wij presenteren twee patiënten met respec-
tiefelijk een lichen planus en een angiosarcoom van
de mamma na bestraling in verband met een mam-
macarcinoom.

CASUS 1

Anamnese

Een 58-jarige vrouw werd van augustus tot oktober
2004 behandeld met lokale radiotherapie (totale
dosis 70 Gy) na een lumpectomie bij een klasse-
pT1cNo-mammacarcinoom rechts. Tijdens de bestra-
ling werden reeds minimaal erytheem en droge
desquamatie gezien, waarop twee weken na bestra-
ling gestart werd met cetomacrogolcrème. Hierop
ontstonden diffuus erythematosquameuze papels en
plaques, jeukend, niet-pijnlijk, waarop, op verden-
king van een reactie op cetomacrogol, gestart is met
hydrocortison, dit echter met gering resultaat.

Dermatologisch onderzoek

Op de rechtermamma worden niet-pijnlijke, miliair
tot lenticulair grote, solitaire en confluerende ery-
thematosquameuze laesies gezien. Op de laterale
mamma zijn deze deels lineair gerangschikt (figuur
1). Elders op de huid zijn er geen afwijkingen.

Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt van de rechtermamma laat een acan-
thotisch verbrede epidermis zien met enige hyperke-
ratose. Direct onder de epidermis bevindt zich een
bandvormig lymfoïd onstekingsinfiltraat met over-
grijpen op de epidermis (lichenoid beeld). Tevens
zijn er in de epidermis dode keratinocyten.

Diagnose

Lichen planus geïnduceerd door lokale radiotherapie.



Figuur 1. Lichen planus van de rechterborst, na radio-
therapie.

Therapie en beloop

Na behandeling met betamethasonzalf tweemaal daags is binnen enkele maanden de huidafwijking volledig verdwenen.

CASUS 2

Anamnese

Een 73-jarige vrouw onderging in november 1998 in verband met een klasse-pT1cpNoMo-mammacarcinoom rechts een mammasparende operatie, gevolgd door lokale radiotherapie tot een dosis van 64 Gy. Postoperatief werd natte desquamatie succesvol behandeld met cetomacrogolcrème. De jaren hierna verliepen klachtenvrij. In januari 2007 werd zij gezien op de polikliniek dermatologie in verband met een twee maanden bestaande geïndureerde bleekrode rechterborst.

Dermatologisch onderzoek

De rechtermamma toont voor een groot deel een livide erytheem dat geïnfiltreerd aanvoelt. Rondom de tepelhof is er ook een *peau d'orange*-aspect. Lateraal boven de tepel is een drietal felrode gebiedjes (figuren 2a en b).

Histopathologisch onderzoek

In beide huidbiopten mediaal en lateraal van de rechtertepel is de dermis ingenomen door een atypische vasculaire proliferatie in de vorm van spleetvormige, hoekige vasculaire structuren, bekleed door plomp atypisch endotheel en ook solitaire atypische cellen. De kernen zijn groot en onregelmatig en meerdere cellen bevatten nucleoli. Verspreid worden mitosen gezien en er is dissectie tot diep in de reti-

culaire dermis. De cellen zijn diffuus positief voor CD34 en ook CD31 en zwak positief voor factor VIII. Pankeratine is negatief. In één van de biopten wordt een solide focus gevonden, bestaande uit sterk atypische cytoplasmatische vacuolen, waarin erythrocyten. Voorts zijn er prominente nucleoli en sporadische mitosen. In dit gebied zijn er ook enige purpura.

Diagnose

Cutaan angiosarcoom na radiotherapie.

Therapie en beloop

Besloten werd tot een ablatie van de rechtermamma. Hierbij werd een zeer groot angiosarcoom van 17 x 10 cm aangetroffen met doorgroei in subcutaan vetweefsel en mammaparenchym over een traject van zeker 11 cm. Er was uitbreiding tot dichtbij een van de snijvlakken. In maart 2009 werd opnieuw in het excisielitteken diffuse lokalisatie van het angiosarcoom aangetroffen.

BESPREKING

Het optreden van huidafwijkingen in bestralingsgebied is vaak beschreven. Bekend zijn vooral het voorkomen van radiogeïnduceerde huidtumoren, vooral basaalcelcarcinomen. Ook andere dermatosen zijn beschreven in bestralingsgebied. Naast het veel voorkomende bulleus pemfigoid komen ook voor: pemphigus foliaceus, pemphigus vulgaris, brunsting-perry cicatriel pemfigoid, paraneoplastische pemfigus, acne vulgaris, folliculitis, erythema multiforme, lichen sclerosus et atrophicus, graft-versus-hostreactie disease, morfea en postirradiation pseudosclerodermateuze panniculitis.⁴ Behandeling van de mamma(e) kan aanleiding geven tot het optreden van met name morfea van de borst maar ook van angiosarcoom.

Lichen planus na bestraling werd voor het eerst in 2002 beschreven en is nadien in de literatuur maar in drie casereports vermeld.^{5,7} Kim en Krivda beschreven een casus van een 58-jarige man die, in verband met een slecht gedifferentieerd thyroidcarcinoom gedurende twee maanden bestraald werd op de nek en het bovenste mediastinum met een totale dosis van 60 Gy. Een maand na de laatste bestraling ontwikkelde zich een jeukende huiduitslag in het bestraalde gebied, bestaande uit multipiele, afgevlakte, polygonale, livedo verkleurde papels en plaques. De overige twee casereports vermeldden het ontstaan van een gegeneraliseerde lichen planus bij een 44- en een 56-jarige vrouw, respectievelijk één maand na en tijdens radiotherapie met 50 en 60 Gy bij een hooggradig ductaal carcinoma in situ (DCIS) van de borst. Mondafwijkingen worden in de betreffende studie niet vermeld.

De oorzaak van het optreden is nog niet geheel duidelijk. Hoewel de meeste gevallen van lichen planus idiopathisch zijn, worden andere oorzaken genoemd, zoals hepatitis B en C, bijwerkingen van medicatie en een enkele maal als paraneoplastisch verschijnsel.⁵ Het ontstaan van lichen planus als reactie op bestraling wordt ook beschreven als een isoradioto-



Figuur 2a. Angiosarcoom van de rechterborst, 8 jaar na radiotherapie.



Figuur 2b. Detail angiosarcoom met *peau d'orange* rond de tepelhof.

pische reactie waardoor het koebnerfenomeen wordt geïnduceerd met als gevolg het ontstaan van de lichen planus.^{4,5,7}

Het angiosaroom van de mamma dat is geïnduceerd door radiotherapie, een invasieve maligniteit die uitgaat van vasculaire endotheelcellen, komt relatief vaak voor en is sinds 1981 145 keer beschreven (voor review, zie Catena et al).⁸

Klassiek angiosaroom en atypische vasculaire proliferaties (AVP) zijn twee soorten vasculaire laesies die beschreven zijn na radiotherapie. AVP worden ook wel genoemd als benigne lymfangiomateuze papels, lymphangioma circumscriptum, benigne lymfangio-endotheloom en verworven progressief lymfangioom.⁹ Er zijn duidelijk verschillen en overeenkomsten tussen AVP en angiosarcomen. Het angiosaroom en AVP worden beide gezien na adjuvante radiotherapie bij patiënten met mammacarcinoom en ontstaan kort na de start van radiotherapie, respectievelijk na 3-4 jaar en 5-6 jaar.^{2,8-11} Klinisch heeft AVP meer een papuleus en erythemateus beeld, terwijl angiosarcomen zich kenmerken als livedo gekleurde plaques of nodi. Histologisch in overeenstemming hiermee ziet men anastomiserende vaten en hyperchromatische endotheelcellen. AVP echter ziet men met circumscripde dermale lokalisatie met geassocieerde chronische inflammatie en afwezigheid van kernatypie en mitosen. Angiosarcomen hebben echter een invasief karakter, vaak tot in de subcutis met meer kernatypie, mitosen en meerlagige endotheelcellen. Het invasief karakter tot in de subcutis is echter ook bij AVP waargenomen. In gevallen van angiosarcomen zijn er eigenschappen die lijken op die bij AVP, waarbij in sommige gevallen aangenomen wordt dat AVP een voorstadium is van angiosarcomen.⁹ Het angiosaroom wordt dan ook vaak gezien als een laat fenomeen van atypische vasculaire proliferaties (AVP) in plaats van twee aparte entiteiten.⁹ Meningen hierover zijn echter verdeeld. Angiosarcomen in een bestraald huidgebied ontstaan vaak in een relatief vroeg stadium na radiotherapie en de standaardbehandeling is chirurgie met minstens een radicale mastectomie, gevolgd door radiotherapie.³ Axillaire lymfklierdissectie is niet geïndiceerd omdat axillaire lymfkliermetastasen zelden optreden.³ Postradiaire angiosarcomen zijn vaker beschreven na borstsparende chirurgie bij mammacarcinoom dan bij niet-borstsparende chirurgie.³ Angiosarcomen zijn agressieve tumoren die vaak recidiveren en bij voorkeur metastaseren naar de longen.⁸ De prognose bij angiosarcomen na radiotherapie is slecht ondanks de behandeling met chirurgie, palliatieve chemotherapie en radiotherapie.^{3,8-11} Na een gemiddelde follow-upperiode van 26,5 maanden is 45% van de patiënten overleden.^{8,11} Gezien de grote kans op metastasering en slechte overlevingskansen is het van groot belang angiosarcomen tijdig te diagnosticeren bij huidafwijkingen die na adjuvante radiotherapie ontstaan bij patiënten met een mammacarcinoom.

LITERATUUR

1. Fitzgerald TJ, Jodoin MB, Tillman BSG, et al. Radiation therapy toxicity to the skin. *Dermatol Clin* 2008;26:161-72.
2. Spittle MF, Kelly CG. Radiotherapy and reactions to ionizing radiation. In: Burns T, et al, red. *Rook's Textbook of Dermatology*, 7e ed. Oxford: Blackwell Science;76.6-7.
3. Rao J, DeKoven JG, Beatty JD, et al. Cutaneous angiosarcoma as a delayed complication of radiation therapy for carcinoma of the breast. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:532-8.
4. Shurman D, Reich HL, et al. Lichen planus confined to a radiation field: the isoradiotopic response. Letter to the editor. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:482-3.
5. Eichbaum M, Harms W, Bolz, et al. Generalized lichen ruber planus – induced by radiotherapy of the breast? *Onkologie* 2006;29:521-3.
6. Pretel M, España, A. Lichen ruber planus induced by radiotherapy. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:582-3.
7. Kim JH, Krivda SJ. Lichen planus confined to a radiation therapy site. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:604-5.
8. Catena F, Santini D, Di Saverio S, et al. Skin angiosarcoma arising in an irradiated breast: case-report and literature review. *Dermatol Surg* 2006;32:447-55.
9. Uchin JM, Billings SD. Radiotherapy-associated atypical vascular lesions of the breast. *J Cutan Pathol*. 2009;36:87-8.
10. Fodor J, Orosz A, Szabó E, et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:499-504.
11. Brenn T, Fletcher DM. Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma. Clinicopathologic analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:983-96.

SAMENVATTING

Bekende cutane complicaties van radiotherapie zijn acute en chronische radiodermatitis. Daarnaast kunnen ook allerlei dermatosen optreden in bestraalde huidgebieden. Wij presenteren hier twee patiënten die bestraald werden in verband met een mammacarcinoom en die respectievelijk een lichen planus en een angiosaroom ontwikkelden in het bestraalde huidgebied.

SUMMARY

Well known cutaneous complications of radiotherapy are acute and chronic radiodermatitis. Furthermore other dermatoses can develop in irradiated skin areas. We present two patients who were treated with radiotherapy because of a mammary carcinoma and developed a lichen planus and angiosarcoma respectively in the irradiated skin area.

TREFWOORDEN

radiotherapie – mamma – lichen planus – angiosaroom

KEYWORDS

radiotherapy – breast – lichen planus – angiosarcoma

Spectrum van reactieve neutrofiele dermatosen bij een patiënt met myelodysplastisch syndroom

Behandeling met anti-TNF α -antilichamen

A.E. Flinterman¹, L. Timmer-de Mik², M.R. Canninga-van Dijk³, C.J.G. Sanders⁴

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Isala Klinieken, Zwolle

³ Patholoog, afdeling Pathologie, UMCU

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie, UMCU

Correspondentieadres:

Dr. A.E. Flinterman

Afdeling Dermatologie/venereologie/allergologie
(G02.124)

UMCU

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: a.e.flinterman@umcutrecht.nl

INLEIDING

De diagnose van neutrofiele dermatosen, waaronder ziekten als pyoderma gangrenosum en de ziekte van Sweet, kan worden gecompliceerd en uitgesteld door een lastige differentiële diagnose met (aspecifieke) infecties waarbij eveneens influx van neutrofiele granulocyten wordt gezien.¹ Zeker gezien de associatie tussen neutrofiele dermatosen en bestaande hematologische afwijkingen, kan er een hogere a-priorikans op infecties bestaan door een verminderde immuniteit.² Mede hierdoor wordt een effectieve ontstekingsremmende behandeling voor een neutrofiele dermatose pas overwogen nadat diverse infecties zijn uitgesloten. De meest bekende en effectieve therapie omvat corticosteroïden, maar ook andere anti-inflammatoire medicatie.³ De resultaten zijn echter niet altijd bevredigend, grotendeels door de complicaties op de lange termijn van een dergelijke therapie. Zo ook in onderstaande casus.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Wij werden in consult gevraagd bij deze mannelijke patiënt van 28 jaar vanwege progressieve pijnlijke ulceraties en noduli op het perineum, later ook op de extremiteiten, zonder koorts tijdens een opname op de afdeling hematologie in verband met een myelodysplastisch syndroom.

De voorgeschiedenis van deze patiënt vermeldde een congenitale solitaire nier en chiari-I-malformatie met ventriculoperitoneale drain.

Dermatologisch onderzoek

Er werden pijnlijke lividekleurige onderhuidse noduli verspreid over de romp en de rechterarm waargenomen met deels centrale afschilfering van de huid. De benen lieten een ander beeld zien met diffuse erythematieuze zwelling van de onderbenen met daarin pus-sende uitgeponste ulcera en aan de randen loslating van de huid (figuren 1a en b).

Histopathologisch onderzoek

Een biopsie van de bovenarm laat een acanthotisch ver-brede epidermis zien met milde spongiose en orthoke-ratose. Intra-epidermaal en in het stratum corneum is er infiltratie van neutrofiele granulocyten. In de dermis is er een deels interstitieel, deels perivascuair gelegen lymfocytair ontstekingsinfiltraat met opvallend veel neutrofiele granulocyten. In de subcutis zijn fibreuze septa met een uitgebreid ontstekingsinfiltraat met focale clustering van neutrofielen en elders enkele reuscellen. De lumina van de daarin gelegen vaatstruc-turen zijn geoblitereerd door verdikte vaatwanden. Een PAS-D-kleuring laat geen aanwijzingen voor een schimmelinfectie zien.

Een biopsie van het onderbeen toont in de dermis,



Figuur 1. Lividekleurige onderhuidse noduli met deels centrale afschilfering van de huid (a). Diffuse erythemateuze zwelling van het gehele onderbeen met daarin pussende uitgeponste ulcera en aan de randen loslating van de huid (b).

deels op de grens met de subcutis een purulente granulomateuze ontsteking met centraal neutrofiele granulocyten en hieromheen veel histiocyten met ook wat lymfocyten. Voorts zijn hier ter plaatse kleine vaatstructuren. Deze laesie ondermijnt het nog intacte oppervlakte-epitheel (figuur 2).

Aanvullend onderzoek

Er worden laboratoriumonderzoeken gedaan die passen bij myelomonocytair leukemie: C3 en C4 normaal, ANA- en ANCA-screening niet afwijkend. Alfa-1-antitrypsine 3,5.

Mantoux-test en PCR op (atypische) mycobacteriën waren negatief.

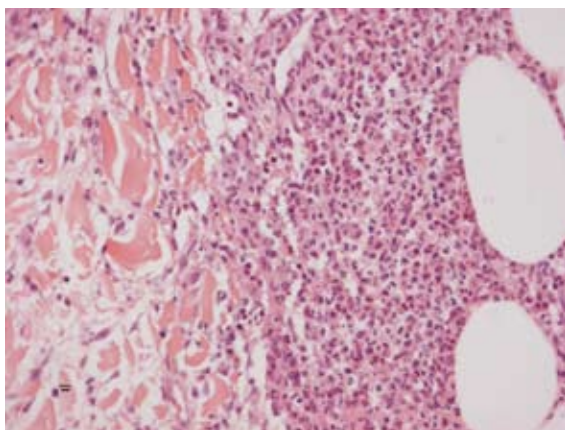
Luesserologie was negatief, evenals hiv, hepatitis B en C.

Beeldvormend onderzoek: CT-bekken laat geen tumoren of lymfadenopathie zien. Er is sprake van een plaatselijk verdikte en geïnfilteerde huid. X-thorax is niet afwijkend.

Er waren geen aanwijzingen voor darmpathologie.

Diagnose

Spectrum van reactieve neutrofiele dermatosen in het kader van myelodysplastisch syndroom.



Figuur 2. Grote aantallen neutrofiele granulocyten op de overgang van de wat oedemateuze dermis naar het subcutane vetweefsel. (HE 10 x 20).

Therapie en beloop

In eerste instantie werd de patiënt, met redelijk effect, behandeld met prednison 1 mg/kg en lokale wondverzorging. De prednison kon worden afgebouwd tot 30 mg 1 dd. In verband met prednisongebruik en een vastgestelde lumbale osteoporose en osteopenie van de heupen kreeg hij alendroninezuur, vitamine D en calciumcarbonaat. Vanwege onvoldoende respons op lagere doseringen prednison, en het ontstekingsinfiltraat met overwegend neutrofiele granulocyten, werd dapson toegevoegd in een maximale dosering van 1 dd 200 mg. Na vijf maanden werd dit gestaakt wegens onvoldoende effect. Vervolgens werd in overleg met de hematoloog en na uitsluiting van deficiëntie van het enzym thiopurinemethyltransferase azathioprine gestart 2 dd 50 mg, nog steeds in combinatie met een lage dosering prednison. Hierop werd de patiënt na een maand opgenomen met een beenmergdepressie (leukocyten 1,3), waarbij azathioprine als mogelijke oorzaak werd aangewezen. Dit middel werd dan ook gestaakt. Ter voorkoming van steroïdgebruik werd ciclosporine 2 dd 125 mg vlak hierna opgestart.

Na enkele maanden werd de patiënt opnieuw opgenomen, deze keer vanwege een aseptische botnecrose van de heupkop, hetgeen geweten werd aan chronisch prednisongebruik. De prednison werd definitief gestaakt en de anti-inflammatoire therapie bleef gehandhaafd met ciclosporine 2 dd 100 mg. Uiteindelijk moest ook ciclosporine gestaakt worden vanwege niet verbeterende nierfunctiestoornissen. Kort hierop ontstond een forse exacerbatie van pijnlijke noduli en ulceraties waarvoor hij opnieuw moest worden opgenomen. Vanwege een mogelijk gunstig effect op neutrofiele aandoeningen werd uiteindelijk gekozen voor behandeling met anti-TNF α -antilichamen. Hiermee herstelden de huidafwijkingen binnen twee weken met acceptabel resultaat en nauwelijks pijn. Deze therapie heeft tot op heden een gunstig effect op het huidbeeld, en vooralsnog zijn verdere bijwerkingen uitgebleven.

BESPREKING

De casus die hier beschreven wordt, is lastig onder een eenduidige diagnose te classificeren. Klinisch heeft de patiënt pijnlijke onderhuidse noduli op de armen, kenmerkend voor de ziekte van Sweet of erythema nodosum, terwijl de ulcererende en pussende huidafwijkingen op de benen meer bij pyoderma gangrenosum lijken te passen. Histopathologisch zien we afwisselend infiltratie van neutrofiele granulocyten van hoog dermaal tot diep in de subcutis, lijkend op lobulaire panniculitis, met tekenen van een milde vasculitis. Hierop werden diagnosen als erythema nodosum, pyoderma gangrenosum en subcutane ziekte van Sweet gesuggereerd. De ziekte van Sweet en pyoderma gangrenosum werden vaker beschreven in het kader van myelodysplastische syndromen.⁴ De subcutane variant van de ziekte van Sweet was in een patiëntencohort het sterkst geassocieerd met hematologische afwijkingen.⁵ De differentiële diagnose subcutane neutrofiele dermatosen omvat onder andere neutrofiele panniculitis, alfa-1-antitrypsinepanniculitis en erythema nodosum. Het alfa-1-antitrypsine was in eerste instantie niet afwijkend. Lobulaire panniculitis kan ook worden gezien in associatie met non-tuberculeuze infecties.⁶ In deze casus zijn echter geen aanwijzingen gevonden voor een primair infectieus trigger. Een overweging is een overlap met pyoderma gangrenosum, aangezien ulceraties met diepe neutrofiele infiltratie bij pyoderma gangrenosum kunnen passen. Ook de occlusie van de dieper gelegen vaten wordt bij pyoderma gangrenosum beschreven.

Samenvattend: deze casus laat verschillende klinische varianten zien die passen in het spectrum van neutrofiele dermatosen, die zich kenmerken door infiltraten van neutrofiele granulocyten in verschillende lagen van de dermis en subcutis, geassocieerd met hematologische afwijkingen.²

De eerste keuze bij de behandeling van neutrofiele dermatosen is prednison, gevolgd door dapson.³ In deze casus werd door het langdurige beloop de behandeling echter gecompliceerd door bijwerkingen. De introductie van *biologicals*, waaronder vooral anti-TNF α -antilichamen, betekende in eerste instantie een nieuwe stap in de behandeling van neutrofiele aandoeningen zoals de ziekte van Crohn. Niet lang daarna verschenen de eerste casereports die een dramatische verbetering van neutrofiele dermatosen zoals pyoderma gangrenosum en de ziekte van Sweet beschreven tijdens behandeling voor de ziekte van Crohn met anti-TNF α .^{7,8} Inmiddels is er ook een caseserie die het positieve effect van anti-TNF α -antilichamen op pyoderma gangrenosum ondersteunt, onafhankelijk van de ziekte van Crohn.⁹

TNF α wordt geproduceerd door macrofagen, maar ook door T-cellen, NK-cellen en mestcellen. TNF α zit deels membraangebonden aan de producerende cel, deels vrij en deels op de receptor van de targetcel. TNF α stimuleert de productie van pro-inflammatoire cytokinen, chemokinen en adhesiemoleculen, naast andere inflammatoire effecten die de influx van neutrofiele granulocyten bevorderen. Blokkering van TNF α kan door antilichamen (infliximab, adalimumab) of

door oplosbare receptoren (etanercept). Oplosbare TNF α -receptoren kunnen niet interfereren met reeds gebonden TNF α op de receptor van de effectorcel. Met deze therapie wordt een remmend effect beoogd op de chronische inflammatie, gekenmerkt door neutrofiele granulocyten.

In deze casus wordt een verbetering van een reactieve neutrofiele dermatose beschreven die het gunstige effect van anti-TNF α -therapie benadrukt. De langste follow-up van behandeling met anti-TNF α -antilichamen is beschreven bij reumatologische patiënten gedurende zeven jaar, zonder stijging van bijwerkingen bij langdurig gebruik.¹⁰ Langere follow-up bij dermatologische patiënten zal moeten uitwijzen welke plaats anti-TNF α heeft bij therapieresistente neutrofiele dermatosen.

LITERATUUR

1. Kim MH, Liu W, Borjesson DL, Curry FR, Miller LS, Cheung AL, et al. Dynamics of neutrophil infiltration during cutaneous wound healing and infection using fluorescence imaging. *J Invest Dermatol* 2008;128:1812-20.
2. Hensley CD, Caughman SW. Neutrophilic dermatoses associated with hematologic disorders. *Clin Dermatol* 2000; 18:355-67.
3. Moschella SL, Davis MDP. Neutrophilic dermatoses. In: Bologna JL, et al, editors. *Dermatology*, 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier, 2008:379-94.
4. Magro CM, Kiani B, Li J, Crowson AN. Clonality in the setting of Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum is not limited to underlying myeloproliferative disease. *J Cutan Pathol* 2007;34:526-34.
5. Neoh CY, Tan AW, Ng SK. Sweet's syndrome: a spectrum of unusual clinical presentations and associations. *Br J Dermatol* 2007;156:480-5.
6. Magro CM, Dyrksen ME, Crowson AN. Acute infectious id panniculitis/panniculitic bacterid: a distinctive form of neutrophilic lobular panniculitis. *J Cutan Pathol* 2008;35:941-6.
7. Ferkolj I, Hocevar A, Golouh R, Dolenc VM. Infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2006;15:173-7.
8. Rahier JF, Lion L, Dewit O, Lambert M. Regression of Sweet's syndrome associated with Crohn's disease after anti-Tumour Necrosis Factor therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68:376-9.
9. Charles CA, Leon A, Banta MR, Kirsner RS. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol* 2007;46:1095-9.
10. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol* 2006;33:854-61.

SAMENVATTING

De hier beschreven casus laat zowel klinisch als histopathologisch een spectrum zien van verschillende neutrofiele dermatosen geassocieerd met een onderliggende myeloproliferatieve aandoening, waaronder de ziekte van Sweet, erythema nodosum en pyoderma gangrenosum. Behandeling met reguliere medicatie, waaronder prednison, moest vanwege ernstige bijwerkingen, waaronder botnecrose van de heupen, worden gestaakt. Met anti-TNF α -antilichamen is de patiënt tot op heden klachtenvrij.

SUMMARY

This case presents a patient with a range of neutrophilic dermatoses, both clinical and histopatho-

logical, associated with myeloproliferative disease. Treatment with regular medication, prednisone, failed due to serious side effects, such as aseptic necrosis of both hips. Anti-TNF α treatment resulted in remission of symptoms without further adverse events.

TREFWOORDEN

Neutrofiele dermatose – myelodysplastisch syndroom – anti-TNF α -therapie

KEYWORDS

Neutrophilic dermatoses – myelodysplastic syndrome – anti-TNF α therapy