

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

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

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 DERMATOCHIRURGIE

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDACTIEADRES

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

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

OPLAG

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2011 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

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

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Themadag Dermatologische calamiteiten 150

PROGRAMMA

153

ARTIKELN THEMADAG

Ongewenste effecten van cutane lasertherapie 157
Ernstige bijwerkingen van biologicals bij psoriasis 165
Klinisch beeld en behandeling van stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) 171
Levensbedreigende voedselallergieën 176
Necrotiserende fasciitis 179
Livedo reticularis: differentiële diagnose en praktische aanpak 182
Calamiteiten bij dermatochirurgie 191

ARTIKELN

Tuchtzaken gemiste melanomen 195

QUIZ

198

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Granulomateuze periorificiale dermatitis
bij een Ghanees meisje 200
Birt-hogg-dubésyndroom: behandeling van
fibrofolliculomen met CO₂-laser 203
Geïmporteerde ulcera: infectieus of inflammatoir? 206

TEST UW KENNIS

208

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect?
Deel III: Rotatieplastiek 209

VERENIGING

Grenzen 213

DERMATOLOGIE IN BEELD

Favre-racouchotsyndroom 214

HUID, SEKS EN CURIOSA

Louter vet 218

AFBEELDING OMSLAG

Thema voor 2011: verfraaiing van de huid.

Collega: mocht u voor de cover een staande foto of afbeelding hebben over de verfraaiing van de huid, dan kunt u deze mailen naar redactie-secretariaat@derma.umcn.nl

TEN GELEIDE

Themadag Dermatologische calamiteiten

De themadagcommissie van de Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie heet u zeer hartelijk welkom op de themadag Dermatologische calamiteiten.

In het eerste deel wordt een aantal aandoeningen besproken die dramatisch kunnen verlopen en waar we als dermatoloog de nodige expertise willen hebben om accurate beslissingen te nemen. In het tweede deel gaan befaamde experts de ernstige nevenwerkingen bespreken die onze verschillende dermatologische therapeutische interventies (medisch, chirurgisch en cosmetisch) met zich mee kunnen brengen.

We hopen u dan ook talrijk te mogen ontvangen op **zaterdag 2 april 2011** op deze themadag in Kinopolis te Hasselt.

DE THEMADAGCOMMISSIE

Prof. dr. Petra De Haes
Dr. Remco van Doorn
Dr. Jos Vanhee
Dr. Maarten Vermeer

HOOFDSPONSORS

Abbott, Galderma, Leo, Pfizer

DATUM

2 april 2011

LOCATIE

Kinopolis
Via Media 1
3500 Hasselt
België
Nederland
Telefoon: 00 32 (0)11 29 86 00

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Telefoon: +31 (0)40 2852212
Fax: +31 (0)40 2851966
E-mail: snndv@mediscon.nl

ORGANISATIE

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

Voorzitter

Prof. dr. Siegfried Segært

Secretaris

Dr. Jos Vanhee

Penningmeester

Prof. dr. Maurice van Steensel

Algemene leden

Dr. Marcel Bekkenk
Dr. Stefan Kerre
Dr. Danielle Kuijpers
Dr. Katia Ongenae
Dr. Maarten Vermeer

Secretariaat

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

PROGRAMMA

ZATERDAG 2 APRIL 2011

09.00 – 09.25 uur	Ontvangst en inschrijving
09.25 – 09.30 uur	Opening
Voorzitters:	<i>Dr. Marcel Bekkenk en dr. Stefan Kerre</i>
09.30 – 10.00 uur	Fasciitis necroticans <i>Dr. Jasper van der Rhee</i>
10.00 – 10.30 uur	Livedo reticularis: differentiële diagnose en aanpak <i>Prof. dr. Petra De Haes</i>
10.30 – 11.00 uur	Levensbedreigende voedselallergieën <i>Drs. Eeffe Hamminga</i>
11.00 – 11.30 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Dr. Katia Ongenae en dr. Maarten Vermeer</i>
11.30 – 12.00 uur	Erythrodermie bij neonaat <i>Prof. dr. Sofie De Schepper</i>
12.00 – 12.30 uur	Kliniek en behandeling van stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse <i>Dr. Jan Nico Bouwes Bavinck</i>
12.30 – 13.30 uur	Lunch
Voorzitters:	<i>Prof. dr. Petra De Haes en prof. dr. Maurice van Steensel</i>
13.30 – 13.50 uur	Bioterrorisme en de dermatoloog <i>Dr. Mark Van Ranst</i>
13.50 – 14.20 uur	Ernstige nevenwerkingen van dermatologische systeemmedicatie <i>Prof. dr. Martin Van Hagen</i>
14.20 – 14.40 uur	Ernstige nevenwerkingen van biologics voor psoriasis <i>Prof. dr. Siegfried Segaert</i>
14.40 – 15.10 uur	Pauze
Voorzitters:	<i>Dr. Danielle Kuijpers en dr. Jos Vanhee</i>
15.10 – 15.35 uur	Ernstige nevenwerkingen van flebologische ingrepen <i>Dr. Michael Kockaert</i>
15.35 – 16.00 uur	Ernstige nevenwerkingen van dermato-chirurgische ingrepen <i>Dr. Annik van Rengen</i>
16.00 – 16.30 uur	Ernstige nevenwerkingen van dermato-cosmetische ingrepen (anti-rimpeltherapie) <i>Dr. Koen De Boule</i>
16.30 – 16.50 uur	Ernstige nevenwerkingen van dermato-cosmetische ingrepen (lasertherapie) <i>Dr. Serge Coopman</i>
16.50	Slotbeschouwingen

SPREKERS EN VOORZITTERS

Dr. Marcel Bekkenk

Dermatologie Reinier de Graaf Gasthuis
Postbus 5011
2600 GA Delft
Nederland
E-mail: Bekkenk@rdgg.nl

Dr. Jan Nico Bouwes Bavinck

Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
E-mail: J.n.Bouwes_Bavinck@lumc.nl

Dr. Serge Coopman

Dermatologie
Skin & Laser Clinic, Antwerpen
Belgiëlei 56
2018 Antwerpen
België
E-mail: info@skinlaserclinic.be

Dr. Koenraad De Boulle

Dermatologie
Leopoldlaan 43
9300 Aalst
België
E-mail: koendeboulle@telenet.be

Prof. dr. Petra De Haes

Dermatologie
UZ sint-Rafael
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: petra.DeHaes-Clement@med.kuleuven.be

Prof. dr. Sofie De Schepper

Dermatologie
UZ Gent
De pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: sofie.Deschepper@UGent.be

Dr. Remco van Doorn

Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: rvandoorn@lumc.nl

Prof. dr. Martin van Hagen

Klinische immunologie
Erasmus Medisch Centrum
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
Nederland
E-mail: p.m.vanhagen@erasmusmc.nl

Drs. Eefje Hamminga

Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
E-mail: e.a.hamminga@lumc.nl

Dr. Stefan Kerre

Dermatologie
Imeldaziekenhuis
Imeldalaan 9
2820 Bonheiden
België
E-mail: stefan@kerre.com

Dr. Michael Kockaert

Flebologie
Albert Schweitzer Ziekenhuis, locatie Zwijndrecht
Langeweg 336
3331 LZ Zwijndrecht
Nederland
E-mail: m.a.kockaert@asz.nl

Dr. Danielle Kuijpers

Dermatologie
Amphia ziekenhuis
Molengracht 21
4818 CK Breda
Nederland
E-mail: DKuijpers@amphia.nl

Prof. dr. Katia Ongenae

Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: katia.ongenae@uzgent.be

Dr. Jasper van der Rhee

Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
Nederland
E-mail: j.i.van_der_rhee@lumc.nl

Dr. Annik van Rengen

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

Prof. dr. Siegfried Segaert

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

Prof. dr. Maurice van Steensel

Dermatologie
Maastrichts Universitair Medisch Centrum
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland
E-mail: mauricevansteensel@gmail.com

Dr. Jos Vanhee

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

Dr. Marc Van Ranst

Virologie
KUL Leuven
3000 Leuven
België
E-mail: vanranstmarc@gmail.com

Dr. Maarten Vermeer

Dermatologie
Leids Universitair Medisch Centrum
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

ARTIKELN THEMADAG

Ongewenste effecten van cutane lasertherapie

S. Coopman

Dermatoloog, Skin & Laser Clinic, Antwerpen, België

Correspondentieadres:

Dr. Serge Coopman

Skin & Laser Clinic

Belgiëlei 56

2018 Antwerpen

Telefoon: 03 230 20 20

Fax: 03 230 00 30

E-mail: info@skinlaserclinic.be

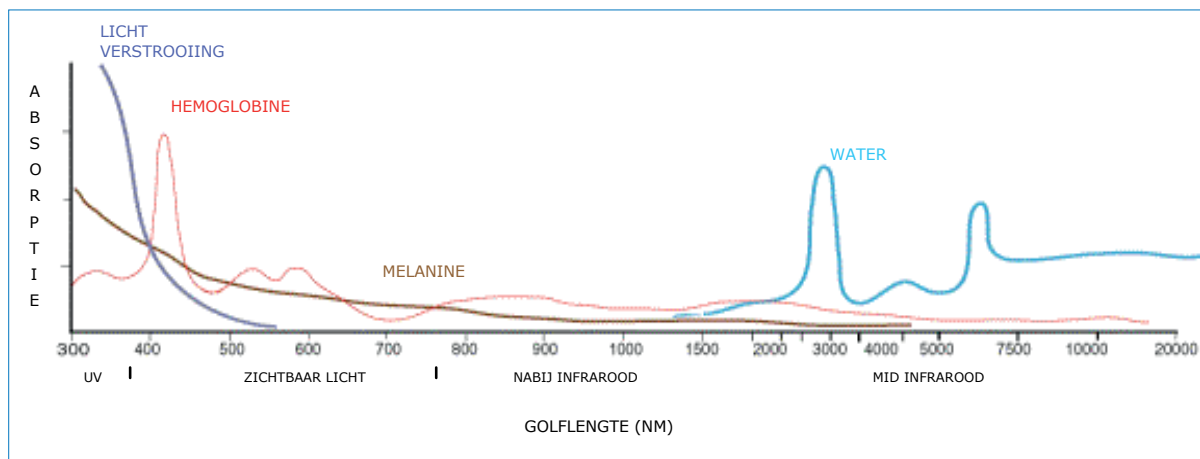
www.skinlaserclinic.be

Cutane lasertherapie is de laatste decennia uitgegroeid tot een van de meest expansieve disciplines in de dermatologie. Het theoretisch kader voor dit succesverhaal is het selectieve fothermolyseconcept waarbij licht wordt omgezet in warmte die het doelwit in de huid selectief vernietigt.¹ Laserlicht is daarvoor uitermate geschikt, omdat het monochromatisch is (één golflengte heeft) en als een gecollimeerde bundel gebruikt kan worden. Dit licht wordt in de huid geabsorbeerd door zogeheten chromoforen waarvan het absorptiespectrum afgebeeld wordt in figuur 1.

De drie belangrijkste chromoforen zijn: hemoglobine (in de rode bloedcellen van de vaatplexus), melanine (bruin pigment) en water. Door de laseremissie te 'matchen' met het absorptiespectrum van deze chromoforen kan men een focaal thermisch

effect genereren dat leidt tot vernietiging van de ongewenste huidstructuur. Hiervoor zijn enkele technische parameters relevant. De *golflengte* is van belang voor een optimale koppeling tussen emissie en absorptie en is ook bepalend voor de huidpenetratie (hoe langer, hoe dieper). Daarnaast zijn ook de *energiedichtheid* (*fluence*) en de *pulsduur* van het uitgestraalde licht van belang. De pulsduur moet voldoende lang zijn om het doelwit te kunnen vernietigen (hoe groter dit is, hoe langer) maar ook niet te lang om collaterale schade te vermijden. Ten slotte is vaak ook *weefselkoeling* nodig om de epidermis te sparen.

Deze drie chromoforen definiëren de voornaamste lasercategorieën.² *Vaatlasers* die hemoglobine als doelwit hebben, worden onder andere ingezet voor de behandeling van wijnvlekken, angiomen, teleangiëctasieën, spataderen en andere aandoeningen met een vasculaire component. Melanine fungeert als doelwit voor de *pigmentlasers*. Die kunnen op twee manieren worden gebruikt: met korte pulsduur (nanoseconden, *Q-switched*) voor sommige gepigmenteerde huidletsels (bijvoorbeeld lentigines, naevus van Ota, café-au-lait-maculae) en met langere pulsduur (milliseconden) voor de verwijdering van gepigmenteerde (donkere) haarwortels. Ook exogeen pigment (in tatoeages) kan met een *Q-switched* laser worden verwijderd. Ten slotte is er ook de chromofoor water die aanwe-



Figuur 1. Absorptiespectrum van de huid.

Vasculaire letsels	Variabele respons van wijnvlekken
	Vasculaire activatie: nieuwgroei, pyogeen granuloom
	Ulceratie van infantiele hemangiomen
Pigmentletsels	Variabele respons van vele pigmentletsels (o.a. café-au-lait-maculae, melasma, post-inflammatoire hyperpigmentatie)
	Problematiek van langetermijneffecten en ontaarding (pigmentnaevi, atypische lentigines)
Tatoeages	Onvoorspelbare respons, kleurverandering
	Allergische of anafylactische reacties op vrijgekomen partikels
	Regionale lymfadenopathie
	Explosie van reactieve partikels
	Vrijgestelde carcinogenen?
Epilatie	Paradoxe haargroei-inductie
	Reticulair erytheem, leukotrichie, urticaria
Resurfacing	Laattijdige hypopigmentatie

Tabel 1. Onvoorspelbare ongewenste effecten van cutane lasertherapie.

zig is in 'bulk'-weefsel. Die laat toe de *huidarchitectuur* te *remodelleren* zoals het geval is bij de behandeling van rimpels, littekens en zonbeschadigde huid. Afhankelijk van de gebruikte parameters kan men horizontale weefsellaagjes verdampen (*laser-resurfacing*), verticale huidzones behandelen (gefractioneerde behandelingen die een vlotter herstel geven) of diepere huidlagen in het vizier nemen (huidverstevinging).³

Behalve deze grote lasercategorieën zijn er uiteraard nog heel wat andere met specifieke indicaties, maar deze vallen buiten het bestek van dit artikel.

Naast lasers zijn ook flitslampen (*intense pulsed light*, IPL) zeer populair in gebruik.⁴ Flitslampen stralen polychromatisch licht uit in grote spots en hebben een zekere weefselectiviteit als doel door filters die een deel van het spectrum elimineren. Ze hebben dus niet de selectiviteit van laserlicht, wat hen voor sommige indicaties minder geschikt maakt. Ten slotte komen er ook steeds meer toestellen op de markt die gebruikmaken van niet-optische energie (bijvoorbeeld radiofrequente golven) of die verschillende energievormen combineren (bijvoorbeeld *electro-optical synergy*).³ Deze technieken zijn minder afhankelijk van lichtabsorberende chromoforen, maar daar staat een geringere weefselectiviteit tegenover.

Bij de techniek- en parameterkeuze is de *doelwitselectiviteit* dus cruciaal.

Indien deze ontoereikend is, ontstaat immers bijkomende schade in de huid.

Zoals verder uiteengezet, kan dit euvel vaak voorkomen worden door een goede patiënt- en techniekselectie. Dit is echter niet het geval voor alle neveneffecten. We maken in dit artikel een onderscheid tussen ongewenste effecten die op individuele basis moeilijk te voorspellen zijn en andere waarop men met een voorzichtige attitude meer vat kan hebben. Dit onderscheid is natuurlijk niet absoluut, maar het is ook niet onbelangrijk omdat het een element van discussie kan vormen in kwesties van medische aansprakelijkheid.

ONVOORSPELBARE NEVENEFFECTEN

Zoals in elk domein van de geneeskunde kunnen onvoorspelbare neveneffecten ook optreden na lasertherapie, maar deze vormen slechts een minderheid van de echte probleemsituaties die men in de praktijk ontmoet (tabel 1). De impact ervan kan variëren van eerder licht (zoals een teleurstellend resultaat) tot zeer ernstig. Ook zijn er gradaties in onvoorspelbaarheid. In sommige gevallen bestaan er wel degelijk prognostische factoren met variabele validiteit. Toch toont dit type neveneffecten aan dat ook een zorgvuldige techniciteit niet alle risico's van lasertherapie kan elimineren. Zelfs ervaren laserchirurgen kunnen geconfronteerd worden met verrassingen.

Het prototype van dit soort onvoorspelbare neveneffecten is het optreden van laattijdige hypopigmentatie (6-12 maanden) na een laserresurfacing.^{5,6} Dit ongewenste effect, dat ook kan optreden na een correct uitgevoerde behandeling, heeft veel negatieve weerklank gekregen en heeft het voorbijee decennium zelfs geleid tot een cultuuromslag in onze discipline in de vorm van een verschuiving naar minder invasieve ingrepen ('lunchbreak-procedures'). Het meest courante onvoorspelbare effect van lasertherapie laat zich echter nog het best omschrijven als 'gefrustreerde verwachtingen'.^{2,5} Zeker bij langdurige (en dure) behandelingen van wijnvlekken, pigmentletsels en tatoeages kan een suboptimaal eindresultaat vervelend zijn. De bekende prognostische indicatoren zijn immers niet altijd even betrouwbaar. Zo weet men bijvoorbeeld dat kleine, vlakke en gekartelde wijnvlekken aan de laterale zijde van het gelaat of de hals vaak beter reageren dan grote, verheven en uniform begrensde letsels op de extremiteiten, maar afwijkende responsen blijven steeds mogelijk.

Ook bij andere indicaties zijn er onzekerheden. Vaak helpt lasertherapie voor geïncubeerde hemangiomen, maar omgekeerd is inductie van ulceratie ook mogelijk, vooral bij segmentele hemangiomen.⁷ Tatoeages en permanente make-up zorgen geregeld voor verrassingen.⁵ Sommige kleuren gelden als makkelijk behandelbaar (zwart, donkerblauw, rood

of groen, afhankelijk van het lasertype) terwijl andere tinten (geel, oranje, paars) problematisch zijn. Voor vele kleuren krijgt men pas een goed idee van de respons na een aantal behandelingssessies. Bekend is ook het risico op kleurverandering van witte, vleeskleurige of roodbruine permanente make-up. Ook hier is het eindresultaat van de behandeling moeilijk te voorspellen. Bij laserepilatie is men vooral beducht voor paradoxale haargroei-inductie.⁸ Dit storend verschijnsel treedt vooral op aan de zijkant van het gelaat en de hals bij vrouwen met een mediterrane huidtype. Suboptimale doses zouden hierbij een rol kunnen spelen, net zoals bij leukotrichie. Het genuanceerd informeren van de patiënt en eventueel ook het behandelen van testzones in twijfelgevallen kan helpen om zich een realistisch beeld te vormen van wat mogelijk is.²

Ten slotte vermelden we in deze categorie van onvoorspelbare effecten ook nog de onzekerheid omtrent sommige langetermijneffecten van lasertherapie.⁹ Laserstraling in het zichtbare of infrarood-spectrum is niet mutageen of carcinogeen. Dat is geruststellend, zoals ook de klinische ervaring die al meerdere decennia omvat. Toch blijft het voorzichtigheidsprincipe geldig, zeker bij de behandeling van pigmentletsels. Lasertherapie is altijd gecontra-indiceerd voor pigmentletsels die niet met zekerheid goedaardig zijn. Er is immers geen pathologische controle mogelijk van het verwijderde specimen. Maar ook in het algemeen is men terughoudend om pigmentlasers voor naevi te gebruiken vanwege de theoretische mogelijkheid van maskering van maligne ontaarding. Niettemin kunnen er soms toch argumenten bestaan om klinisch rustige, maar storende letsels te behandelen indien heelkunde geen optie is. Moeilijk is ook de afweging bij licht atypische solaire lentigines die in principe een (beperkt) potentieel hebben tot ontaarding. Ook hier kan het gaan om esthetisch storende letsels met weinig therapeutische alternatieven.

Het 'goede huisvader'-principe impliceert dus in al deze gevallen een zorgvuldige risico-batenanalyse, en zeker ook een goede follow-up om laattijdige calamiteiten te voorkomen. Samenvattend kunnen we concluderen dat, ondanks de therapeutische successen van lasertherapie, onvoorspelbare effecten altijd mogelijk blijven. Deze vormen echter een minderheid van de belangrijke problemen waarmee men in de praktijk geconfronteerd wordt. Het goede nieuws is dan ook dat de meeste neveneffecten in principe wél te voorzien zijn en dus vermijdbaar zijn. Dat is zowel belangrijk voor de patiënt als voor de arts, want indien een vermijdbaar neveneffect daadwerkelijk optreedt, kan dit tevens medicolegale consequenties hebben.

VOORSPELBARE NEVENEFFECTEN EN RISICOFACTOREN

De expansie van lasertherapie is het gevolg van technologische innovatie maar ook van de toeneemende 'esthetisering' van de samenleving en de

- Onvoldoende inzicht in het selectieve fotothermolyseconcept
- Twijfelachtige indicaties en 'grensverleggend' behandelen
- Onvoldoende kennis van de dermatologische context
- Instrumenteel falen
- Onvoldoende kritische houding ten aanzien van publiciteit

Tabel 2. Risicofactoren voor complicaties van cutane lasertherapie.

commerciële mogelijkheden die daarmee gepaard gaan. Lasertherapeuten zijn individuen met een zeer variabele achtergrond: dermatologen, plastisch chirurgen, huisartsen, huid- en fysiotherapeuten, schoonheidsspecialisten, zelfs kappers of tatoeëerders. In veel landen is er geen regelgeving en ontbreken ook formele opleidingscriteria. Deze situatie is op zijn minst problematisch, want ze is duidelijk gecorreleerd met een verhoogde incidentie van complicaties. Deze zijn in de praktijk vaak terug te voeren tot een ontoereikende doelwitselectiviteit van de gehanteerde techniek.

De hieruit resulterende huidbeschadiging kan een aantal karakteristieke patronen aannemen.⁵ Opwarming van de opperhuid kan het epidermale melanine beschadigen en hypopigmentatie veroorzaken. Door pigmentincontinentie en/of reactieve pigmentproductie kan ook langdurige hyperpigmentatie ontstaan. Blaar- en korstvorming kan leiden tot texturele veranderingen, en een afwijkend reparatief proces kan atrofische of hypertrofische littekens en keloid opleveren.

Littekenvorming en pigmentstoornissen zijn dus zeer vaak het gevolg van overmatige, aselectieve weefselimpact. Om dit te vermijden is het essentieel dat men vertrouwd is met de beoogde klinische eindpunten van de techniek en dat men goed het onderscheid kan maken tussen normale en abnormale reacties op weefselniveau. Daarnaast kunnen er uiteraard nog heel wat andere dermatologische complicaties optreden.⁵ We bespreken hier de voornaamste risicofactoren die een dergelijk nefast scenario in de hand kunnen werken (tabel 2).

Onvoldoende inzicht in het selectieve fotothermolyseconcept

Selectieve fotothermolyse is een fraaie theorie, maar in de praktijk is weefselspecificiteit een relatief en geen absoluut gegeven. Dit blijkt trouwens al uit de absorptiecurves in figuur 1 die tonen dat een bepaalde lichtgolflengte over het algemeen geabsorbeerd wordt door meer dan één chromofoor.

Te veel epidermaal melanine (dus een te bruine huidskleur) is ongetwijfeld de belangrijkste oorzaak van problemen in de praktijk.^{5,6} Deze risicofactor kan congenitaal zijn (fitzpatrickfototype IV-VI), maar is vooral zeer reëel na recente UV-blootstelling (ook bij fototype II en III). Een te bruine huid is dus de belangrijkste contra-indicatie voor lasertherapie, zeker bij epilatie waar het doelwit het (competitieve) melanine in de haarfollikel is. Het correct inschatten van dit risico (op hypopigmentatie en littekenvorming) in functie van de aanwezige huidskleur vergt klinische ervaring, en bij de geringste twijfel zal men ervoor kiezen om *niet* te behandelen.

Verder dient men zich ook te realiseren dat lasertherapie – zoals elk weefseltrauma – bij donkere huidtypes een langdurige en reactieve hyperpigmentatie kan uitlokken en dat dit risico toeneemt bij hogere *fluences* en UV-blootstelling na de behandeling. Pigmentstoornissen van voorbijgaande aard hoeven dus niet noodzakelijk te wijzen op een foute behandeling, maar als het kleurverschil sterk geprononceerd is en abnormaal lang persisteert (meer dan zes maanden) ondanks een correcte zonprotectie, moet toch de vraag gesteld worden of de traumatische impact niet te hoog was voor het huidtype in kwestie.

Laser- en IPL-fabrikanten pogen de risico's op complicaties te beperken door middel van formele algoritmes (zoals presetinstellingen, richtlijnen over zonvermijding) maar in de praktijk blijkt dit vaak onvoldoende om neveneffecten te vermijden. Een voorzichtige, conservatieve aanpak blijft dus belangrijk en bij twijfel zijn voorafgaande testen zeker aangewezen.

Competitieve chromoforen kunnen zich ook voordoen in de vorm van allerlei obstakels 'in loco'. Bij een epilatie zal men omzichtig te werk moeten gaan ter hoogte van pigmentletsels, en lichtimpact op tatoeages (of permanente make-up) dient strikt vermeden te worden omdat pulsen van millisecondes kunnen resulteren in irreversibele littekenvorming. Omgekeerd kan ook verlies van adnexiële structuren (alopecie) optreden bij letselgerichte behandelingen in de milliseconde-range.

Naast risicosituaties ten gevolge van competitieve chromoforen, moet men zich ook bewust zijn van de risico's geassocieerd met het chromofoor water. Water is overal aanwezig in de huid, en daarom wordt infrarood licht gebruikt voor een hele reeks technieken die 'huidvernieuwing' beogen (rimpels, littekens en UV-beschadigde huid). Deze specifieke energie-impact staat echter haaks op het principe van de weefselselectiviteit; de gewenste selectiviteit moet dus op een andere wijze gerealiseerd worden, met name via de pulsopbouw en de topografie van weefselimpact (bijvoorbeeld microthermale zones bij gefractioneerde lasertherapie, oppervlaktekoeling en dergelijke).³ Deze parameterkeuzes zullen dus met grote zorg moeten geschieden.

Ook bij schijnbaar routineuze behandelingen moet men zich dus bewust blijven van de conceptuele onderbouw en moet men deze ook technisch kunnen vertalen naar de situatie van een specifieke patiënt. Tegen dit basisprincipe wordt het meest gezondigd, vooral in niet-medische praktijken waar deze kennis vaak ontbreekt.

Twijfelachtige indicaties en 'grensverleggend' behandelen
Het is eigen aan jonge disciplines dat nieuwe technieken worden uitgetest voor nieuwe indicaties. Door gebrek aan gedocumenteerde studies hebben sommige behandelingen per definitie een

experimenteel karakter. Daarnaast mag men ook de intrinsieke complexiteit van lasertherapie niet onderschatten. Doelwitstructuren in de huid kunnen een bijzonder complexe architectuur hebben: zo dekt bijvoorbeeld de eenvoudige term 'wijnvlek' een heterogene groep van vasculaire malformaties die uiterst gevarieerd kunnen reageren op een standaardbehandeling.

Om de resultaten te optimaliseren zal men dus wel eens geneigd zijn om creatief om te gaan met de beschikbare parameters. Soms kan dat ook moeilijk anders, alleen al door het eenvoudige feit dat de absorptiekenmerken van het doelwit verschillen van wat men idealiter zou wensen.

Zo absorbeert hemoglobine prima in het golflengtegebied 575-600 nm (gepulste kleurstoflasers), maar deze korte golflengten penetreren onvoldoende om diepe bloedvaten te elimineren. Daarvoor zijn lasers nodig met een langere golflengte, maar (door de lagere absorptie) ook hogere *fluences*, wat een groter risico op bijkomende schade impliceert.⁶ Een soortgelijke redenering kan men volgen voor laserepilatie bij donkere huidtypes die het beste met een langere golflengte behandeld kunnen worden. Vaak moet men dus behoedzaam gaan uittesten welke energie-impact nodig is (voor effectiviteit) en welke nog net mogelijk is (om problemen te vermijden). Ook bij andere cosmetische indicaties zoals huidrejuvenatie is er telkens weer die delicate afweging van beoogd destructief potentieel versus weefselsparende veiligheid. Dit vraagt grote expertise.

Het grensverleggend aanpakken van twijfelachtige indicaties – vaak op aandringen van de patiënt – en het off-labelgebruik van bestaande technieken kan onverwachte successen opleveren maar ook ongewenste gevolgen. Ook hier blijven dezelfde principes overeind: voorzichtig zijn, testen uitvoeren en zeker ook de patiënt actief betrekken bij de risico-baten-analyse.

Onvoldoende kennis van de dermatologische context

Vóór elke laserbehandeling is een gerichte anamnese noodzakelijk met aandacht voor relevante antecedenten of risicofactoren.⁵ Zo wordt gepeild naar aanwezigheid van mogelijke fotosensibiliteit, contactallergieën, auto-immuunziekten, aandoeningen die door het koebnerfenomeen kunnen vergeren (zoals vitiligo of psoriasis), hormonale stoornissen (bij ontharing), risico op infecties (herpes simplex, folliculitis/impetigo, *Candida*) of afwijkende littekenvorming. Inname van medicatie wordt genoteerd (onder andere fotosensibiliserende of hormonale geneesmiddelen, isotretinoïne, anticoagulantia, goudzouten) en men kijkt of er contra-indicaties zijn voor de behandeling.

Men moet ook beoordelen of lasertherapie wel geschikt is voor de betrokken lichaamszone.

Sommige anatomische regio's hebben een hoger risico op hypertrofische littekenvorming of problematische wondgenezing door gebrek aan adnexen. Voorzichtigheid is zeker geboden ter hoogte van de kaakrand en de hals, de perioculaire en periorale

streek, het décolleté en de presternale regio, de schouders en de extremiteiten (vooral ter hoogte van onderliggend bot). Sommige huidzones (zoals de glabella) hebben een groter risico op schade door *bulk heating*; bij de oogleden dient men bedacht te zijn op ectropion en bij zeer uitgebreide behandelingen op de ledematen kunnen massieve zwelling en (uitzonderlijk) een compartimentsyndroom optreden. Verder is het noteren van eerder uitgevoerde behandelingen in de betrokken regio altijd belangrijk. Dat geldt voor heelkundige ingrepen (zoals een blefaroplastie) maar zeker ook voor dermale fillers die afwijkend zouden kunnen reageren op de lichtimpact (bijvoorbeeld granuloomvorming). Uiteraard dient ook de nazorg zorgvuldig te geschieden om infecties te vermijden en eventuele complicaties doortastend aan te pakken. Vooral ablatieve behandelingen vragen medische expertise en een rigoureuze controle.

Instrumenteel falen

Lasertherapie is in de eerste plaats een intellectuele aangelegenheid, gebaseerd op correcte indicatiestelling en parametersselectie, maar er is ook een technisch aspect waarmee het fout kan lopen. Dit geldt zowel voor het toestel zelf als voor operationele fouten van de therapeut. In de eerste plaats dienen natuurlijk de richtlijnen voor onderhoud en calibrering van het toestel strikt opgevolgd te worden. Men kan het beste ook voorzichtig zijn na een technische revisie omdat er een substantieel verschil in effectieve output kan optreden. Elke ongewone reactie van het toestel of de patiënt noopt tot het onmiddellijk stopzetten van de behandeling tot de oorzaak bekend is. Men zal ook zeer zorgvuldig de richtlijnen inzake brandveiligheid en oogprotectie opvolgen. Behandelingen nabij de orbita zijn altijd riskant en vragen grote omzichtigheid (onder andere correct geplaatste corneosclerale schildjes).² Een veelvoorkomende oorzaak van problemen is een ontoereikende huidkoeling.⁶ Men moet zich er dus van vergewissen dat koelspray's effectief functioneren (en dat het cryogeenreservoir bijvoorbeeld niet leeg is), en bij contactkoeling is een goed contact van het handstuk met de huid noodzakelijk. Ook dient men tijdens het behandelen zelf de beoogde topografie nauwgezet op te volgen en ongewenste overlappingsen (*pulse stacking*) te vermijden.⁵

Onvoldoende kritische houding ten aanzien van publiciteit

De laser- en IPL-markt kent een voortdurende expansie met nieuwe toestellen waarvan de weldaden uitvoerig bezongen worden in publiciteitsbrochures. Om hun economische rendabiliteit extra te onderstrepen, wordt een uitgebreide lijst van potentiële indicaties opgesomd, vaak vergezeld van aantrekkelijke illustraties (met dank aan Photoshop). Er wordt ook melding gemaakt van 'goedkeuringen' door officiële instanties, maar wat de reële betekenis daarvan is, is soms moeilijk in te schatten. De registratieprocedures voor medische apparatuur (zoals de FDA 510k 'Pre-market Notification'-procedure in

de Verenigde Staten, het CE-label in Europa) stellen immers wel bepaalde eisen op het gebied van veiligheid, conformiteit of equivalentie, maar deze omvatten niet noodzakelijk een grondige wetenschappelijke studie van alle facetten van de techniek.

Ook artsen worden vaak ingeschakeld in marketingcampagnes. De laserfirma stelt een toestel ter beschikking aan enkele zorgvuldig gepositioneerde *opinion leaders* die een reeks patiënten behandelen en deze gesponsorde studies worden opgenomen in de promotiecampagne.

Conflicts of interest (onderzoekfondsen, aandeelopties) zijn voor de argeloze lezer niet altijd duidelijk. Ten slotte worden ook de media ingeschakeld om via *pull-marketing* consumenten gevoelig te maken voor de nieuwe behandeling. De vraag rijst dan ook geregeld: wie of wat kan men in deze gecommercialiseerde sector nog geloven?

Dit probleem van gebrekkige objectiviteit en transparantie doet zich nog acuter voor in niet-medische milieus. De dermatologische kennis is er vaak zeer beperkt en het onderscheid tussen een publiciteitsbrochure en een gedegen studie wordt niet altijd voldoende begrepen. Zulks kan leiden tot een al te vrijelijk gebruik van technieken waarin men geïnvesteerd heeft en die men graag wil laten renderen.¹⁰ De indicatiestelling kan daarbij vervagen tot triviale omschrijvingen zoals 'rode vlekken', 'bruine vlekken', enzovoort. Dit is natuurlijk een vruchtbare voedingsbodem voor rampscenario's. Maar zelfs als er geen echte calamiteiten optreden, blijft dit slechte geneeskunde.

De essentie van het probleem is immers dat de medische logica omgekeerd wordt. Een correcte behandeling begint in de eerste plaats met het stellen van een correcte diagnose. Pas in een latere fase volgt de indicatiestelling waarbij ook therapeutische alternatieven overwogen moeten worden. Lasers kunnen nuttig zijn, maar zijn ook niet altijd nodig of aangewezen. De intentie is immers de patiënt op een *optimale* wijze te behandelen. Kritische zin is in dit beslissingsproces essentieel, en het promoten daarvan is wellicht de grootste uitdaging in de lasersector van vandaag.

LITERATUUR

1. Anderson R, Parrish J. Selective Photothermolysis: Precise Microsurgery by Selective Absorption of Pulsed Radiation. *Science* 1983;220:524-7.
2. Tanzi E, Lupton J, Alster T. Lasers in Dermatology: four decades of progress. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1-31.
3. Alexiades-Arménakes M, Dover J, Arndt K. The spectrum of laser skin resurfacing: non-ablative, fractional and ablative laser resurfacing. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:719-37.
4. Balibes P, Schreml S, Szeimies RM, Landthaler M. Intense Pulsed Light (IPL): a review. *Lasers Surg Med* 2010;42:93-104.
5. Alster T, Tanzi E. Complications in laser and light surgery. In: Goldberg DJ (ed.). *Laser and Light*,

- volume II. Saunders Elsevier, 2008, p. 99-112.
6. Willey A, Anderson R, Azpiazu J, et al. Complications of laser dermatologic surgery. *Lasers Surg Med* 2006;38:1-15.
 7. Witman P, Wagner A, Scherer K, et al. Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas. *Lasers Surg Med* 2006;38:116-123.
 8. Willey A, Torrontegui J, Azpiazu J, Landa V. Hair stimulation following laser and Intense Pulsed Light photo-epilation: review of 543 cases and ways to manage it. *Lasers Surg Med* 2007;39:297-301.
 9. Anderson R. What is safe? An introduction. *Lasers Surg Med* 2007;39:7.
 10. Raulin C, Greve B, Raulin S. Ethical considerations concerning laser medicine. *Lasers Surg Med* 2001;28:100-1.

SAMENVATTING

Cutane lasertherapie heeft de laatste 20 jaar een enorme ontwikkeling gekend. Op grond van het selectieve fothermolyse concept kan men tal van huidaandoeningen behandelen met minimale kans op bijkomende schade. Toch wordt men ook steeds vaker geconfronteerd met ongewenste effecten van lasertherapie. Veel complicaties kunnen worden voorkomen door aandacht te hebben voor enkele risicofactoren die hier worden toegelicht.

TREFWOORDEN

cutane lasertherapie – neveneffecten – risicofactoren

SUMMARY

Cutaneous laser therapy has developed impressively during the last 20 years. Due to the paradigm of selective photothermolysis, many skin conditions can be treated with minimal risk of collateral damage. In spite of this, the incidence of reported adverse effects is increasing. Many of these side effects can be prevented by being aware of specific risk factors that are discussed in this article.

KEYWORDS

cutaneous laser therapy – side effects – risk factors

Ernstige bijwerkingen van biologicals bij psoriasis

S. Segaert

Dermatoloog, Dienst Dermatologie, UZ Leuven, België

Correspondentieadres:

Siegfried Segaert

UZ KUL – St Rafaël

Dienst Dermatologie

Kapucijnenvoer 33

B3000 Leuven

E-mail: Siegfried.Segaert@med.kuleuven.be

INLEIDING

Biologicals zijn parenteraal toegediende eiwitgeneesmiddelen die op een uiterst selectieve manier een welbepaald extracellulair doel(ei)wit remmen. Hierbij maken ze gebruik van de specificiteit van een antistof of een receptor om het doelwit uit te schakelen.¹ Als logisch gevolg hiervan zijn de meeste bijwerkingen van biologicals mechanisme-gebaseerde of *on target*-neveneffecten die verklaard kunnen worden door disfunctie van het doeleiwit. In dit opzicht vormen de neveneffecten een weerspiegeling van de fysiologische functies van het doeleiwit.¹ Allergische reacties en reacties op de toediening (injectieplaats- of infusiereacties) vormen hierop de uitzondering.²

De toevoeging van biologicals aan het therapeutisch arsenaal enkele jaren geleden heeft een ware revolutie ontketend in de behandeling van psoriasis. Inhibitoren van tumornecrosefactor (TNF) zijn hierbij zonder twijfel het meest gebruikt.³ Etanercept (Enbrel®) is een oplosbare TNF-receptor die TNF op een evenwichtige, reversibele manier remt met respect voor de fysiologische functie van TNF. Hierdoor is het wat minder krachtig en niet werkzaam bij granulomateuze aandoeningen zoals de ziekte van Crohn of Wegenergranulomatose, maar zal het ook de fysiologische granuloomvorming als beschermingsmechanisme tegen intracellulaire infecties zoals tuberculose minder compromitteren.^{1,3,4} Infliximab (Remicade®) is een chimere en adalimumab (Humira®) een volledig humane TNF-antistof. TNF-antistoffen remmen TNF op een krachtige, onomkeerbare manier waardoor ook granuloomvorming door TNF wordt tegengegaan. Hierdoor zijn de antistoffen werkzaam op granulomateuze ziekten zoals de ziekte van Crohn maar daar staat tegenover dat de veiligheidsrisico's ook

hoger is.^{1,3,4} Etanercept kan gebruikt worden voor artritis en psoriasis; de TNF-antistoffen infliximab en adalimumab bovendien ook voor inflammatoire darmziekte. Recentelijk zijn ook golimumab (Simponi®), een volledig humane TNF-antistof, en certolizumab-pegol (Cimzia®), een gepegyleerd Fab-fragment van een gehumaniseerde antistof tegen TNF beschikbaar gekomen, maar (nog) niet voor psoriasis.¹

Onlangs is ook ustekinumab (Stelara®) een volledig humane remmer van de proteïne-40-subunit van interleukine-12 en -23 geregistreerd voor de behandeling van psoriasis.³ Briakinumab is een andere volledig humane proteïne-40-remmer die in een vergevorderd stadium van ontwikkeling is voor de behandeling van psoriasis.⁵ Alefacept (Amevive®) is een receptorfusie-eiwit dat de interactie tussen antigeenpresenterende cel en lymfocyt blokkeert;⁶ het is echter niet beschikbaar in de Benelux. Efalizumab (Raptiva®) is een gehumaniseerde antistof gericht tegen de α -integrine-subunit van LFA1, een celadhesiemolecule van lymfocyten. Hierdoor blokkeert het de uittrede van lymfocyten uit de bloedbaan.³ Het is in 2009 als geneesmiddel teruggetrokken vanwege ernstige veiligheidsproblemen (zie verder).

Ernstige bijwerkingen van biologicals bij psoriasis zijn zeldzaam (enkele gevallen/100 patiëntjaren)⁷ maar toch is de kans groot dat dermatologen hier vroeg of laat mee geconfronteerd worden.

HET EFALIZUMABDEBACLE

Efalizumab werd in 2009 van de markt gehaald wegens enkele gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML),³ een snel progressieve, vrijwel steeds dodelijke herseninfectie, veroorzaakt door het John Cunningham- of JC-virus. Minstens drie, waarschijnlijk vier gevallen van PML traden op bij psoriasispatiënten die meer dan drie jaar in behandeling waren met efalizumab. Dit brengt het risico op PML op ongeveer 1/400 patiënten die langer dan drie jaar behandeld zijn.⁸ Een vergelijkbaar risico is aanwezig bij patiënten behandeld met natalizumab (Tysabri®), een biological voor multiple sclerose die eveneens tegen een α -integrine van een lymfocytair celadhesiemolecule is gericht. Ongeveer 80% van de populatie heeft antistoffen tegen het JC-virus en is dus ooit ermee

besmet; vermoedelijk resulteert chronische blokkade van alfa-integrines in een falen van het bewaken van de bloedhersenbarrière, wat vrije doorgang van het JC-virus tot het centraal zenuwstelsel mogelijk maakt.⁸

Ironisch genoeg werd efalizumab tot net voor het optreden van de PML-gevallen voorgesteld als een zeer veilig biological⁹ en heeft niemand het risico op PML voorzien ondanks de ervaring met het wat betreft werkingsmechanisme verwante natalizumab.⁸ Het is daarom van wezenlijk belang om de nodige lessen te trekken uit het efalizumab-debacle.^{10,11}

- Veiligheid (ook op lange termijn) is van kapitaal belang voor een psoriasisbehandeling.
- Cumulatieve toxiciteit kan optreden met biologicals voor psoriasis.
- Klinische studies (zelfs die met langdurige follow-up) zijn vaak niet in staat om zeldzame, ernstige neveneffecten op te sporen.
- Behandelingen met een nieuw werkingsmechanisme houden een onvoorspelbaar risico op (ernstige) bijwerkingen in en kunnen daarom het best worden gereserveerd als laatstelijnsbehandeling.³
- Het opnemen van patiënten in registers helpt bij het correct rapporteren van bijwerkingen.
- Het aantal behandelde patiënten is een cruciale factor om het veiligheidsrisico correct te kunnen inschatten.

In dit verband hebben de TNF-remmers door de jarenlange ervaring bij ook andere indicaties dan psoriasis het onmiskenbare voordeel dat de risico's, ook op ernstige neveneffecten (zie verder) behoorlijk goed bekend zijn.

CYTOKINESTORM MET EEN CD28-SUPERAGONIST

Op 13 maart 2006 namen zes mannelijke vrijwilligers in London deel aan een fase I-veiligheidsstudie met TGN1412. Dit is een gehumaniseerde monoklonale antistof met superagonistische werking op CD28, een oppervlakte-eiwit van T-lymfocyten dat een costimulatie levert met CD80 en CD86 bij de interactie met een antigeenpre-senterende cel. Deze antistof was onder meer een kandidaatbehandeling voor psoriasis. Eén uur na korte intraveneuze infusie met TGN1412 kregen de proefpersonen ernstige hoofdpijn, gevolgd door spierpijn, braken, diarree en bloeddruk-daling.¹² Twaalf uur later kregen de vrijwilligers multiorgaanfalen met acute nierinsufficiëntie, longinfiltratie en diffuse intravasculaire coagulatie. Terzelfdertijd gebeurde een massieve vrijzetting van pro-inflammatoire cytokines (TNF, IL-2, IL-8) en een diepe val van lymfocyten en monocytten. De patiënten kregen intensieve zorg naast een hoge dosis steroïden en een IL2-receptorantistof. Ze overleefden allen deze cytokine storm, sommigen met necrose van de vingers, concentratiestoornissen, hyperalgesie en huidtintelingen als restver-

schijnselen.¹² Dit ernstig inflammatoir syndroom met multiorgaanfalen gebeurde in afwezigheid van infectie, contaminatie met endotoxine of microbiologische agentia of andere onderliggende aandoeningen. Vermoedelijk is het dan ook mechanismegebaseerd. Het is verbazingwekkend dat er tijdens de preklinische studies geen enkele indicatie was van een dergelijk syndroom.¹²

Deze casus toont aan dat het niet alleen op lange termijn (zoals bij efalizumab) maar ook zelfs op korte termijn bijzonder moeilijk is om ernstige neveneffecten of risico's te voorspellen.

ERNSTIGE NEVENEFFECTEN VAN TNF-REMMERS

Ernstige infecties

Patiënten behandeld met anti-TNF-medicatie lopen een (1,2 - 2x) hoger risico op ernstige infecties, vooral tijdens de eerste maanden van behandeling.^{13,14} Vooral bacteriële huid- en wekedeleninfecties zijn oververtegenwoordigd.¹⁵ Een meta-analyse van de gecontroleerde klinische studies met adalimumab voor verschillende indicaties laat zien dat ernstige infecties ongeveer 3,5 tot 4 keer vaker voorkomen bij reumatoïde artritis en ziekte van Crohn dan bij psoriasis (1,3 gevallen/100 patiënt-jaren).⁷ Dit is vermoedelijk toe te schrijven aan bijkomende behandeling met methotrexaat en azathioprine die heel vaak wordt toegepast bij reumatoïde artritis of ziekte van Crohn maar slechts zelden bij psoriasis.⁷

Gezien de wezenlijke rol van TNF bij granuloomvorming komen ernstige infecties onder anti-TNF daarnaast vooral tot uiting als intracellulaire, granulomateuze infecties zoals tuberculose.⁴ Vooral de TNF-antistoffen adalimumab en infliximab zijn gevreesd voor reactivatie van tuberculose met een relatief risico dat beduidend (tot 17 keer) hoger is dan met de oplosbare receptor etanercept.^{16,17} Door accurate screening voor tuberculose kan het risico aanmerkelijk verminderd worden.¹⁷ Tegelijk lijkt de gevoeligheid voor tbc-activatie ook een weerspiegeling te zijn van het risico op andere intracellulaire infecties: zo is het relatief risico op de veteranenziekte door *Legionella pneumophila* negen maal verhoogd met adalimumab/infliximab in vergelijking met etanercept.¹⁸ Het superieure veiligheidsprofiel van etanercept ten opzichte van TNF-antistoffen komt ook manifest tot uiting bij andere opportunistische infecties dan tuberculose en legionellose: opportunistische infecties (bacterieel zoals niet-tbc-mycobacteriën, infecties met *Listeria* en *Salmonella*; viraal zoals ernstige VZV-, HSV- en CMV-infecties; schimmels zoals *Pneumocystis*, *Cryptococcus* en *Aspergillus*) waren in hun totaliteit 10 tot 17,6 maal verhoogd met respectievelijk adalimumab en infliximab ten opzichte van etanercept.¹⁹ De incidentie van ernstige herpes zoster was in het Duitse reumaregister evenzo verhoogd met een factor 4,6 met TNF-antistoffen in vergelijking met de oplosbare TNF-receptor.²⁰ Deze gegevens tonen aan dat het conceptuele far-

macodynamische verschil tussen een TNF-receptor en een TNF-antistof⁴ in de klinische praktijk wordt vertaald in een differentieel veiligheidsprofiel ten aanzien van ernstige infecties. Op het gebied van veiligheid dienen we bovendien ook rekening te houden met verschillen in farmacokinetiek tussen de verschillende biologicals (halfwaardetijd: etanercept drie dagen, infliximab negen dagen, adalimumab veertien dagen) die zeer relevant zijn als we de medicatie wensen te onderbreken voor een ernstige infectie.⁴ Ook al is de frequentie van deze ernstige infecties laag, de impact is groot met belangrijke morbiditeit en zelfs mortaliteit.¹⁹ Bij de keuze van een biological dient hiermee dan ook terdege rekening te worden gehouden en daarom heeft etanercept voor mij ook de voorkeur als eerstelijnsbiological. Daarnaast dienen strategieën ontwikkeld te worden ter preventie van opportunistische infecties: naast de screening voor tuberculose, kunnen voedingsadviezen gegeven worden om de kans op infectie met *Salmonella* of *Listeria* in te dammen.³ Er gaan ook steeds meer stemmen op om vóór het opstarten van een biological de VZV-serologische status na te gaan en te vaccineren als er geen antistoffen aanwezig zijn.^{21,22} Voor hepatitis B geldt overigens hetzelfde probleem.²¹

Kanker

Tumornecrosefactor ontleent zijn naam aan zijn eerste identificatie als een macrofaag product dat hemorragische necrose van vaste tumoren veroorzaakt.²³ TNF-remmers slepen deze naam uiteraard ook mee in de perceptie van het risico op kanker bij deze medicatie. Bongartz toonde bij een meta-analyse van studies over reumatoïde artritis een significant verhoogd risico op kanker met TNF-antistoffen¹³ maar niet met etanercept.²⁴ Voor kanker in zijn totaliteit zijn de data van de Amerikaanse en Zweedse registers over reumatoïde artritis nochtans geruststellend.^{25,26} Het Zweedse register toonde in de eerste zes maanden wel een differentieel verhoogd kankerrisico voor adalimumab en in mindere mate infliximab ten opzichte van etanercept.²⁶

Specifiek voor huidkanker blijkt er bij patiënten met reumatoïde artritis behandeld met anti-TNF een significant verhoogd risico op spinocellulaire epitheliomen.²⁵ Bovendien is er een trend tot verhoogde incidentie van maligne melanoom.²⁵ Bij patiënten met ernstige psoriasis dienen we hiermee *a fortiori* rekening te houden vanwege de vaak overmatige zonblootstelling en herhaalde kuren met PUVA/UVB. Het voorzorgsprincipe indachtig is zonprotectie bij patiënten behandeld met anti-TNF dan ook op zijn plaats en wordt anti-TNF-behandeling niet gecombineerd met foto(chemo)therapie. Recent experimenteel onderzoek op menselijke huid onderschrijft deze raadgevingen.²⁷

Een bijzonder heet hangijzer bij patiënten behandeld met anti-TNF is het risico op lymfomen waarbij een recente Franse studie een meer dan viervoudig verhoogd risico met de TNF-antistoffen adalimumab/infliximab aantoonde in vergelijking met

de oplosbare TNF-receptor etanercept.²⁸ Ook het Amerikaanse reumaregister toont een trend tot verhoogde incidentie van lymfoom bij adalimumab.²⁹ Bij patiënten met ernstige psoriasis is het risico op cutaan T-cellymfoom (CTCL) meer dan tienvoudig verhoogd (studie daterend uit tijdperk voor de biologicals).³⁰ De persoonlijke ervaring van de auteur met de diagnose van een CTCL bij behandeling met adalimumab in combinatie met methotrexaat als ook de diagnose van een CTCL tijdens een recente klinische studie met adalimumab voor psoriasis, leert dat we met de mogelijkheid van dergelijke ernstige bijwerkingen terdege rekening moeten houden bij het opstarten van een biological.

Andere ernstige bijwerkingen

Zeer zeldzame neveneffecten van anti-TNF-biologicals zijn congestief hartfalen, multipale sclerose en lupus.³

Allergische reacties worden vooral met de chimere antistof infliximab gezien. Zoals met andere chimere antistoffen gaat het hier wellicht om een reactie op aberrante glycosylatieresidu's op de muizenaminozuren van de antistof.² Idiosyncratische reacties van het beenmerg zijn zeer zeldzaam vastgesteld met alle anti-TNF-biologicals.

Ten slotte veroorzaken anti-TNF-biologicals ook vaak mechanism-gebaseerde huidreacties, in het bijzonder xerosis cutis, psoriasisform of eczeem met superinfectie, psoriasis en palmoplantaire pustulose.³² In het Britse reumaregister werd ook hier een verhoogd risico waargenomen met TNF-antistoffen (vooral adalimumab) versus etanercept.³³ In de regel kunnen de huidreacties met ondersteunende behandeling onder controle gebracht worden met voortzetting van de biological, maar soms zijn de huidafwijkingen dermate ernstig dat de biological stopgezet dient te worden.³⁴

ERNSTIGE BIJWERKINGEN VAN USTEKINUMAB

Ustekinumab is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse van biologicals gericht tegen de p40 subunit van IL-12 en IL-23, die voorlopig enkel voor psoriasis is geregistreerd.³⁵ In de klinische studies was de tolerantie en veiligheid goed maar het aantal blootgestelde patiënten is nog laag en de ervaring met langdurige blootstelling (> 3 jaar) is nog uiterst beperkt.³⁵ Het efalizumab debacle indachtig kunnen onverwachte, zeldzame, ernstige bijwerkingen niet uitgesloten worden met nieuwe behandelingsprincipes.^{10,11} Vanuit veiligheidsoogpunt wordt dan ook geadviseerd om ustekinumab te reserveren voor behandeling in de laatste lijn na falen van TNF-remmers.³ De lange halfwaardetijd is daarenboven een bron van bezorgdheid omdat men hierdoor de medicatie niet snel kan uitschakelen bij een ernstige bijwerking die hiertoe noodzaakt.

Bij gebrek aan veiligheidsgegevens voor de lange termijn kan men ook extrapoleren van mensen met een genetische deficiëntie van proteïne 40 of trans-

gene muizen. Er dient echter benadrukt dat het hier slechts om een model gaat dat wellicht niet adequaat het bijwerkingenprofiel van p40-inhibitie bij een volwassen psoriasispatiënt reflecteert. P40-deficiënte muizen vertonen een verhoogde gevoeligheid voor fotocarcinogenese en mensen met een genetische deficiëntie voor p40 kenmerken zich door frequentere infecties met intracellulaire bacteriën zoals *Salmonella* en niet-tuberculose mycobacteriën.³⁵ De bezorgdheid voor mycobacteriële infecties blijkt ook uit het advies om geen BCG-vaccinatie toe te dienen vanaf één jaar voor starten tot één jaar na het stoppen met ustekinumab.³⁶ Bij patiënten behandeld met ustekinumab is er één geval beschreven van reversibele posterieure leukoencefalopathie, een zeldzaam neurologisch syndroom die vooral bij immuungecompromitteerde transplantatiepatiënten wordt gezien. Het uit zich met hoofdpijn, stuipen, verwardheid, visusverlies en soms maligne hypertensie.^{35,36} Meestal is het reversibel,³⁵ maar het kan ook fataal verlopen.³⁶ In de ACCEPT-studie stierf een hiv-positieve patiënt behandeld met ustekinumab aan een bacteriële sepsis en werd een mycosis fungoides gediagnosticeerd die *a posteriori* werd geïnterpreteerd als pre-existent.³⁷ Waakzaamheid blijft dus zeker geboden.

Briakinumab is een andere humane antistof gericht tegen p40 die in ontwikkeling is voor psoriasis.⁵ Producent Abbott heeft op 14 januari 2011 echter de aanvraag voor registratie van zijn product (voorlopig) teruggetrokken in zowel Europa als de Verenigde staten nadat regulatoren verdere analyse van de studies en mogelijk aanvullende studies hebben gevraagd.³⁸ Een 52-weeken-fase-3-studie bij 1465 psoriasispatiënten toonde met name zeven majeure cardiovasculaire problemen onder briakinumab maar geen enkele in de placebogroep gedurende de eerste twaalf gerandomiseerde weken van de studie.³⁹ Mocht het om een anti-IL-12/IL-23-klasse-effect gaan, dan is dit vanzelfsprekend ook van belang voor ustekinumab.

LITERATUUR

- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
- Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Q-T, 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.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden DA, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1017.
- Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-11.
- Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Perdok RJ, Valdes J. Efficacy and safety of ABT-874, a monoclonal anti-interleukin 12/23 antibody, for the treatment of chronic plaque psoriasis: 36-week observation/retreatment and 60-week open-label extension phases of a randomized phase II trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:263-74.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
- Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1863-9.
- Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 2009;10:816-24.
- Leonardi C, Menter A, Hamilton T, Caro I, Xing B, Gottlieb AB. Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158:1107-16.
- Nijsten T, Spuls PI, Naldi L, Stern RS. The misperception that clinical trial data reflect long-term drug safety. Lessons learned from efalizumab's withdrawal. *Arch Dermatol* 2009;145:1037-9.
- Seminara NM, Gelfand JM. Assessing long-term drug safety: lessons (re)learned from Raptiva. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:16-9.
- Suntaralingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunneret MD et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018-28.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2011;50:124-31.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-74.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal

- antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. The three year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
17. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
18. Mariette X, Gottenberg J-E, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology* 2011;50:222-9.
19. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolaset N et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;doi:10.1136/ard.2010.137422.
20. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α agents. *JAMA* 2009;301:737-44.
21. Rahier J-F, Yazdanpanah Y, Colombel J-F, Travis S. The European (ECCO) consensus on infection in IBD: what does it change for the clinician? *Gut* 2009;58:1313-5.
22. Hackett CB, Kirby B. Primary varicella-zoster infection in patients on biologic therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2010;163:1122.
23. Schottelius AJG, Moldawer LL, Dinarello CA, Asadullah K, Sterry W, Edwards III CK. Biology of tumor necrosis factor- α – implications for psoriasis. *Exp Dermatol* 2004;13:193-222.
24. Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies. A systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1177-83.
25. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
26. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forde CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor therapies. Does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 2009;60:3180-9.
27. Gambichler T, Tigges C, Dith A, Skrygan M, Scola N, Altmeyer P, et al. Impact of etanercept treatment on ultraviolet B induced inflammation, cell cycle regulation, and DNA damage. *Br J Dermatol* 2011;164:110-5.
28. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-8.
29. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56:1433-9.
30. Gelfand JM. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126:2194-201.
31. Thaçi D, Ortonne JP, Chimenti S, Ghislain PD, Arenberger P, Kragballe K, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010;163:402-11.
32. Fidder HH, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single center cohort study. *Gut* 2009;58:501-8.
33. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor- therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209-15.
34. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:1048-55.
35. Mercuri SR, Naldi L. Potential role of ustekinumab in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Biologics Targets Ther* 2010; 4:119-29.
36. <http://www.stelara.info.com/hcp/moa.html> (op 16-01-2011)
37. Griffiths CE, Strober BE, Kerkhof P van de, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.
38. <http://www.reuters.com/article/idUSN1415033420110114> (op 16-01-2011)
39. http://www.abbott.com/global/url/pressRelease/en_US/Press_Release_0909.htm (op 16-01-2011)

SAMENVATTING

Ernstige bijwerkingen van biologicals bij psoriasis zijn zeldzaam (enkele gevallen/100 patiëntjaren) maar dermatologen hebben desalniettemin een grote kans om hiermee geconfronteerd te worden. Het van de markt halen van efalizumab vanwege enkele dodelijke gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie, als ook de cytokine storm met multiorgaanfalen tijdens een fase 1-studie met een CD28-superagonist, tonen aan dat zeldzame ernstige bijwerkingen steeds onvoorspelbaar blijven met nieuwe behandelingsprincipes. Onder TNF-remmers is er een ietwat verhoogde kans op ernstige infecties. Voor tuberculose, *Legionella*, ernstige herpes zoster en andere opportunistische infecties ziet men bovendien een veelvoudig verhoogd risico met TNF-antistoffen (adalimumab, infliximab) in vergelijking met de oplosbare TNF-receptor etanercept. Voor lymfomen stelt men een soortgelijke differentiatie tussen TNF-antistoffen en etanercept vast. In vergelijking met TNF-remmers is de klinische ervaring met ustekinumab (en andere IL-12/IL-23-inhibitoren) nog uitermate beperkt. Het efalizumabdebacle indachtig heerst hierdoor onzekerheid over de mogelijkheid van zeldzame ernstige neveneffecten op lange termijn, zeker na terugtrekking van de registratieaanvraag voor briakinumab.

TREFWOORDEN

efalizumab – TNF-remmers – ustekinumab

SUMMARY

Serious adverse events associated with the use of biologics for psoriasis are rare (a few cases/100 patient years) but dermatologists are nevertheless likely to encounter such side effects. The market withdrawal of efalizumab due to some lethal cases of progressive multifocal leukoencephalopathy as well as the cytokine storm with multiple organ failure during a phase 1 study with a CD28-superagonist, demonstrate that rare serious adverse events are not predictable with new treatment principles. During treatment with TNF-inhibitors, the incidence of serious infections is somewhat increased. The risk for tuberculosis, *Legionella*, severe herpes zoster and other opportunistic infections is multiplied with TNF-antibodies (adalimumab, infliximab) as compared to the soluble TNF-receptor etanercept. For lymphoma risk, a similar difference between TNF-antibodies and etanercept, can be seen. Compared to TNF-inhibitors, the clinical experience with ustekinumab (and other IL-12/IL-23-inhibitors) is very limited. The efalizumab debacle has created concern about rare but serious long term side effects, especially following the very recent withdrawal of the application of briakinumab.

KEYWORDS

efalizumab – TNF-inhibitors – ustekinumab

Klinisch beeld en behandeling van stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)

J.N. Bouwes Bavinck¹, S.H. Kardaun²

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

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:

J.N. Bouwes Bavinck

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: J.N.Bouwes_Bavinck@lumc.nl

INTRODUCTIE

Stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn relatief zeldzame, levensbedreigende geneesmiddelenreacties die worden gekarakteriseerd door massieve epidermale necrose.¹⁻⁶ SJS en TEN worden gezien als gradaties van hetzelfde ziektebeeld. Men spreekt van SJS bij

maximaal 10%, van SJS-TEN-overlapsyndroom bij 10-30% en van TEN bij 30% en meer blaarvorming en/of loslating van de huid (figuur 1). Bij SJS en TEN is bijna altijd een geneesmiddel het etiologische agens. Geneesmiddelen die sterk geassocieerd zijn met SJS en TEN zijn onder andere antibacteriële sulfonamiden (cotrimoxazol en dergelijke), anti-epileptica (onder andere carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne), oxicam-NSAID's en allopurinol.^{4,6} Volgens een internationale studie bedraagt de man-vrouw-verhouding 0,62.⁵ Terwijl 36% van de patiënten met SJS jonger is dan 40 jaar, is 75% van de patiënten met SJS/TEN-overlap of TEN ouder dan 40 jaar. De gemiddelde leeftijd voor SJS, SJS/TEN-overlap en TEN is 50 jaar.⁵

De diagnose SJS, SJS/TEN en TEN kan meestal worden gesteld op het klinische beeld, bij voorkeur echter bevestigd door histopathologisch en immunofluorescentieonderzoek. SJS en TEN beginnen vaak met prodromen: algemene malaise en griepachtige verschijnselen met koorts, vaak gevolgd door erosieve stomatitis en oogafwijkingen.³ Naast koorts kunnen er ook gewrichtsklachten zijn. Vrij snel hierna ontstaan de huidafwijkingen, bestaande uit erythemateuze en/of purperkleurige maculae, die meestal beginnen in het gelaat, de nek en op het bovenste gedeelte van de romp en zich vervolgens uitbreiden naar proximaal, inclusief extremiteiten. De huidafwijkingen zijn vaak prominent aanwezig op de romp. Er zijn regelmatig atypische schietschijf- of irisafwijkingen zichtbaar (zie tabel 1). Het fenomeen dat bij druk op de blaar deze zijdelings verplaatst kan worden doordat deze van de dermis loslaat, treedt vaak op. Dit wordt wel het teken van Nikolsky genoemd. Vervolgens treden uitgebreide blaarvorming en loslating van de huid en slijmvliesen op. De blaren zijn slap en kunnen confluëren, leidend tot grote velden met loslating op een erythemateus deel van de huid. Betrokkenheid van slijmvliesen van luchtwegen en van het maag-darmkanaal is prognostisch ongunstig.



Figuur 1. Erythemateuze en purperkleurige maculae met uitgebreide loslating van de huid bij een patiënte met toxische epidermale necrolyse (TEN).

Klinische entiteit	EEM majus	SJS	SJS/TEN-overlap	TEN
Primaire laesies	Verheven typische of atypische irislaesies	Slecht gedefinieerde (purpurele) maculae vlakke atypische irislaesies, purpura	Slecht gedefinieerde maculae, vlakke atypische irislaesies	Slecht gedefinieerde maculae, vlakke atypische irislaesies
Distributie	Voornamelijk acraal	Geïsoleerde laesies, deels confluerend in het gelaat en op de romp +	Geïsoleerde laesies, confluerend in het gelaat en op de romp ++	Geïsoleerde laesies, confluerend in het gelaat en op de romp +++
Mucosae	Aangedaan	Aangedaan	Aangedaan	Aangedaan
Systemische symptomen	Minimaal/afwezig	Gewoonlijk	Altijd	Altijd
Aangedaan lichaamsoppervlak	< 10%	< 10%	10-30%	≥ 30%

Tabel 1. Onderscheid tussen erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en SJS/TEN-overlapsyndroom. + licht; ++ matig; +++ ernstig aangedaan.

CLASSIFICATIE VAN SJS EN TEN

SJS, SJS/TEN-overlap en TEN vormen een spectrum van hetzelfde ziektebeeld. Deze artificiële indeling is gebaseerd op drie klinische criteria: het patroon van individuele huidlaesies, hun distributie en de maximale omvang van de huidloslating. Bij SJS komen wijdverbreid atypische schietschijflaesies en/of purperkleurige maculae, wijdverbreide kleine blaren en loslating van de huid, voornamelijk op de borst, met loslating van < 10% van het huidoppervlak voor (zie tabel 1). De schietschijflaesies wijken af van die bij erythema multiforme: de bleke zone ontbreekt doorgaans en in tegenstelling tot bij erythema multiforme zijn ze karakteristiek vlak. Hoewel er enige overlap is, kan SJS klinisch meestal onderscheiden worden van TEN; bovendien gaat SJS regelmatig over in TEN en beide beelden kunnen door hetzelfde geneesmiddel worden veroorzaakt. SJS/TEN-overlap wordt gekenmerkt door loslating van 10-30% van het huidoppervlak, atypische schietschijflaesies en/of wijdverbreide maculae, terwijl bij TEN de loslating > 30% is, in aanwezigheid van atypische schietschijflaesies en/of maculae (zie tabel 1).

CAUSALITEIT

In 1995 werd in een eerste casecontrolstudie het risico voor SJS en TEN gerelateerd aan medicatie nage-

gaan.⁶ Hoewel bij meer dan honderd verschillende medicijnen deze reacties zijn gemeld, werden relatief hoge risico's gezien voor antimicrobiële sulfonamiden (vooral cotrimoxazol), carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, NSAID's van het oxicamtype, allopurinol, chloormezanon, aminopenicillines, cefalosporines, quinolonen, en cyclineantibiotica.⁶ Van meer recent geïntroduceerde geneesmiddelen zijn nevirapine en lamotrigine sterk geassocieerd met SJS en TEN.⁵ Identificatie van het oorzakelijke medicament kan lastig zijn bij polyfarmacie, maar meestal blijkt dit in de maand voorafgaande aan de reactie (meestal 1-3 weken) gestart te zijn. Voor anti-epileptica kan deze periode langer zijn (2-8 weken).

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Het is belangrijk om SJS en TEN te onderscheiden van erythema exsudativum multiforme majus (EEMM, figuur 2), gegeneraliseerde bulleuze *fixed drug eruption* (GBFDE, figuur 3), acute gegeneraliseerde erythemateuze pustulose (AGEP, figuur 4) en bij jonge kinderen dient met name stafylokokken-*scalded-skin*-syndroom (SSSS) in de differentiële diagnose te worden overwogen. Daarnaast dienen ook bulleuze auto-immuundermatosen, zoals (paraneoplastische), pemfigus, pemfigoïd, lineaire IgA-dermatose en lupus erythematoses en tweedegraads brandwonden en dergelijke te worden overwogen. Overgangen van SJS en



Figuur 2. Typische schietschijflaesies bij een patiënt met erythema exsudativum multiforme majus (EEMM).



Figuur 3. Patiënte met gegeneraliseerde bulleuze fixed drug eruptie (GBFDE).



Figuur 4. Karakteristieke pustels en post-pustulaire desquamatie bij een patiënt met acute gegeneraliseerde erythemateuze pustulose (AGEP).

TEN naar AGEP en DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) zijn weliswaar beschreven, maar zijn waarschijnlijk veel zeldzamer dan soms wordt aangenomen.^{1,3,7} Overgangen van AGEP en SJS en TEN berusten waarschijnlijk doorgaans op het conflueren van pustels bij AGEP, wat leidt tot een positief nikolskyteken en (superficiële) blaarvorming, waarbij een beeld ontstaat dat gelijkenis kan tonen met TEN. Differentiatie kan hierbij gemaakt worden op basis van histopathologisch onderzoek.⁸ SJS en TEN kunnen gepaard gaan met systemische betrokkenheid, vooral van de lever, waardoor overlap met DRESS gesuggereerd wordt. Dit blijkt echter voornamelijk te berusten op de wijze van hanteren van de criteria voor DRESS respectievelijk SJS/TEN.¹⁷

DIAGNOSTIEK

Behalve het klinisch beeld en de anamnese zijn huidbiopten voor histologie en immunofluorescentie belangrijk voor de differentiële diagnose. In het biopt wordt meestal necrose van de gehele epidermis gezien. SSSS is op basis van de histologie meestal snel te onderscheiden van SJS of TEN, omdat vooral de oppervlakkige epidermis is aangedaan met splijting in het stratum granulosum, terwijl de diepere epidermis wordt gespaard. Een positieve immunofluorescentie zet ons op het spoor van één van de bulleuze auto-immuundermatosen.

PATHOGENESE

Ondanks de vooruitgang die de laatste jaren is geboekt, is de pathogenese van SJS en TEN nog grotendeels onbekend. Verschillende mechanismen zijn voorgesteld om de massieve geprogrammeerde dood (apoptose) van keratinocyten bij SJS en TEN te verklaren.⁹ Een veranderd geneesmiddelenmetabolisme en binding van reactieve haptene aan epidermale cellen leidend tot cytotoxiciteit wordt als een van de mogelijkheden gezien. Daarnaast kunnen immunologisch gemedieerde mechanismen optreden, waarbij cytotoxische T-lymfocyten en mononucleaire cellen apoptose induceren in keratinocyten die op hun oppervlakte antigenen tot expressie brengen welke door het veroorzakende geneesmiddel zijn geïnduceerd. De associatie van bepaalde HLA-antigenen met

een verhoogd risico op SJS en TEN bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen vormt hiervoor ook een aanwijzing.¹⁰⁻¹⁴ Het is ook mogelijk dat het gewraakte geneesmiddel tot activering van het 'zelfmoordantigeen' Fas (CD95) op de aangedane keratinocyten leidt door interactie van dit antigeen met zijn ligand (FasL, CD95L). Ook perforine en granzyme worden als belangrijke mediator van geneesmiddelspecifieke cytotoxische T-lymfocyten genoemd.^{15,16} Recent onderzoek pleit tegen een cruciale rol van Fas/FasL of perforine en granzyme, aangezien beide paden niet specifiek lijken voor SJS en TEN.¹⁷ Recent is nog een ander mogelijk mechanisme beschreven, namelijk dat cytotoxische T-cellen worden aangezet tot de productie van granulysine, een krachtig pro-inflammatoir cytolytisch eiwit dat apoptose kan induceren, waardoor keratinocyten te gronde gaan.¹⁸ Gezien de zeldzaamheid van SJS en TEN is internationaal onderzoek van groot belang. Een eerste aanzet om deze ziektebeelden systematischer te onderzoeken, werd gevormd door de European group to study severe cutaneous adverse reactions (EUROSCAR), die werd geïnitieerd door Franse en Duitse onderzoekers en waaraan later ook Italiaanse, Israëlische, Oostenrijkse, Spaanse en Nederlandse onderzoekers deelnemen, en de hieruit voortvloeiende zogenaamde RegiSCAR-groep, inmiddels uitgebreid met Engeland, Taiwan en Zuid-Afrika. Hierbij worden deze patiënten centraal geanonimiseerd geregistreerd, terwijl voor verder onderzoek DNA, serum en lymfocyten worden opgeslagen.

BELEID EN BEHANDELING

Patiënten met SJS en TEN worden doorgaans opgenomen voor observatie en eventuele therapie. Bij SJS en TEN dient men in eerste instantie natuurlijk het gebruik van een eventueel veroorzakend agens onmiddellijk te stoppen. Het prompt staken van middel(en) die verdacht worden verantwoordelijk te zijn, blijkt de mortaliteit te verlagen.¹⁹ Bij twijfel over het oorzakelijke middel dienen bij voorkeur alle medicamenten, en vooral zij die in de laatste maand gestart werden, gestaakt te worden. Bij SJS/TEN gaat de barrièrefunctie van de huid verloren door necrose van de gehele epidermis. De hierdoor ontstane verstoring van de vocht-, eiwit- en elektrolytenbalans kan leiden tot hypovolemische shock. Dit, en lokale en systemische infectie met dreigende sepsis, leidt vaak tot multiorgaanfalen, wat de meest belangrijke doodsoorzaak is. Het belangrijkste doel is daarom zo spoedig mogelijk de barrièrefunctie van huid en mucosae te herstellen en in de tussentijd de effecten van dit barrièreverlies te minimaliseren. Behandeling van SJS/TEN is specialistisch en vereist een specifieke expertise en behandelomgeving. Belangrijke behandelcentra zijn de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen en de brandwondencentra in Beverwijk, Rotterdam en Groningen. Om de patiënt tegen infecties te beschermen, dient deze omgekeerd geïsoleerd verpleegd te worden. Er treedt veel warmte en vocht-

verlies op via de huid, waardoor de patiënt bij voorkeur wordt behandeld op een *air-fluidized* bed in een warme ruimte met, op aseptische gronden, een *laminar down flow stream*, waarvan de vochtigheidsgraad en temperatuur goed beheerst kunnen worden. De vochtbalans dient nauwkeurig te worden bijgehouden, gekoppeld aan tijdige aanvulling van vocht en elektrolyten en voedingssuppletie. Uitgebreide wondverzorging omvat emollientia, lokale antibiotica en niet-klevende verbanden zoals hydrocolloïd dressings. Antibiotica, pijnstilling en sedativa worden op geleide verstrekt. Bij voorkeur wordt vroegtijdig een oogarts met ervaring met SJS/TEN bij de behandeling betrokken vanwege de veel voorkomende ernstige, vaak aanhoudende oogproblemen.

Behalve intensieve ondersteunende zorg bestaat er geen algemeen geaccepteerde specifieke therapie. Dit berust mede op het feit dat nagenoeg geen gecontroleerde klinische trials zijn uitgevoerd als gevolg van de zeldzaamheid en ernst van deze ziektebeelden.^{20,21}

Er worden wel verschillende therapeutische mogelijkheden beschreven, waaronder behandeling met corticosteroiden in hoge dosering, bijvoorbeeld in de vorm van pulstherapie met dexamethason 1,5 mg per kg per dag gedurende drie achtereenvolgende dagen.^{22,23} Historisch werden corticosteroiden gegeven, maar na enkele artikelen in de jaren tachtig van de vorige eeuw werd deze behandeling toenemend als schadelijk beschouwd, mogelijk omdat corticosteroiden in lagere doseringen waarschijnlijk niet therapeutisch effectief zijn en slechts de kans op infecties vergroten. Een kortdurende gift in hoge dosis, in een vroeg stadium gegeven, heeft mogelijk wel een gunstige balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen, aangezien de cascade die tot apoptose leidt, waarschijnlijk immuungemedieerd is.²² De gedachte dat behandeling met corticosteroiden niet schadelijk is, wint derhalve terrein; en hoewel niet conclusief, suggereren ervaringen binnen EuroSCAR een positief effect van corticosteroiden.²⁴

De veronderstelde werking van immuunglobulinen (IVIG) berust op de eigenschap dat deze de activatie van de doodreceptor door Fas-remmende antilichamen remt; gerapporteerde klinische resultaten zijn echter tot op heden tegenstrijdig.^{20,25,26} Recent werden gunstige uitkomsten gepubliceerd van een open trial van de behandeling met ciclosporine.²⁷ Ook andere opties waaronder plasmaferese en cyclofosfamide zijn als therapie gesuggereerd.^{28,29} Van het merendeel van deze behandelingen zijn echter wisselende resultaten gepubliceerd en door de lage incidentie van SJS en TEN ontbreken helaas goede gerandomiseerde trials.

BELOOP

Volledige genezing, vooral bij TEN, kan 3-6 weken duren. Met name slijmvlieszen kennen een lange herstelperiode; laesies op de glans penis bijvoorbeeld kunnen zelfs tot twee maanden persisteren. De sterfte door SJS en TEN is mede afhankelijk van het percentage losgelaten huid en varieert van 5 tot meer dan 50%. De belangrijkste doodsoorzaken zijn acuut multiorgaanfalen, vooral cardiovasculair, en sepsis,

met name door *Staphylococcus aureus* of *Pseudomonas aeruginosa*. De SCORTEN is een voor SJS en TEN gevalideerde specifieke *severity of illness*-score, een prognostische klinische score die zeven onafhankelijke risicofactoren omvat: leeftijd, recente maligniteit, uitgebreidheid van de loslating van de huid, tachycardie, verhoogd plasma-ureum, hyperglykemie en lage bicarbonaatwaarden.³⁰⁻³² De voorspelde mortaliteit is progressief afhankelijk van het aantal aanwezige factoren. Recent is een vereenvoudigde score voorgesteld.³³ Late complicaties van SJS en TEN komen voort uit het verlittekenen van huid en slijmvlieszen.³⁴ Eventuele gevolgen zijn vaginale, urethrale en anale stricturen, nagelverlies, verlittekening en pigmentafwijkingen (met name hypopigmentaties). Berucht zijn de oogcomplicaties, waaronder blindheid, maar ook andere complicaties komen veel frequenter voor en houden vaak langer aan dan aanvankelijk aangenomen werd.

LITERATUUR

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
2. Rabelink NM, Brakman M, Maartense E, Bril H, Bakker-Wensveen CA, Bavinck JN. Erythema multiforme versus Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse; belangrijk diagnostisch onderscheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2089-94.
3. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:561-72.
4. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25-32.
5. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
6. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
7. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
8. Castellanos-Nuijts ML, Kardaun SH. "TEN-like" acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) due to diltiazem. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2512-4.
9. Nickoloff BJ. Saving the skin from drug-induced detachment. *Nat Med* 2008;14:1311-3.
10. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99-107.
11. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:317-23.
12. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801

- allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4134-9.
13. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
 14. Hung SI, Chung WH, Liu ZS, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2010;11:349-56.
 15. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002;118:728-33.
 16. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209-15.
 17. Stur K, Karlhofer FM, Stingl G. Soluble FAS ligand: a discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthemas. *J Invest Dermatol* 2007;127:802-7.
 18. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343-50.
 19. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
 20. Brown KM, Silver GM, Halasz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004;25:81-8.
 21. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586-9.
 22. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
 23. Meer JB van der, Schuttelaar ML, Toth GG, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:654-6.
 24. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33-40.
 25. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003;139:33-6.
 26. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
 27. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010.
 28. Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997;36:218-21.
 29. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiological aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:778-86.
 30. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
 31. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-6.
 32. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res* 2008;29:141-6.
 33. Sekula P, Liss Y, Davidovici B, et al. Evaluation of SCORTEN on a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis included in the RegiSCAR-study. *J Burn Care Res* 2011;32:237-45.
 34. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145:157-62.

SAMENVATTING

Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse zijn ernstige geneesmiddelenreacties met een lage incidentie maar met een hoge mortaliteit. Het is zeer belangrijk zo snel mogelijk de barrièrefunctie van de huid en mucosa en tegelijkertijd het water- en elektrolytenverlies te herstellen. Behalve het staken van het oorzakelijke geneesmiddel en ondersteunende behandeling zijn er nog geen geaccepteerde richtlijnen voor de behandeling van deze ziektes. Corticosteroïden, immuunglobulinen en ciclosporine zijn als behandeling voorgesteld.

TREFWOORDEN

toxische epidermale necrolyse – stevens-johnsonsyndroom – behandeling

SUMMARY

Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis are severe episodic idiosyncratic adverse drug reactions with low incidence but high mortality. Restoring the barrier function of skin and mucosae as quickly as possible and preventing further barrier loss is of eminent importance. Apart from direct withdrawal of the initiating agent and supportive care, evidence for specific treatments are lacking. Several specific treatment modalities such as corticosteroids, immunoglobulin and cyclosporin have been proposed.

KEYWORDS

toxic epidermal necrolysis – Stevens-Johnson syndrome – treatment

Levensbedreigende voedselallergieën

E.A. Hamminga¹, A.C. Knulst², R. van Doorn³, E.J. van Zuuren³

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

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

E.A. Hamminga

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: e.a.hamminga@lumc.nl

Allergische reacties op voeding komen frequent voor. Symptomen kunnen variëren van gelokaliseerde klachten van jeuk, zwelling (vaak in de mond) of urticaria tot levensbedreigende anafylaxie. Reacties treden over het algemeen op binnen 20 minuten tot maximaal twee uur na consumptie van het allergeen.¹ De prevalentie van IgE-gemedieerde voedselallergieën bij kinderen is ongeveer 2-3%. Tot wel 25% van de volwassenen rapporteert symptomen die mogelijk gerelateerd zijn aan een voedingsmiddel, maar de prevalentie van IgE-gemedieerde voedselallergie is feitelijk slechts ongeveer 1-2%.^{2,3} Op de kinderleeftijd worden met name allergieën voor koemelk, ei, pinda en noten gezien. Deze allergieën uiteten zich meestal op de leeftijd tussen 6 maanden en 2 jaar. Allergieën voor koemelk en kippen-ei, welke het meest frequent voorkomen bij jonge kinderen, zijn zelden levensbedreigend en worden op volwassen leeftijd weinig meer gezien. Ongeveer 85% van de kinderen is op de leeftijd van 5 tot 7 jaar tolerant geworden voor kippen-ei en/of koemelk. Allergieën voor noten, pinda en vis zijn echter vaak persisterend. Slechts 10-20% van de kinderen lijkt uiteindelijk toch over een pinda- en/of notenallergie heen te groeien.¹

Bij volwassenen worden vooral allergieën voor roosfruit, noten, pinda, en groenten gezien.¹ Allergieën voor roosfruit (onder andere appel, peer, nectarine, perzik) en noten komen het meest frequent voor en geven zelden systemische reacties.

Voedselallergieën zijn de belangrijkste oorzaak

van anafylaxie in Europa en de Verenigde Staten.⁴ Exacte cijfers over de incidentie van levensbedreigende voedselallergieën in Nederland zijn niet bekend.² In de Verenigde Staten worden per jaar ongeveer 50.000 anafylactische reacties op voeding gezien, die bij 200 mensen fataal verlopen.⁵ Levensbedreigende reacties worden vooral gezien bij allergieën voor pinda, noten, vis, schelp- en schaaldieren, sesamzaadjes en bij *food-dependent exercise-induced anaphylaxis* (FDEIA).^{1,4,5} Patiënten die ook bekend zijn met ernstig astma hebben een verhoogd risico op een ernstig verlopende reactie.⁶ De meeste ernstige reacties worden door een pinda-allergie veroorzaakt; deze allergie leidt tot honderd sterfgevallen per jaar in de Verenigde Staten.⁵ FDEIA is een specifieke vorm van een potentieel levensbedreigende voedselallergie die uitsluitend optreedt in combinatie met inspanning.

Wij zullen ons in dit overzichtsartikel richten op een aantal nieuwe ontwikkelingen en nieuwe diagnostische testen ten aanzien van enkele voedselallergieën.

PINDA-ALLERGIE

Pinda-allergieën komen voor bij ongeveer 0,5-1% van de kinderen en bij 0,2-0,6% van de volwassenen.⁵ De prevalentie lijkt de afgelopen jaren toe te nemen, met name onder jonge kinderen.⁷ Er zijn momenteel tien afzonderlijke pinda-allergenen bekend, aangeduid als Ara h 1 tot en met Ara h 11, waarbij Ara h 3 hetzelfde allergeen blijkt te zijn als Ara h 4.⁵ Deze verschillende pinda-allergenen lijken een verschillende klinische relevantie te hebben. Zo is bekend dat reacties op Ara h 2 en het gerelateerde allergeen Ara h 6 ernstiger kunnen verlopen dan bijvoorbeeld bij sensibilisatie voor Ara h 1 en Ara h 3 het geval is. In het mediterrane gebied lijkt sensibilisatie voor Ara h 9 weer belangrijker te zijn.⁵

In een Engelse follow-upgeboortecohortstudie onder 933 8-jarige kinderen vertoonde 10% een positieve reactie bij een klassieke IgE-bepaling (*skin-prick tests* en/of IgE-antistoffen) voor pinda. Bij orale provocatietesten bleek echter maar 25% van deze groep (2% van de gehele groep) klinisch allergisch te zijn. Alleen deze kinderen met een klinisch evidente allergie bleken IgE-antistoffen tegen Ara h 2 te hebben, in tegenstelling tot de gesensibiliseerde groep

zonder allergische symptomen.⁷ In deze studie bleken IgE-antistoffen tegen Ara h 2 een specifieke marker te zijn voor het aantonen van een klinisch relevante pinda-allergie.⁸

Met de nieuwe generatie testen is het mogelijk de immuunrespons op afzonderlijke pinda-allergeen-componenten te bepalen (Ara h 1, 2, 3, 8 en 9). In 75% van de laboratoria in Nederland en België is het nu mogelijk IgE-antistoffen tegen deze allergenen te bepalen. Alhoewel Nicolaou⁸ aangeeft dat positieve antistoffen tegen Ara h 2 een belangrijke voorspeller zijn voor een klinisch relevante pinda-allergie, is er nog nader onderzoek gaande ten aanzien van de plaats van deze diagnostische marker in de dagelijkse praktijk. Immers Ara h2 is een goede voorspeller van klinische reactiviteit (aan- of afwezigheid van pinda-allergie), maar zegt niets over de ernst ervan. Bovendien zijn de data verkregen in retrospectieve studies en moet worden afgewacht wat de voorspellende waarde is in prospectieve studies. Ook is het al duidelijk dat er regionale verschillen zijn ten aanzien van de allergenen die klinisch relevant zijn. Bij positieve antistoffen tegen pinda, met negatieve antistoffen tegen Ara h 2, is er zeer waarschijnlijk sprake van een kruisreactie bij een pollenallergie (onder andere profiline, Bet v 1) of kruisreagerende glycaanstructuren van glycoproteïnen (CCD's). Een kruisreactie met Bet v 1 kan leiden tot een klinische relevante pinda-allergie. Reactiviteit tegen profiline en CCD is waarschijnlijk in het geval van pinda niet relevant. In deze gevallen kan een herinductie van pinda (eventueel in een klinische setting) worden overwogen. De gouden standaard voor het aantonen van een pinda-allergie blijft vooralsnog een dubbelblinde placebocontroleerde voedselprovocatietest (DBPCFC). Hiermee krijgt men ook het beste inzicht in de ernst van de allergie.

FRUITALLERGIEËN

In Noord-Europa kennen we vooral de pollenge-relateerde fruitallergieën (paraberksyndroom), waarbij meestal milde reacties worden gezien in de vorm van *oral allergy*-symptomen op roosfruit, zoals appel en peer. In Zuid-Europa en het mediterrane gebied komen echter ook systemische reacties op fruit voor.^{9,10} De afgelopen jaren zijn er nieuwe technieken in ontwikkeling voor de diagnostiek van fruitallergieën. Kennis van specifieke sensibilisatie van individuele patiënten heeft consequenties voor de inschatting van de potentiële risico's en dieetadviezen.

In een Europese studie onder bijna 400 patiënten met een appelallergie bleek Mal d 1 het dominante allergeen in Nederland, hetgeen geassocieerd is met berkenpollenallergie en sensibilisatie voor Bet v 1. In Spanje werd bij 35% van de patiënten met een appelallergie een systemische reactie gezien en was de allergie gerelateerd aan perzikallergie met sensibilisatie voor het perzik-lipid transfer protein, Pru p 3, waarvan het equivalent in appel Mal d 3 heet.¹¹ Pru p 3/Mal d 3 is een *non specific lipid transfer protein* (nsLTP), welke zich met name in de schil van het

fruit bevindt, hittestabiel is en ook resistent voor de proteolytische werking van de spijsvertering. Op deze manier kan het allergeen intact blijven en het gastro-intestinale immuunsysteem bereiken, waardoor de allergische reactie kan optreden.⁹ Bij patiënten met een systemische reactie op roosfruit in de voorgeschiedenis dienen alle producten waarin het desbetreffende fruit is verwerkt, vermeden te worden en dienen zij een adrenaline-auto-injector te krijgen. De verwachting is dat Mal d 1- en Mal d 3-CAP-bepalingen in het komend jaar mogelijk zullen worden (mondelinge communicatie met de heer M. Rijnen)

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA)

Ongeveer 5 tot 15% van de anafylactische reacties zijn geassocieerd met inspanning.¹¹ *Food-dependent exercise induced-anaphylaxis* (FDEIA) is een anafylactische reactie die optreedt na consumptie van voedingsmiddelen die het verantwoordelijk allergeen bevatten uitsluitend in combinatie met inspanning. De mate van inspanning waarbij de reactie kan optreden, verschilt sterk per persoon.¹³ Kenmerkend voor deze reactie is dat patiënten inspanning en het betreffende voedselallergeen onafhankelijk van elkaar wel kunnen verdragen. De meeste reacties worden gezien op tarwe, waarbij patiënten reageren op een specifieke component van de tarwe, namelijk het omega-5-gliadine. Daarnaast zijn anafylactische reacties tijdens inspanning beschreven op onder andere garnalen, vis, tomaten en fruit. Bij verdenking op een FDEIA op tarwe kan men IgE-antistoffen laten bepalen tegen tarwe (bij 50-70% van de patiënten positief) en tegen omega-5-gliadine (bij 90% van de patiënten positief) en zo de diagnose onderbouwen.^{13,14} De exacte pathofysiologie van FDEIA is nog niet bekend. Er wordt onder meer verondersteld dat de opname van de hoeveelheid allergeen tijdens inspanning wordt verhoogd. Daarnaast kan de opname ook worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van aspirine, NSAID's, alcohol en maagzuurremmers. Tijdens inspanning vindt er een redistributie van de bloedstroom plaats van het gastro-intestinale stelsel naar hart, longen, spieren en de huid. De hypothese is dat er verschillende typen mestcellen bestaan, te weten mucosale mestcellen, gelokaliseerd in het darmepitheel en bindweefsel-mestcellen, vooral gelokaliseerd in de huid. Deze mestcellen zouden verschillen in de mate waarin ze histamine vrijmaken en arachidonzuur omzetten in leukotriënen C4 en B4. In rust worden de geabsorbeerde voedselallergenen getolereerd door de darm-specifieke mucosale mestcellen en treedt er geen reactie op. Bij inspanning en redistributie van de bloedstroom komen de voedselallergenen in contact met fenotypisch verschillende mestcellen in de huid en zo kan een anafylactische reactie ontstaan.¹² Patiënten met een FDEIA dienen het verantwoordelijk allergeen drie uur voor inspanning tot één uur erna te mijden.¹³ Daarnaast krijgen zij een adrenaline-auto-injector en worden verwezen naar een diëtiste voor adviezen over welke voeding vermeden moet worden en welke voeding als alternatief gecon-

sumeerd kan worden vóór inspanning. Aangezien alcohol, NSAID's, aspirine en maagzuurremmers de reactie kunnen verergeren, dient men die eveneens te mijden bij inspanning.

Concluderend kan men stellen dat voedselallergie de belangrijkste oorzaak van anafylaxie in Europa en de Verenigde Staten is en dat herkenning van de potentieel levensbedreigende voedselallergenen van belang is voor de dagelijkse praktijk. Een aantal nieuwe inzichten en nieuwe mogelijkheden voor testen ten aanzien van enkele van deze voedselallergieën zijn uiteengezet. Mogelijk wordt het in de toekomst eenvoudiger om klinisch relevante allergieën aan te tonen dan wel uit te sluiten met behulp van testen gebaseerd op detectie van IgE-antistoffen gericht tegen specifieke voedingsallergenen. Verder onderzoek naar toepassing hiervan in de klinische praktijk is echter noodzakelijk.

LITERATUUR

1. Lack G. Clinical practice: Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60.
2. Gezondheidsraad. Voedselallergie. Publicatienummer 2007/07. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007.
3. Rona RJ, Keil TK, Summers C, et al. The prevalence of food allergy; a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;120:638-46.
4. Burks AW. Peanut allergy. *Lancet* 2008;371:1538-46.
5. Finkelman FD. Peanut allergy and anaphylaxis. *Curr Opin Immunol* 2010;22:783-8.
6. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to Foods, drugs, and insects in 2010. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Dec 28. [Epub ahead of print]
7. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godboldt JH, et al. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1322-6.
8. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:191-7.
9. Zuidmeer L, van Ree R. Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:269-73.
10. Katelaris CH. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:246-51.
11. Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe; how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-8.
12. Robson-Ansley P, Du Toit G. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:312-7.
13. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food dependent exercise-induced anaphylaxis. *J of Dermatol Sci* 2007;47:109-17.
14. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Food dependent exercise-induced anaphylaxis; clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.

SAMENVATTING

Voedselallergie is de belangrijkste oorzaak van anafylaxie in Europa. In dit artikel wordt ingegaan op enkele van de belangrijkste allergenen, die een levensbedreigende reactie kunnen veroorzaken. Daarnaast bespreken wij nieuwe inzichten en nieuwe mogelijkheden voor testen ten aanzien van enkele voedselallergieën, waardoor het in de toekomst wellicht makkelijker wordt om klinisch relevante allergieën aan te tonen dan wel uit te sluiten.

TREFWOORDEN

voedselallergie – voedselafhankelijke inspanningsgebonden anafylaxie – Ara h 2

SUMMARY

Food allergy is the leading cause of anaphylaxis in Europe. We describe some of the most important allergens which can cause life-threatening symptoms. In recent years new insights and new possibilities for testing have been developed in the field of severe food allergies, which may facilitate diagnosis of clinically relevant allergies in the future.

KEYWORDS

food allergy – food-dependent exercise-induced anaphylaxis – Ara h 2

Necrotiserende fasciitis

J.I. van der Rhee¹, R. van Doorn²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

J.I. van der Rhee

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2333 ZA Leiden

E-mail: j.i.van_der_rhee@lumc.nl

Volgens sommigen zou Hippocrates al rond 500 v.Chr. het ziektebeeld hebben beschreven waaraan de in 1951 geïntroduceerde term necrotiserende fasciitis refereert.^{1,2} Necrotiserende fasciitis (NF) behoort tot de groep van necrotiserende wekedeleninfecties (*necrotizing soft-tissue infections*, NSTI), waarmee een groep aandoeningen wordt aangeduid die gekenmerkt worden door infectie van het wekedelencompartiment (de dermis, subcutis, fascia en spieren) gepaard gaande met necrose. Pathogenese, klinisch beeld en behandelstrategie van deze aandoeningen vertonen grote overeenkomsten en om deze reden wordt er in de literatuur voor gepleit de overkoepelende term NSTI te gebruiken.^{3,4}

NF is een relatief zeldzame aandoening; in de Verenigde Staten wordt een incidentie van ongeveer 0,04 per 1000 persoonsjaren gevonden.⁵ De dermatoloog zal tijdens zijn loopbaan waarschijnlijk met enkele casus worden geconfronteerd. Omdat necrotiserende fasciitis en andere NSTI met aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit gepaard kunnen gaan en de prognose sterk afhankelijk is van de snelheid waarmee tot interventie wordt overgegaan, is vroegtijdige herkenning van groot belang. Met dit artikel beogen wij vooraleerst de bekendheid met de vroege klinische kenmerken te vergroten.

ETIOLOGIE EN RISICOFACTOREN

Necrotiserende fasciitis is een infectie die primair gekenmerkt wordt door invasie en verspreiding van bacteriën op het niveau van de subcutis en fascia. Hierbij worden endo- en exotoxinen geproduceerd die leiden tot weefselischemie, necrose en systemische symptomen.^{7,8} Vaak is het mogelijk een luxerende factor of porte d'entrée aan te wijzen, zoals een voorafgaand trauma of een chirurgische

ingreep, maar bij meer dan 20% van de gevallen is er geen aanwijsbare uitlokkende factor.^{4,6}

Er wordt onderscheid gemaakt tussen polymicrobiële infecties met aerobe en anaerobe bacteriën (circa 55-75%) en monomicrobiële infecties.⁷ Streptokokken zijn de meest gekweekte verwekker.^{6,9} Het ernstige verloop van NF lijkt deels verklaard te kunnen worden door de aanwezigheid van zeer virulente bacteriestammen. Zo blijken fulminant verlopende necrotiserende infecties die gepaard gaan met *toxic shock*-syndroom meestal veroorzaakt te worden door groep A- β -hemolytische streptokokken met specifieke proteïne M-serotypes (1 en 3) die talloze virulentieverhogende factoren tot expressie brengen.^{6,8} Mannen lijken vaker aangedaan te zijn dan vrouwen. Patiënten met diabetes mellitus, perifeer vaatlijden, chronisch nierfalen, intraveneus drugsgebruik en hoge leeftijd zijn gepredisposeerd tot het ontwikkelen van NF, maar ook jonge gezonde personen kunnen worden aangedaan.

KLINIEK

Het diagnosticeren van NF is zeker in de vroege fase niet eenvoudig. Het klinisch beeld is in deze fase vaak niet te onderscheiden van dat van cellulitis of een abces.⁹ Op de voorgrond staan erytheem, zwelling en pijn van het aangedane gebied. Ieder gedeelte van het lichaam kan aangedaan zijn, maar de extremiteiten, het perineum en de romp zijn het meest frequent betrokken. Van belang voor het tijdig stellen van de diagnose is een hoge *index of suspicion*; men dient altijd beducht te zijn op een necrotiserende infectie. Disproportionele pijn of ernstige systemische verschijnselen bij geringe huidafwijkingen kunnen een eerste teken zijn. Met de progressie van de infectie komen meer typische symptomen van NF aan het licht, waaronder een gespannen oedemateuze zwelling of pijn tot buiten de grenzen van de erythemateuze huid, roodpaarse tot grijsblauwe verkleuringen, ecchymosen en hemorragische bullae, crepitaties bij palpatie wijzend op subcutaan gas, anesthesie als gevolg van uitgebreide destructie van cutane zenuwen en satellieten met necrose. Deze lokale symptomen kunnen gepaard gaan met systemische klachten als koorts, tachycardie, hypotensie en shock. Van belang is dat deze tekenen, alhoewel vrij specifiek voor NF en andere NSTI, aanvankelijk maar bij een klein deel van de patiënten aanwezig zijn.⁹⁻¹¹ De progressie van symptomen kan relatief snel zijn, binnen enkele uren, vooral als groep

A-streptokokken of clostridiumspecies betrokken zijn, maar zich ook over dagen uitspannen.⁴

AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

De gouden standaard voor het diagnosticeren van NF is chirurgische exploratie door middel van incisie, waarbij grijsig necrotisch weefsel, gebrek aan weerstand tegen stompe dissectie, bloedeloosheid, en onwelriekend *dish water*-pus gezien kunnen worden.⁷⁻¹¹ Tijdens exploratie worden kweken voor aerobe en anaerobe micro-organismen en een diep incisiebiopt voor PA afgenomen. Bij tekenen van sepsis worden bloedkweken afgenomen. Gebruikelijke bevindingen bij bloedonderzoek zijn: een verhoogd CRP en glucose, leukocytose, acidose, veranderde coagulatioestand, hypoalbuminemie en nierfunctiestoornissen. Subcutaan gas op een röntgenfoto is pathognomonisch voor NSTI, maar vaak afwezig. CT- en MRI-scans kunnen behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose en het bepalen van de uitgebreidheid van de infectie. Echografie kan helpen bij de differentiatie met oppervlakkige abcessen, maar wordt vanwege de geringe sensitiviteit en specificiteit over het algemeen ontraden.⁷ In het algemeen heeft aanvullend beeldvormend onderzoek in bepaalde situaties aanvullende waarde, maar men dient beducht te zijn voor onnodig uitstel van behandeling.⁶ De keuze voor de meest aangewezen modaliteit is afhankelijk van de specifieke situatie.

THERAPIE EN PROGNOSE

Circa één op de vier patiënten met NF overlijdt aan de gevolgen.¹² De belangrijkste determinant voor mortaliteit is de tijd tot chirurgische interventie. In een studie werd gevonden dat bij uitstel van débridement met meer dan 24 uur het risico op overlijden ruim negen keer zo groot is.⁹ Een succesvolle behandeling staat of valt met een voldoende ruim uitgevoerd chirurgisch débridement tot in het omringende, goed doorbloede, vitaal ogende weefsel. Hierbij kan amputatie van een ledemaat noodzakelijk zijn. Na 6-48 uur vindt opnieuw chirurgische exploratie plaats om te inspecteren of er verdere uitbreiding van de infectie heeft plaatsgevonden en vaak is het nodig het débridement te herhalen. Pas als de patiënt stabiel is en er sprake is van een schone, granulerende wond, vindt chirurgische reconstructie met bedekking van het defect plaats. De tweede pijler van de behandeling bestaat uit antibiotische behandeling gericht tegen gram-negatieve, gram-positieve en anaerobe bacteriën. Brede antibiotische behandeling wordt meteen bij het stellen van de diagnose gestart en kan

later aan de hand van kweekresultaten en resistentiepatronen worden bijgesteld. Hemodynamische monitoring en ondersteuning op een intensive-care unit is bij een groot percentage van de patiënten noodzakelijk. Hyperbare zuurstoftherapie en intraveneuze immunoglobulinen hebben mogelijk een positief effect op de morbiditeit en mortaliteit, maar hun plaats binnen de behandeling van NF is controversieel.^{4,6,7}

Concluderend is NF een ernstige, invasieve infectie, die de meeste dermatologen tijdens hun loopbaan slechts een enkele keer zullen tegenkomen. Een hoge *index of suspicion* en het vroegtijdig stellen van de diagnose in samenspraak met de chirurg zijn van essentieel belang om morbiditeit en mortaliteit te beperken.

LITERATUUR

1. Descamps V, Aitken J, Lee M. Hippocrates on necrotizing fasciitis. *Lancet* 1994;344:556.
2. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg* 1952;18:416-31.
3. Freischlag JA, Ajalat G, Busuttil RW. Treatment of necrotizing soft tissue infections. the need for a new approach. *Am J Surg* 1985;149:751-5.
4. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2007;44:705-0.
5. Ellis Simonsen SM, Orman ER van, Hatch BE, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect* 2006;134:293-9.
6. Hasman S, Matteucci P, Stanley PRW, Hart NB. Necrotizing fasciitis. *BMJ* 2005;330:830-3.
7. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg* 2009; 208(2): 279 – 88.
8. Olsen RJ, Musser JM. Molecular Pathogenesis of Necrotizing Fasciitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2010;5:1-31.
9. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:1454-60.
10. Mc Henry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg* 1995;221:558-63; discussion 563-5.
11. Wang YS, Wong CH, Tay YK. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol* 2007;46:1036-41.
12. May AK. Skin and soft tissue infections. *Surg Clin North Am* 2009;89:403-20.

SAMENVATTING

Necrotiserende fasciitis is een ernstige infectie van de fascie en subcutis die gekenmerkt wordt door uitgebreide necrose. Vroege herkenning, met name het onderscheid met cellulitis, is vaak moeilijk. Dit is echter van groot belang omdat vroegtijdige behandeling sterk bepalend is voor de overleving. Symptomen die op necrotiserende fasciitis duiden, zijn disproportionele pijn ook buiten de grenzen van de zichtbaar aangedane huid, ernstige systemische verschijnselen, paarse tot grijsblauwe verkleuringen, hemorragische bullae, crepitaties bij palpatie en focale anesthesie.

TREFWOORDEN

necrotiserende fasciitis – necrotiserende wekedelen-infecties

SUMMARY

Necrotizing fasciitis is a severe infection of the fascia and subcutaneous tissue that is associated with extensive necrosis. Early recognition, in particular its distinction with cellulitis, is often difficult. However, this is of prime importance because treatment delay has a strong impact on survival. Symptoms that should raise suspicion of necrotizing fasciitis include disproportionate pain also beyond the margin of erythema, severe systemic symptoms, purple to grey-blue skin discoloration, haemorrhagic bullae, crepitus and focal anaesthesia.

KEYWORDS

necrotizing fasciitis – necrotizing soft tissue infections

Livedo reticularis: differentiële diagnose en praktische aanpak

P. De Haes

Dermatoloog, dienst Dermatologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, België

Correspondentieadres:

Universitaire Ziekenhuizen Leuven, St. Rafael

Prof. dr. P. De Haes

Dienst Dermatologie

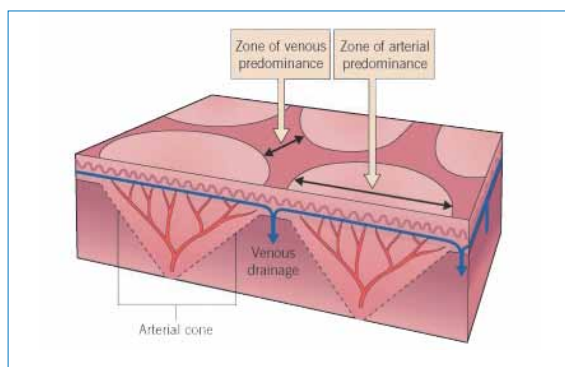
Kapucijnenvoer 33

3000 Leuven

E-mail: petra.dehaes-clement@med.kuleuven.be

INLEIDING

Livedo reticularis is een klinisch verschijnsel dat wijst op een verstoorde microvasculatuur van de huid. De opbouw van de huidvascularisatie verklaart waarom een verstoring hierin aanleiding geeft tot een netwerkvormig patroon (figuur 1). De arteriële bloedtoevoer wordt gevormd door arteriolen die loodrecht op het huidoppervlak verlopen. Elk arteriool vertakt in een capillair bed. Het zuurstofarme bloed wordt aan de uiteinden van deze capillaire bedden gedraineerd in de subpapillaire veneuze plexus. Hierdoor ontstaan kegelvormige segmenten met centraal een aanvoerende arteriool en in de randen de veneuze plexi. Bij toename van zuurstofarm bloed in de veneuze plexi worden deze meer zichtbaar en ontstaat het reticulair livedobeeld.^{1,2} Dit kan te wijten zijn aan een verminderde arteriële toevoer en/of een verstoorde veneuze afvoer ten gevolge van stase, vaatspasmen, occlusie door emboli, toegenomen bloedviscositeit, hypercoagulabiliteit, vasculitis

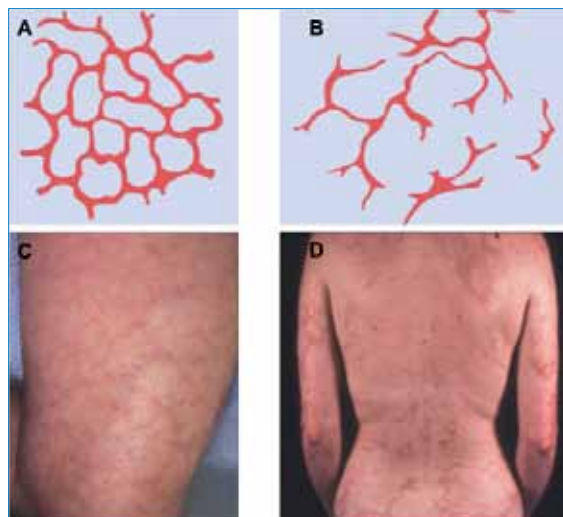


Figuur 1. Anatomische basis voor het ontstaan van livedo reticularis. Uit: Bologna, Jorizzo, Rapini. Dermatology. Elsevier, 2008.¹

en andere vormen van endotheelbeschadiging. De mogelijke oorzaken van livedo reticularis zijn dus zeer uiteenlopend, variërend van een fysiologische respons op koude tot zeer ernstige en soms levensbedreigende aandoeningen. De kunst bestaat erin om via een gestructureerde aanpak tot een correcte diagnose te komen bij dit toch relatief frequente klinische beeld.

LIVEDO RETICULARIS VERSUS LIVEDO RACEMOSA

Op basis van het patroon van een livedobeeld wordt, voornamelijk in de Duitse literatuur, een onderscheid gemaakt tussen livedo reticularis en livedo racemosa.^{1,3} Livedo reticularis verwijst naar een regelmatig, ononderbroken, vaak symmetrisch voorkomend netwerk en livedo racemosa wordt voorbehouden voor een asymmetrisch, onregelmatig, onderbroken netwerk met gebroken circels (figuur 2).¹ Toen Ehrmann in 1907 de term 'livedo racemosa' introduceerde, benadrukte hij dat dit onregelmatige patroon geassocieerd is met onderliggende pathologie, in tegenstelling tot de meestal fysiologische livedo reticularis.³ Aangezien het onderscheid tussen deze beide termen niet consequent gebruikt wordt in de literatuur, vindt men nog veel vermeldingen van pathologie geassocieerd



Figuur 2. Patroon van livedo reticularis (A, C) versus livedo racemosa (B, D). Uit (aangepast): Bologna, Jorizzo, Rapini. Dermatology. Elsevier, 2008.

Persisterend karakter
Onderbroken netwerk
Asymmetrisch voorkomen
Niet alleen op onderste ledematen
Voorkomen van ulceraties

Tabel 1. Alarmsignalen bij livedo.

aan 'livedo reticularis'. Dit maakt het zeer verwarrend. Toch is het nuttig om te benadrukken dat een onregelmatig, onderbroken livedobeeld steeds geassocieerd is met onderliggende pathologie en strikte onderzoeken vereist. Buiten het onderbroken patroon zijn er nog andere kenmerken bij livedo die sterk wijzen op onderliggende pathologie en die als 'alarmsignalen' beschouwd moeten worden (tabel 1): een asymmetrische distributie, het voorkomen van livedo op andere plaatsen dan de ledematen, het persisterend, irreversibel karakter van de livedo en bijkomende kenmerken van verstoorde circulatie (purpura, cyanose, ulceraties). Een fysiologische livedo reticularis zal volledig verdwijnen bij opwarming en heeft een fluctuerend karakter. Er dient opgemerkt te worden dat bij onderliggende pathologie livedo kan vervagen bij opwarming, maar nooit volledig verdwijnen.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

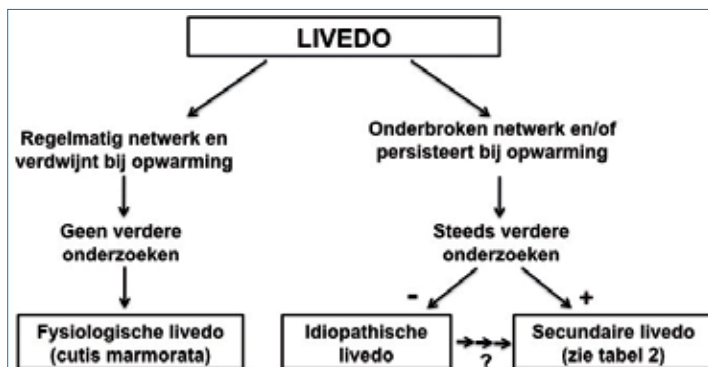
Zoals reeds vermeld, is livedo een klinisch verschijnsel en geen diagnose op zich. Er moet dus steeds gezocht worden naar de correcte diagnose. Daarbij dient men in eerste instantie op basis van anamnese en kliniek de fysiologische livedo reticularis te identificeren (figuur 3).

Fysiologische livedo reticularis, ook cutis marmorata genoemd, is per definitie uitgelokt door koude. Het is een symmetrisch livedo beeld met regelmatig patroon dat voornamelijk voorkomt op de onderste ledematen bij koude en dat gradueel, maar volledig verwijnt bij opwarming. Het komt voornamelijk voor bij pasgeborenen en vrouwen met een bleek huidtype.^{1,2}

Indien het een persisterende livedo betreft, die niet volledig verdwijnt bij opwarming, zijn steeds verdere onderzoeken aangewezen om onderliggende pathologie op te sporen (figuur 3). De mogelijke aandoeningen geassocieerd met livedo reticularis kan men indelen in vijf grote groepen naargelang de manier waarop ze de huidmicrocirculatie verstoren:

- vaatspasmen
- stase
- verhoogde bloedviscositeit
- obstructie door emboli of trombose
- primaire vaatwandpathologie (tabel 2).^{1,2}

Wanneer geen onderliggende pathologie aangetoond kan worden, spreekt men van 'idiopathische' livedo reticularis (figuur 3). Dit laatste is dus per definitie een uitsluitingsdiagnose. Toch is voorzichtigheid geboden bij deze patiënten, zeker wanneer de persisterende livedo nog andere 'alarmsignalen' vertoont (tabel 1). Een goede controle met eventueel



Figuur 3. Verdere differentiatie bij een livedobeeld.

Vaatspasmen

- fysiologische livedo reticularis
- auto-immuunsysteemziekten

Stase

- immobilisatie
- hartdecompensatie

Toegenomen bloedviscositeit

- verhoogd aantal normale bloedcomponenten
 - polycythemia vera
 - trombocytose
- abnormale eiwitten
 - paraproteïnen
 - cryoglobulines
 - koudeagglutininines

Emboli en trombose

- emboli
 - cholesterolemboli
 - septische emboli
 - atriaal myxoom
- hypercoagulabiliteit
 - antifosfolipidensyndroom
 - proteïne S- en C-deficiëntie
 - antitrombine III-deficiëntie
 - factor V Leidenmutatie
 - hyperhomocysteinemie
- trombotische trombocytopenie purpura

Vaatwandpathologie

- vasculitis
 - polyarteritis nodosa
 - wegenergranulomatose
 - churg-straussyndroom
 - microscopische polyangiitis
 - cryoglobulinegeassocieerde vasculitis
 - vasculitis in het kader van auto-immuunsysteemziekten
- calciphylaxis
- sneddonssyndroom
- livedoïde vasculopathie

Andere

- medicatie
- infecties
- endocrinologische aandoeningen
- paraneoplastisch

Tabel 2. Oorzaken van livedo reticularis/racemosa.

herhaalde onderzoeken is dan noodzakelijk om een latent aanwezige of traag ontwikkelende aandoening (bijvoorbeeld systeempathologie, ziekte van Sneddon) tijdig op te sporen.

Livedo secundair aan vaatspasmen

De fysiologische livedo wordt veroorzaakt door koudegeïnduceerde vaatspasmen. Maar ook de livedo in het kader van auto-immuunsysteemziekten (bijvoorbeeld lupus erythematosus, dermatomyositis, sclerodermie, sjögrensyndroom) is meestal een gevolg van vaatspasmen en veel minder van vasculitis. Deze patiënten hebben vaak een geassocieerd raynaudfenomeen.¹

Ook kunnen bepaalde vormen van medicamenteus geïnduceerde livedo berusten op vasoconstrictie (bijvoorbeeld norepinefrine) en kunnen bij neurologische patiënten vaatspasmen een van de oorzaken zijn van livedo reticularis (zoals bij sympathische reflexdystrofie). Zeldzaam ligt een feochromocytom aan de basis van een livedobeeld, door vasoconstrictie secundair aan de overmatige productie van catecholamines.^{1,3,4}

Livedo secundair aan stase

Dit kan voorkomen bij hartdecompensatie en bij immobiele patiënten. Meestal betreft het dan een regelmatig livedobeeld op de onderste ledematen dat verbetert of verdwijnt bij hoogstand.¹

Livedo secundair aan toegenomen bloedviscositeit

Een verhoogde bloedviscositeit kan optreden door een toegenomen aantal normale bloedcomponenten (bijvoorbeeld polycythemia vera of trombocytose) of door het voorkomen van abnormale eiwitten, zoals paraproteïnen, cryoglobulines en koudeagglutinen. In deze gevallen ziet men meestal een persisterend maar toch nog symmetrisch, vrij regelmatig fijn netwerk.^{1,2,5}

Livedo secundair aan emboli en trombose

De voornaamste vorm van emboli, zijn de cholesterol emboli die loskomen uit atheroomplaques en een occlusie veroorzaken in de meer distale cutane, maar ook viscerale circulatie.^{2,5} Hieraan moet vooral gedacht worden bij patiënten met gekende arteriosclerose en/of met risicofactoren ervoor (mannen boven 50 jaar, diabetes, hypertensie, roken, obesitas). Hoewel cholesterol emboli zeldzaam spontaan kunnen loskomen uit atheroomplaques, is er meestal een uitlokkende factor, vooral intravasculaire procedures, maar ook belangrijke vaatchirurgie, toedienen van trombolytica (acuut loskomen van de emboli binnen de uren of enkele dagen na toediening) of anticoagulantia (traag loskomen van emboli na maanden behandeling). Typische kenmerken van een cholesterol embolus syndroom zijn een asymmetrische, onregelmatige, vlekkerige livedo, pijn in been/voet met bewaarde perifere pulsaties, nierinsufficiëntie en eosinofilie. Vaak hebben patiënten meer atypische symptomen zoals koorts, myalgieën, misselijkheid, buikpijn, verwardheid, plotseling ontstane hypertensie en gastro-intestinale bloedingen.

De diagnose van cholesterol emboli wordt hierdoor vaak pas laat gesteld, wat gepaard gaat met een belangrijke mortaliteit (15%). In het laboratorium ziet men dus zeer vaak een eosinofilie (in > 80%)⁵ en verder in wisselende maten inflammatoire parameters (gestegen CRP en sedimentatie, leukocytose, complementverbruik) en stijging van creatinine, ureum, transaminasen, alkalische fosfatase, LDH, amylase en lipase. Een diepe biopsie uit het livedo-gebied kan meestal (in 75-90% van de gevallen) de diagnose bevestigen. De naaldvormige kristalafdraken (uitsparingen die overblijven na oplossen van de cholesterol emboli door fixatie) in getroffen arteriolen en kleine arteries zijn zeer karakteristiek.⁵ Andere vormen van emboli zijn voornamelijk afkomstig uit het hart: uitgaande van een atriaal myxoom of septische emboli bij een bacteriële endocarditis. Vetemboli, optredend enkele dagen na zwaar trauma, geven meestal geen livedo, maar talrijke petechiën, voornamelijk op de bovenste lichaams helft.⁵

Trombose door een verhoogde stollingsneiging kan ook leiden tot livedo. Het belangrijkste voorbeeld hiervan is het antifosfolipiden syndroom, waarbij het voorkomen van antifosfolipiden antistoffen (lupus anticoagulans en/of anticardiolipine antistoffen en/of anti- β_2 -glycoproteïne 1-antistoffen) gepaard gaat met enerzijds veneuze en/of arteriële trombotische fenomenen en anderzijds specifieke zwangerschapscomplicaties, voornamelijk herhaalde (> 3) vroegtijdige (voor 10e zwangerschapsweek) miskramen of één of meer onverklaarde late miskramen.⁶ Livedo komt voor bij 25 tot 40% van de patiënten met antifosfolipiden syndroom. Het is vaak het eerste symptomatische verschijnsel. Het betreft een persisterend, meestal onderbroken livedo racemosa, voornamelijk op de onderste ledematen, waarbij ook belangrijke weefselnecrose, acrocyanose en gangreen kunnen voorkomen.^{2,5,6}

Andere oorzaken van hypercoagulabiliteit, zoals proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie, antitrombine III-deficiëntie, factor V Leiden mutaties en hyperhomocysteinemie kunnen zich eveneens presenteren met een livedobeeld.^{1,2,5}

Tot slot dient ook steeds aan de mogelijkheid van trombotische trombocytopenie purpura of hemolytisch uremisch syndroom gedacht te worden.² Deze worden beide gekenmerkt door diffuse microvasculaire trombose met trombocytopenie, microangiopathische hemolytische anemie en gevolgen van eindorgaanischemie, voornamelijk nieraantasting en neurologische problemen. Op de huid ziet men vooral petechiën en hematomen secundair aan de trombocytopenie, maar soms leidt de microvasculaire trombose tot livedo racemosa. Aangezien het om potentieel zeer ernstige tot levensbedreigende aandoeningen gaat, dient hier tijdig aan gedacht te worden. Bij een patiënt met een trombocytopenie en ernstige anemie met hemolyse markers (gestegen indirect bilirubine en LDH, gedaald haptoglobuline), dient steeds een bloeduitstrijkje gemaakt te worden om eventuele fragmentocyten (beschadigde

rode bloedcellen) op te sporen als belangrijke diagnostische aanwijzing voor deze syndromen.⁵

Livedo secundair aan vaatwandpathologie

De voornaamste vorm van vaatwandpathologie is een vasculitis.^{1,5,7} Daarbij gaat het per definitie om een primaire ontsteking van de bloedvatwand met beschadiging en secundaire occlusie tot gevolg. Het bewijs van een vasculitis is het histologisch beeld van transmurale infiltratie van de bloedvatwand met ontstekingscellen (hoofdzakelijk neutrofielen) en daarmee gepaard gaande fibrinoïde necrose. Indien livedo secundair is aan een vasculitis, gaat het om een vasculitis van de dieper gelegen (diepe dermis – subcutis) middelgrote arteriën met spierwand. Het prototype van deze vorm van vasculitis is polyarteritis nodosa. Maar ook bij wegenergranulomatose, churg-straussyndroom, microscopische polyangiitis, cryoglobulinegeassocieerde vasculitis en vasculitis in het kader van auto-immuunsysteemziekten, kunnen deze middelgrote arteriën betrokken zijn. Het voornaamste onderzoek voor de diagnose van een vasculitis is een biopsie. Het bepalen van ANCA's in het bloed kan een hulpmiddel zijn voor de diagnose en de subtypering van een vasculitis, maar ANCA's zijn niet specifiek voor vasculitis – ze zijn bijvoorbeeld ook positief bij systeemziekten met gestegen ANF, of bij inflammatoir darmlijden – en afwezigheid van ANCA's sluit een vasculitis zeker niet uit.⁷

Calciophylaxis is een nog slecht begrepen systemisch calcificatiesyndroom met depositie van calcium in de bloedvatenwand, dat voornamelijk voorkomt bij patiënten met terminaal nierfalen en dialyse.^{2,5,8} Het is een aandoening met een belangrijke morbiditeit en mortaliteit: 50% sterft binnen het jaar door secundaire sepsis. Beschreven bijkomende risicofactoren zijn: vrouwelijk geslacht, obesitas, diabetes, gebruik van corticosteroïden, verhoogd calcium-fosfaatproduct, hyperparathyroïdie, proteïne-S- of proteïne-C-deficiëntie, behandeling met warfarine en inname van vitamine D en calciumcarbonaat. De huidletsels beginnen als uiterst pijnlijke purpurische stellaire tot retiforme plaques of een echt livedo-racemosabeeld, waarin centraal zeer pijnlijke, grote, geïndureerde ulceraties met opvallende zwarte necrotische crustae ontstaan. De meest typische plaatsen zijn de buik, de dijen en de borsten. Andere patiënten vertonen een meer acrale distributie van de letsels, wat een betere prognose inhoudt. Histologisch wordt een calcificatie ter hoogte van de tunica media van de middelgrote en kleine subcutane bloedvaten gezien met bovenliggende weefselnecrose. Bij patiënten met een bekend risicoprofiel en suggestief klinisch beeld is een huidbiopsie het belangrijkste diagnostische hulpmiddel. Röntgendiagnostiek van aangetaste zones kan calcificatie in de microcirculatie aantonen; dit is echter een weinig specifieke bevinding. Bloedname moet gebeuren met specifieke aandacht voor calcium, fosfaat en parathyroïdhormoon.⁸

Syndroom van Sneddon en livedoïde vasculopathie zijn twee zeldzame aandoeningen waarbij het nog

onduidelijk is of vaatwandpathologie het primaire probleem is, of dat het eerder gaat om een primaire coagulopathie.^{3,4,9} Omdat de histologische afwijkingen niet die van een typische necrotiserende vasculitis zijn, verkiest men de term 'vasculopathie'. Het syndroom van Sneddon wordt gekenmerkt door enerzijds een meestal opvallende livedo racemosa en anderzijds uiteenlopende neurologische stoornissen, veroorzaakt door herhaalde ischemische herseninfarcten.^{3,4} Het treft vooral jongvolwassen vrouwen, bij wie het eerste CVA typisch voorkomt vóór de leeftijd van 45 jaar. De livedo is meestal aanwezig vóór het optreden van dit eerste CVA. Het is een zeer uitgebreide livedo racemosa, die typisch symmetrisch voorkomt op romp en proximale ledematen. Histologisch beschrijft men klassiek een occlusie van een arteriool door subendotheliale proliferatie van gladde spiercellen of myofibroblasten. Helaas toont een biopsie uit livedo-racemosagebied in minder dan 30% van de gevallen dit karakteristieke histologische beeld. Toch blijft biopsie belangrijk aangezien dit het enige relatief specifiek criterium is voor deze aandoening. Wohlrab et al. toonden aan dat meerdere biopsieën de sensitiviteit van het onderzoek kunnen doen stijgen tot 50% en 80% bij respectievelijk twee en drie biopsieën.¹⁰ Het laboratoriumonderzoek toont geen specifieke afwijkingen, maar ANF en antifosfolipidenantistoffen worden regelmatig aangetroffen bij patiënten met het sneddonsyndroom. De precieze correlatie is nog onduidelijk, maar volgens sommige auteurs is er een belangrijke overlap tussen antifosfolipidenyndroom, syndroom van Sneddon en systemische lupus. Anderen aanvaarden enkel de diagnose van sneddonsyndroom bij patiënten met typische kliniek en histologie en afwezigheid van antifosfolipidenantistoffen.^{3,5} Om de neurologische afwijkingen te detecteren kunnen MRI van de hersenen, doppler, duplex en/of angiografie van de intra- en extracerebrale bloedvaten en elektro-encefalografie aangewezend zijn.³

Bij livedoïde vasculopathie zijn recurrerende, zeer pijnlijke, vaak uitgeponste ulceraties, genezend met porseleinwitte littekens (*atrofies blanches*) ter hoogte van de onderste ledematen het meest typische kenmerk. Rondom deze ulceraties kan een livedobeeld aanwezig zijn.^{5,9} Het komt ook vooral bij jong volwassen vrouwen voor en moet onderscheiden worden van ulceraties en *atrofies blanches* door veneuze hypertensie. Histologisch zijn de lumina van de betrokken vaten (meestal in de meer oppervlakkige dermis) gevuld met hyaline trombi en zijn er meer discrete afwijkingen ter hoogte van de vaatwand (verdikking en ook hyaline deposities). Perivascular kan een lymfocytair infiltraat aanwezig zijn. Verschillende trombogene factoren (onder andere antifosfolipidenantistoffen, factor V Leiden, proteïne C- en proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie) werden reeds beschreven bij deze patiënten. Toegenomen stolling speelt hier duidelijk een belangrijke rol. Of de vastgestelde vaatwandbeschadiging een zuiver secundair fenomeen is of toch echt een bijkomende pathogenetische factor,

is nog niet opgehelderd.⁹ De diagnose van livedoïde vasculopathie is voornamelijk een klinische diagnose, waarbij wel duidelijk gezocht moet worden naar onderliggende coagulopathie.

Andere oorzaken van livedo

Voor sommige oorzaken van livedo is het mechanisme nog niet helemaal duidelijk of kunnen er verschillende mechanismen betrokken zijn. Zo kunnen geneesmiddelen op verschillende manieren aanleiding geven tot livedo: door vasospasmen (bijvoorbeeld norepinefrine), inductie van immuungemedieerde vasculitis (bijvoorbeeld minocycline), endotheelbeschadiging en trombotische trombocytopenie purpura (bijvoorbeeld gemcitabine), trombose en embolusvorming (anticoagulantia), vasodilatatie (amantadine).^{1,3,5} Ook infecties (bacteriële endocarditis en sepsis, syfilis, tuberculose, mycoplasma-infectie, hepatitis, parvovirus en andere virale infecties) kunnen aanleiding geven tot een livedo reticularis door septische emboli, productie van cryoglobulines, koudeagglutinenes, antifosfolipidenantistoffen en inductie van immuungemedieerde vasculitis.^{1,5} Tot slot is livedo reticularis ook sporadisch beschreven in het kader van bepaalde endocrinologische aandoeningen (hypothyroïdie, ziekte van Cushing) en als 'paraneoplastisch' teken (carcinoïd syndroom, feochromocytoom, hematologische maligniteiten, mammacarcinoom, niercelcarcinoom).^{1,2,5}

ONDERZOEKEN

Bij patiënten met een livedo racemosa of een persisterende livedo reticularis, is steeds een minimum aan onderzoeken aangewezen.

Anamnese en klinisch onderzoek

De anamnese en het klinisch onderzoek moeten erin de eerste plaats op gericht zijn de livedo zo goed mogelijk te karakteriseren: is het een acuut opgekomen of eerder chronisch aanwezig beeld; komt de livedo gelokaliseerd of diffuus voor en waar precies; zijn er uitlokkende of verergerende factoren bekend; ontstaan er ulceraties in het livedogebied; zijn er eveneens palpabele purpura, subcutane erythematuze noduli, acrocyanose of raynaudfenomeen? Verder is er een grondige algemene systeem-anamnese noodzakelijk (koorts, malaise, vermagering, vermoeidheid, musculoskeletale, gastro-intestinale, respiratoire, neurologische klachten) met navraag naar gebruikte medicatie. Bij de algemene medische voorgeschiedenis moet extra aandacht besteed worden aan recent doorgemaakte infecties of uitgevoerde vasculaire procedures, nierinsufficiëntie en -dialyse, cardiale problemen en hypertensie, vroegere trombo-embolische fenomenen en eventuele miskramen.²

Biopsie

Een huidbiopsie is vooral aangewezen om onderliggende vaatwandpathologie en soms ook cholesteroemboli op te sporen. Daarbij is het steeds belangrijk om een voldoende diep biopt te nemen, aange-

zien de eventueel getroffen bloedvaten bij een livedo zich bevinden in de diepe dermis en de subcutis. Klassiek wordt aangeraden om het biopt te nemen 'in de mazen van het netwerk', dit is dus van de bleke, niet-purpurische zones.^{1,2} Toch vindt men in deze biopten niet vaak diagnostische vasculaire letsels, waardoor de bijdrage aan de uiteindelijke diagnose dikwijls beperkt blijft. Multiële biopten uit zowel de centrale bleke delen als uit de purpurische randen van de livedo kunnen de sensitiviteit van het histologisch onderzoek duidelijk doen stijgen.^{10,11} Dit is in de praktijk echter niet altijd haalbaar gezien de vaak moeilijke genezing van de biopsieplaatsen in deze gebieden met verstoorde microvascularisatie.

Laboratoriumonderzoek

Natuurlijk moeten de aangevraagde onderzoeken gericht worden door de bevindingen bij de anamnese en het klinisch onderzoek, maar een basislaboratoriumonderzoek is aanbevolen met bepaling van compleet formule, leverfunctie, nierfunctie, LDH, inflammatoire parameters (CRP, sedimentatie, eventueel complementverbruik), nuchtere glykemie, TSH, ANF, reumafactor; ANCA bij vermoeden van vasculitis; calcium, fosfaat, parathyroïdhormoon bij aanwijzingen voor calciphylaxis; eiwit elektroforese, voornamelijk voor screening naar paraproteïnes; cryoglobulines en koudeagglutinenes, vooral zo anamnestic invloed van koude wordt weerhouden. Ter detectie van een verhoogde stollingsneiging is vooral de bepaling van antifosfolipidenantistoffen (lupus anticoagulans en anticardiolipine antistoffen) belangrijk. Ook bepaling van proteïne S, proteïne C, antitrombine III, homocysteïne en factor V Leiden kan nuttig zijn, vooral bij patiënten met een persoonlijke en/of familiale voorgeschiedenis van trombo-embolische incidenten. Ook serologie voor hepatitis B, hepatitis C, hiv en *Mycoplasma* wordt soms standaard aangeraden.

Andere

Verder onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op specifieke klachten, aanwijzingen uit klinisch onderzoek en/of bij afwijkingen in de uitgevoerde laboratoria.

BESLUIT

Livedo reticularis is een klinisch beeld dat een belangrijke diagnostische uitdaging vormt. Op basis van anamnese en kliniek dient men in eerste instantie de patiënten te identificeren met een hoog risico op ernstige onderliggende pathologie (zie alarmsignalen in tabel 1). Bij deze patiënten is een uitgebreide bloedname aangewezen en ook één (eventueel meerdere) huidbiopsie(ën). Deze biopten moeten zeker voldoende diep genomen worden (met subcutis) en bij voorkeur uit de centrale, bleke 'mazen' van het netwerk. Ondanks correcte biopsieën zijn de pathologische bevindingen vaak niet conclusief. Niettemin blijft een biopsie aangewezen omdat visualisatie van vaatwandpathologie (bij vasculitis, ziekte van Sneddon en calciphylaxis) een belangrijke diagnostische sleutel kan zijn.^{10,11}

LITERATUUR

1. Baker C, Kelly R. Other vascular disorders. In: Bologna JL, Horizon JL, Rapini RP (ed.). *Dermatology*. 2e ed. Mosby Elsevier, 2008, p. 1615-9.
2. Gibbs MB, English JC, Zirwas MJ. Livedo reticularis: an update. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1009-19.
3. Kraemer M, Linden D, Berlit P. The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis and livedo racemosa. A literature review. *J Neurol* 2005;252:1155-66.
4. Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:2379-82.
5. Cox NH, Piette WW. Purpura and microvascular occlusion. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (ed.). *Rook's textbook of dermatology*. 8e ed. Wiley-Blackwell, 2010.
6. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;367:1498-1509.
7. Kawakami T. New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis. *J Dermatol*. 2010;37:113-24.
8. Bhambri S, Bhambri A, Del Rosso JQ. Calciphylaxis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2008;1:38-41.
9. Khenifer S, Thomas L, Balme B, Dalle S. Livedoid vasculopathy: thrombotic or inflammatory disease? *Clin Exp Dermatol* 2009;35:693-8.
10. Wohlrab J, Fischer M, Wolter M, Marsch WC. Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome. A report of 15 cases. *Br J Dermatol* 2001;145:285-8.
11. In SI, Han JH, Kang HY, Lee ES, Kim YC. The histopathological characteristics of livedo reticularis. *J Cutan Pathol* 2009;36:1275-8.

SAMENVATTING

De term 'livedo' verwijst naar een rood-paarse, netwerkvormige verkleuring van de huid. Op basis van het patroon van het netwerk kan een onderscheid gemaakt worden tussen livedo reticularis en livedo racemosa. Bij livedo reticularis gaat het om een regelmatig, ononderbroken, symmetrisch netwerk dat vaak reversibel en fysiologisch is. Bij livedo racemosa daarentegen is het netwerk onderbroken, assymetrisch en is er steeds onderliggende pathologie. De mogelijke oorzaken van livedo zijn zeer uiteenlopend waardoor de evaluatie van een patient met dit klinische verschijnsel erg moeilijk kan zijn. Een gestructureerd overzicht van de onderliggende aandoeningen en van de uit te voeren eerstelijns-onderzoeken kan hierbij een belangrijk hulpmiddel zijn.

TREFWOORDEN

livedo reticularis – livedo racemosa – microvasculaire occlusie – vaatwandpathologie – stollingsstoornissen – emboli

SUMMARY

The term 'livedo' refers to a red to purple discoloration of the skin in a typical netlike pattern. Based on the clinical characteristics of this pattern, a distinction can be made between livedo reticularis and livedo racemosa. Livedo reticularis consists of a fine, evenly distributed reticular pattern. It is often a completely benign, physiologic response to cold exposure and seldom related to serious pathology. In contrast, livedo racemosa refers to an irregular netlike pattern with broken circular segments and is always associated with underlying systemic disease. There are many potential causes and this can make the evaluation of a patient presenting with this finding very difficult. This article gives a structured overview of the possible causes of livedo and discusses the baseline investigations required in the management of this condition.

KEYWORDS

livedo reticularis – livedo racemosa – vessel wall disease – coagulopathies – emboli

Calamiteiten bij dermatochirurgie

A. Van Rengen

Dermatoloog, Mohs klinieken, Dordrecht

Correspondentieadres:

Annik van Rengen

Mohs klinieken

Spuiboulevard 226

3311 GR Dordrecht

E-mail: a.vanrengen@mohsklinieken.nl

Kleine complicaties	Grote complicaties
Oppervlakkige infecties, zonder koorts, waarvoor lokale of orale antibiotica	Dood
Wonddehiscentie	Transfer naar ziekenhuis wegens cardiovasculaire incidenten, trombose, ernstige bloeding
Flap- of greffenecrose	Infectie met koorts en waarvoor intraveneuze antibiotica en infectie op afstand van de chirurgische wond
Bloeding waarvoor geen heringrijpen noodzakelijk	Anafylaxe
Littekenrevisie	Ernstige postoperatieve pijn waarvoor meer dan orale medicatie nodig
Voorziene verwijdering van tumorgeïnfilteerde zenuwen	Onvoorziene beschadiging van motorische zenuwen
Vasovagale reactie	Fouten: operatie uitgevoerd op verkeerde patiënt, aan de verkeerde zijde, verbranding

Tabel 1. Complicaties bij dermatochirurgie.

Symptomen	Vasovagale reactie	Anafylaxe
Hartslag	Traag	Snel
Pruritus, erythema, urticaria	-	+/-
Huidskleur (initieel)	Bleek	Rood
Huidtemperatuur	Koel	Warm
Zweten	+	-
Dyspneu	-	+/-
Bewustzijnsverlies	(transiënt)	+

Tabel 2. Symptomen van vasovagale en anafylactische reacties. Bron: Fader et al.¹

INLEIDING

Complicaties bij dermatochirurgie kunnen in twee groepen verdeeld worden, namelijk gelokaliseerde complicaties, die meestal niet ernstig zijn en systemische complicaties (zie tabel 1). Bij de tweede groep horen levens-, orgaan- of functiebedreigende situaties. Het is belangrijk het risico op calamiteiten te kennen en te verkleinen en potentieel levensbedreigende situaties te herkennen. Een goede voorbereiding begint met een goede anamnese: medische voorgeschiedenis, medicatiegebruik, verloop van eerdere ingrepen, stollingsproblemen, bekende allergieën en reacties op lokale of systemische medicijnen. Het is niet de bedoeling geweest om in dit artikel een reanimatieprotocol te beschrijven, maar wel de voorwaarden te bespreken om goed voorbereid aan een dermatologische ingreep te beginnen.

ERNSTIGE, SYSTEMISCHE COMPLICATIES

Anafylaxie

Anafylaxie, een type I-allergische reactie, uit zich door een diffuus erytheem, pruritus of urticaria, met een beloop van inspiratoire stridor, bronchospasmen, hypotensie en cardiale aritmieën, vijf tot 30 minuten na contact met het allergeen. De meest frequente oorzaken zijn voeding en medicatie (acetylsalicylzuur, NSAID, penicillines, spierrelaxantia), naast bijen- en wespensteken. De kans op een acute allergische reactie in de behandelkamer is erg klein, maar kan uitgelokt worden door ontsmettingsmiddelen en lokale antibiotica (chloorhexidinegluconaat, bacitracine, neomycine), latex handschoenen en lokale anesthetica.¹ Aangeraden wordt chloorhexidine niet op slijmvliezen en in een concentratie van 0,05% te gebruiken.¹

Anafylaxe op latex zal eerder bij grote, invasie ingrepen of operaties aan de slijmvliezen voorkomen. Bij huidchirurgie kan een type IV-allergische reactie optreden; latexvrije handschoenen zijn uiteraard aangewezen bij operatie bij een latexallergische patiënt. Een vasovagale reactie wordt wel eens verward met een anafylactische reactie. Het is de frequentste oorzaak van acuut, kortdurend bewustzijnsverlies en wordt uitgelokt door angst, stress en acute pijn.¹ In tabel 2 staan de verschillende symptomen vermeld. De angstige patiënt geruststellen, laten neerliggen, kalm en duidelijk uitleggen wat u gaat doen en

	Generieke naam
Esters	Procaïne
	Tetracaïne
	Benzocaïne
	Chloorprocaïne
	Cocaïne
Amides	Lidocaïne
	Bupivacaïne
	Mepivacaïne
	Prilocaïne
	Levobupivacaïne
	Etidocaïne

Tabel 3. Anesthetica behorend bij de amiden- of ester-groep.

bloederige gaasjes en instrumenten niet in het zicht van de patiënt laten liggen, kunnen een vagale reactie voorkomen. Indien de patiënt een (dreigende) vagale syncope krijgt, legt u hem in trendelenburgpositie, knoopt vastzittende kleding los en legt een natte doek op zijn voorhoofd. Monitor de patiënt en wees er zeker van dat het niets anders is!

Allergie en toxiciteit op lokale anesthetica

Een type I-IgE-gemedieerde allergische reactie op lidocaïne of bupivacaïne is extreem zeldzaam en aan het bestaan ervan wordt zelfs getwijfeld (specifiek IgE is nauwelijks aan te tonen).^{1,2} De meest gebruikte anesthetica behoren tot de amidegroep. Het zijn echter de anesthetica behorende bij de estergroep die, door de structurele verwantschap met PABA, de meeste kans op een allergische reactie geven (zie tabel 3). Deze twee groepen kennen geen kruisreacties met elkaar. Methylparabenen kunnen eveneens oorzaak zijn van een allergische reactie. Er bestaat conserveringsmiddelvrij lidocaïne. Thyssen et al. hebben een bruikbaar algoritme opgesteld voor huidtesten bij een vermoeden van een allergische reactie op een lokaal anestheticum.² Bij een systemische reactie tijdens of na het inspuiten van lidocaïne moet men denken aan een vasovagale reactie, een acuut allergische reactie op het conserveringsmiddel, effect van adrenaline of toxiciteit van lidocaïne. De symptomen van een lidocaïne toxiciteit variëren van duizeligheid, tinnitus en tintelingen aan vingers en lippen, tot cardiaal arrest (zie tabel 4). Toxiciteit kan ontstaan bij overschrijding van de maximaal aangeraden dosis, verminderd metabolisme (ouderen, leverziekten, kinderen) en intraveneuze toediening. Een juiste injectietechniek, waarbij steeds gecontroleerd wordt of er niet intravasaal wordt gespoten en monitoren van de totale dosis lidocaïne, kunnen veel ellende voorkomen.

Hypertensie bij epinefrinegebruik

We gebruiken bij voorkeur een lokaal anestheticum met adrenaline voor het lokaal vasoconstrictorisch effect, zodat lidocaïne minder snel 'wegspoelt', dus langer werkt en minder systemisch geresorbeerd wordt. Het stimuleert alfa- en bètareceptoren van niet-coronaire bloedvaten. Het geeft vasoconstrictie bij alfa-adrenergische stimulatie, maar kent een

Maximumdosis lidocaïne

5 mg/kg ~ 30 ml zonder adrenaline (1,5-2,5 mg/kg kind)
7 mg/kg ~ 50 ml met adrenaline (3-4 mg/kg kind)
Tumescent: 55 mg/kg

Lidocaïne toxiciteit

2-5 µg/ml: duizeligheid, tinnitus, tintelingen lippen en vingers
6-9 µg/ml: tremor, trage spraak, convulsies, visusstoornissen
10-12 µg/ml: coma, hypotensie, cardiopulmonale depressie
>12 µg/ml: hartstilstand, dood

Tabel 4. Maximumdosis van lidocaïne en lidocaïne toxiciteit.

bètadominant vasodilaterend effect wanneer in lage dosis subcutaan geïnjecteerd. Wanneer echter de patiënt een niet-selectieve bèta-adrenergische receptorblokker, zoals propranolol, inneemt, kan epinefrine voornamelijk op de alfa-adrenergische receptoren inwerken en een vasoconstrictie met een hypertensieve crisis en bradycardie veroorzaken.¹ Het risico op een hypertensieve crisis (diastole druk >120-130 mmHg) in een dermatochirurgische setting, ook bij mohsoperaties, is echter minimaal.^{1,3} De gebruikte dosis adrenaline is erg laag en er worden meer cardioselectieve bèta-1-blokkers en andere soorten antihypertensiva voorgeschreven dan vroeger het geval was.

Bloeding en anticoagulantia

Bij iedere patiënt die anticoagulantia inneemt en een operatie ondergaat, moet het risico op complicaties door het stoppen van het medicijn (bijvoorbeeld diepe veneuze trombose, CVA, myocardinfarct) afgewogen worden tegen de risico's bij het continueren ervan. Er zijn geen levensbedreigende complicaties beschreven bij dermatologische chirurgie bij patiënten die warfarine, acetylsalicylzuur of andere anticoagulantia innemen. Natuurlijk kunnen kleinere complicaties, zoals een grotere kans op post- of intraoperatieve bloeding, langere operatietijd, hematoomvorming, wonddehiscentie en flapnecrose ook meewegen in de beslissing. Dermatologen, in tegenstelling tot plastisch chirurgen, hebben niet de gewoonte om anticoagulantia te stoppen voor een ingreep. Lewis et al. voerden een meta-analyse uit op de beschikbare studies; uit een totaal van zes studies en 1373 patiënten concludeerden ze dat 1,3 en 5,7% van de patiënten respectievelijk met acetylsalicylzuur of warfarine een ernstige complicatie hadden (ernstige complicatie gedefinieerd als hematoom, greffe- of flapnecrose, bloeding met risico op wonddehiscentie of waarbij heringrijpen noodzakelijk was). Patiënten met warfarine hadden zeven keer meer kans op een milde tot ernstige complicatie, vergeleken met een controlegroep. Patiënten die acetylsalicylzuur of NSAID gebruikten, hadden een tweevoudig verhoogde kans. Een matig ernstige complicatie werd gedefinieerd als een vervroegd polibezoek, bloedverlies > 24 uur postoperatief, wonddehiscentie < 2 mm of oppervlakkige necrose van flap of greffe.⁴ Stoppen van anticoagulantia is te overwegen bij een laagrisicopatiënt (preventieve medicatie): acetylsalicylzuur inhibeert irreversibel

de trombocytenuitloosende trombocyt A2 en blokkeert aldus de plaatjesfunctie voor zeven tot tien dagen (levensduur van een bloedplaatje). Stoppen met acetylsalicylzuur moet dus tien dagen voor de ingreep gebeuren en daarna nadien kan herstart worden. NSAID's kunnen de plaatjes inhiberen zolang als het medicijn werkzaam is; afhankelijk van de halfwaardetijd van het middel dienen ze één tot vier dagen tevoren gestaakt te worden.¹

Infecties

Volgens de richtlijnen van de Nederlandse Hartstichting en van de American Heart Association is antibioticaprofylaxe geïndiceerd bij patiënten met een hartaandoening bij wie de consequenties van endocarditis altijd zeer ernstig zijn. Dezelfde maatregelen worden ook aangeraden bij patiënten met een knie- of heupprothese, echter alleen bij immuuncompromitteerde patiënten die een verhoogde kans op een hematogene prothese-infectie lopen.⁵⁻⁸ Bij patiënten met een hartklepprothese zou de mortaliteit bij een bacteriële endocarditis door een *Streptococcus viridans* of enterokok 20% of meer zijn. Patiënten met een recidiverende bacteriële endocarditis hebben een grotere kans op complicaties en een hogere mortaliteit dan patiënten met een eerste episode van bacteriële endocarditis. Van alle patiënten met een congenitale hartziekte hebben de patiënten met een cyanotische hartafwijking en/of palliatieve shunts, conduits of andere prothesen de hoogste morbiditeit en mortaliteit. Mitralisklepprolaps is de meest voorkomende aandoening die predisponert voor het oplopen van een bacteriële endocarditis. Dit komt echter weinig voor en heeft vaak een milder beloop dan bij de groep die nu voor profylaxe in aanmerking komt. Daarom vormen kleeptekorten geen indicatie meer voor endocarditisprofylaxe.⁵

Bij de volgende indicaties is endocarditisprofylaxe aangewezen:⁸

- eerder doorgemaakt endocarditis;
- kunst- of donorklep;
- operatie/katheterinterventie met prothesemateriaal voor aangeboren hartafwijking in afgelopen zes maanden (bijvoorbeeld voor ASD, VSD, open ductus);
- cyanotische aangeboren hartafwijking, niet of slechts gedeeltelijk behandeld (bijvoorbeeld shunt of banding bij pulmonalisatresie, tetralogie van Fallot, tricuspidalisatresie, univentriculair hart);
- restshunt na operatie of katheterinterventie waarbij endothelialisatie mogelijk wordt belemmerd (bijvoorbeeld rest-VSD, rest-ductus).

Bij de volgende dermatochirurgische ingrepen is endocarditisprofylaxe aangewezen:⁸

- ingrepen in geïnfecteerd weefsel (bijvoorbeeld incisie van een huidabces, ontlasten van een furunkel);
- tandheelkundige/mondhygiënische behandelingen waarbij het tandvlees wordt gemanipuleerd; extracties of verwijdering van wortelresten en alle operatieve ingrepen in de mond.

Endocarditisprofylaxe is *niet* geïndiceerd bij het geven van lokale anesthesie, bloeding van lippen of orale mucosa door een trauma, het aanbrengen van een tatoeage of piercing, scleroseren en het ligeren van hemorroiden.

Endocarditisprofylaxe bij ingrepen in geïnfecteerd weefsel:⁸

- flucloxacilline 2 g oraal 30 tot 60 minuten voor de ingreep (kinderen 50 mg/kg met een maximum van 2 g);
- bij overgevoeligheid voor penicilline of indien de patiënt in de zeven dagen voor de ingreep met penicilline is behandeld: clindamycine 600 mg oraal 30-60 minuten voor de ingreep (kinderen: < 10 kg: 150 mg, 10-30 kg: 300 mg, 30-70 kg: 450 mg, > 70 kg: 600 mg).

Endocarditisprofylaxe bij mondheelkundige behandeling:⁸

- amoxicilline 3 g oraal 30-60 minuten voor de ingreep (kinderen 50 mg/kg; maximaal 3 g oraal);
- bij overgevoeligheid voor penicilline of indien de patiënt in de zeven dagen voor de ingreep met penicilline is behandeld: clindamycine 600 mg oraal 30-60 minuten voor de ingreep (kinderen: < 10 kg: 150 mg, 10-30 kg: 300 mg, 30-70 kg: 450 mg oraal).

In 2008 schreven Wright et al. in de JAAD een 'Advisory Statement' over hetzelfde onderwerp.⁹ Zij raden aan om eveneens antibioticaprofylaxe te geven in de volgende omstandigheden: operatie aan het been of in de lies, een wigexcisie van lip of oor, huidflaps op de neus, huidtransplantatie en een uitgebreide inflammatoire dermatose, omdat er een 'grote' (geciteerde studies variëren tussen 0,7-8,7%) kans bestaat op lokale infectie van het operatiegebied. Let wel dat ook in deze omstandigheden een eenmalige dosis 30-60 minuten voor de operatie wordt aangeraden (in sommige omstandigheden ook postoperatieve dosis). Meer studies zijn echter nodig om de zin van profylaxe aan te tonen, afgewogen tegen het risico van resistentievorming, allergische reacties tegen het antibioticum en de kosten. Problemen om verscheidende studies over postoperatieve infecties met elkaar te vergelijken zijn de verschillende definities die voor 'infectie' worden gehanteerd, maar ook de grote aantallen patiënten die nodig zijn om de resultaten statistisch significant te krijgen.^{9,10}

BESPREKING

Ernstige tot levensbedreigende complicaties bij dermatochirurgie zijn gelukkig heel erg zeldzaam.¹¹⁻¹⁵ Kimyai-Asadi en Goldberg hebben in hun retrospectieve studie met 3.937 patiënten, van wie 2.397 extramuraal (*office-based*) en 1.540 in een ziekenhuis een mohsoperatie en reconstructie van het defect kregen, de grote complicaties in kaart gebracht (ingekorte versie in tabel 1).¹² Geen enkele grote complicatie trad op en zij besloten dat in beide settings dermatochirurgie veilig is. Coock en

Perone onderzochten prospectief de incidentie van complicaties bij 1.358 operaties, eveneens bij mohs micrografische chirurgie en reconstructie van het ontstane defect.¹³ Zij hadden een complicatie-incidentie van 1,64%; het betroffen kleine complicaties zoals flapnecrose of ontstaan van een hematoom en bij geen enkele complicatie was assistentie van een ander specialisme of opname van de patiënt vereist. Sinds 2000 is er in Florida een verplichte aangifte van alle ernstige complicaties (vergelijkbaar met tabel 1) uitgevoerd in een extramurale setting. Colidron concludeert uit deze data dat er bij dermatologen geen doden zijn gevallen maar wel drie ziekenhuistransfers nodig waren (vasovagale reactie, brandwond door een gaasje dat ontvlamde, atriumfibrillatie).¹⁴ Bij de plastisch chirurgen echter waren 26 ziekenhuistransfers en zeven doden te betreuren, voornamelijk bij liposuctie onder algehele anesthesie en bij intraveneuze sedatie. Bij het gebruik van tumescentanesthesie door een ervaren arts lijkt liposuctie een veilige ingreep te zijn.¹¹

CONCLUSIE

Dermatochirurgische ingrepen zijn veilig voor de patiënt, zowel intra- als extramuraal uitgevoerd. Het is belangrijk hierbij rekening te houden met onder andere medicatiegebruik, medische voorgeschiedenis, totale dosis anestheticum en allergieën. De incidentie van kleinere complicaties, zoals in tabel 1 weergegeven, is laag en hangt voor een deel af van de ervaring en kundigheid van de operator, samen met de medische omstandigheden (bijvoorbeeld gebruik van bloedverdunners, immuungecompromitteerde status, inflammatoire dermatosen) en gewoonten (roken!) van de patient.^{9,11,13}

LITERATUUR

1. Fader DJ, Johnson TM. Medical issues and emergencies in the dermatology office. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:1-18.
2. Thyssen JP, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis* 2008;59:69-78.
3. Larson MJ, Taylor RS. Monitoring vital signs during outpatient Mohs and post-Mohs reconstructive surgery performed under local anesthesia. *Dermatol Surg* 2004;30:777-83.
4. Lewis KG, Dufresne RG. A meta-analysis of complications attributed to anticoagulation among patients following cutaneous surgery. *Dermatol Surg* 2008;34:160-5.
5. Klomp MA, Opstelten W. NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Endocarditisprofylaxe. Eerste herziening, december 2009.
6. Abraham-Inpijn L. Antibiotica-profylaxe bij patiënten met een kunstgewricht. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2005;112:90-4.
7. Nederlandse Orthopaedische Vereniging. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose, 2007.
8. Endocarditisprofylaxe commissie van de Nederlandse Hartstichting. Preventie bacteriële endocarditis. Herziening augustus 2008.
9. Wright TI, Baddour LM, Elie F, Berbari EF, et al. Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: Advisory statement. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:464-73.
10. Shurman DL, Benedetto AV. Antimicrobials in dermatologic surgery: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:505-10.
11. Hancox JG, Venkat AP, Coldiron B, Feldman SR, Williford PM. The safety of office-based surgery review of recent literature from several disciplines. *Arch Dermatol* 2004;140:1379-82.
12. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Peterson SR, Silapint S, Jih MH. The incidence of major complications from Mohs micrographic surgery performed in office-based and hospital-based settings. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:628-34.
13. Cook JL, Perone JB. A prospective evaluation of the incidence of complications associated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2003;139:143-52.
14. Coldiron BM, Healy C, Bene NI. Office surgery incidents: what seven years of Florida data show us. *Dermatol Surg* 2008;34:285-91.
15. Aasi SZ, Leffell DJ. Complications in dermatologic surgery: how safe is safe? *Arch Dermatol* 2003;139:213-4.

SAMENVATTING

Ernstige complicaties komen zelden voor bij dermatochirurgische ingrepen. Wel zijn er een aantal omstandigheden waarmee rekening moet worden gehouden, zoals medische voorgeschiedenis, hartafwijkingen en -operaties, gewrichtsprothesen, allergieën en medicatiegebruik van de patiënt. Dermatologische ingrepen door de ervaren dermatoloog blijken zowel intra- als extramuraal zeer veilig voor de patiënt te verlopen.

TREFWOORDEN

chirurgie – urgenties – calamiteiten

SUMMARY

Serious lifethreatening adverse events are very rare following dermatologic surgical procedures. However there are factors to consider before operating on a patient. These include :medical history, congenital heart conditions, heart operations, jointprotheses, allergies, medication. Dermatologic surgery, performed in either a hospital-based or an office-based setting, has proven to be very safe.

KEYWORDS

surgery – emergencies – complications

ARTIKELN

Tuchtzaken gemiste melanomen

F. van Rooijen¹, W. Bergman²

¹ Anios dermatologie, st. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

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

Correspondentieadres:

F. van Rooijen

E-mail: f.van.rooijen@antoniusziekenhuis.nl

INLEIDING

Als arts loopt men het risico aangeklaagd te worden en voor het tuchtcollege te moeten verschijnen. Hoe vaak komt dit echter voor in de dermatologie? En bij welke pathologie?

Met de zoekterm 'dermatoloog' in de database van de website www.tuchtcollege-gezondheidszorg.nl werden vanaf januari 2000 43 casus gevonden. Echter bij 28 casus werd een andere specialist aangeklaagd en werd de dermatoloog alleen genoemd. Bij vijftien casus was een dermatoloog betrokken, waarvan bij één casus deze samen met zijn waarnemer werd aangeklaagd en daarnaast één casus verjaard was. In tien jaar zijn dus dertien tuchtzaken tegen dermatologen beschreven. Zes van de dertien casus betroffen dermato-oncologie, BCC's en melanomen, waarbij tweemaal een waarschuwing werd toegekend. De andere klachten werden ongegrond verklaard. Een drietal casus zal worden besproken van gemiste diagnoses van melanomen waaruit een tuchtzaak is ontstaan. Ter illustratie in tabel 1 het aantal afgehandelde klachten naar specialisme van aangeklaagde artsen in 2009.

Regionaal tuchtcollege 2009 ¹	
Afgehandelde klachten naar specialisme aangeklaagde arts	
1. Huisartsgeneeskunde	237
2. Psychiatrie	121
3. Heelkunde	52
4. Bedrijfsgeneeskunde	34
5. Plastische chirurgie	31
6. Interne geneeskunde	24
7. Orthopedie	23
8. Verzekeringsgeneeskunde	21
9. Cardiologie en neurologie	18
... Dermatologie	5

Tabel 1.

JURIDISCHE AFWEGINGEN¹

De Wet BIG kent twee tuchtnormen waaraan de tuchtcolleges toetsen of een beroepsbeoefenaar zorgvuldig heeft gehandeld. In de eerste tuchtnorm wordt getoetst of de arts zorgvuldig heeft gehandeld ten opzichte van de patiënt of zijn naasten. In de tweede tuchtnorm wordt getoetst of de beroepsbeoefenaar heeft gehandeld in het algemeen belang van de individuele gezondheidszorg. Deze norm gaat over het algemeen functioneren van de arts. Wanneer het handelen van de arts wordt beoordeeld in de eerste tuchtnorm, worden de drie volgende voorwaarden beoordeeld:

1. Is er sprake van toerekenbaar tekortschieten van de hulpverlener tegenover de patiënt?
2. Is er schade ontstaan?
3. Is er een causaal verband tussen deze fout en de schade?

De rechter moet onrechtmatige gevaarzetting aantonen; een patiënt wordt aan meer risico blootgesteld dan in die situatie gerechtvaardigd is of een diagnose wordt later gesteld dan optimaal mogelijk is (of niet, dan wel fout gesteld). Duidelijk dient te worden of de arts wist of behoorde te weten dat er sprake was van gevaarzetting die extra zorg vereiste. Een probleem hierbij voor de rechter is *hindsight bias*: achteraf is het makkelijk praten. Daarom moet het onderzoek niet retrospectief worden gereconstrueerd maar stap voor stap vanaf het begin.

MAATREGELEN¹

Na de beoordeling van het handelen van de arts kunnen verschillende maatregelen worden opgelegd, namelijk:

- **Waarschuwing.** Hiermee laat het college de arts weten dat deze zijn houding of gedrag moet veranderen.
- **Berisping.** Dit is een zwaarder middel dan een waarschuwing; het college veroordeelt hiermee het gedrag van de hulpverlener omdat deze een ernstige fout heeft gemaakt.
- **Geldboete.** De beroepsbeoefenaar moet een boete van maximaal € 4.500,- betalen aan de Staat der Nederlanden.
- **Schorsen.** De aangeklaagde arts wordt maximaal een jaar uit het BIG-register geschorst. Hij of zij mag in die periode zijn titel niet gebruiken en bepaalde medische handelingen niet meer uitvoeren.



Figuur 1. Amelanotisch melanoom, langdurig behandeld als verruca.

- *Gedeeltelijke ontzegging om het beroep uit te oefenen.* De arts blijft wel geregistreerd, maar mag bepaalde handelingen niet meer verrichten.
- *Schrappen uit het register.* De zorgverlener mag zijn beroep niet langer uitoefenen en zijn titel niet meer voeren. Doet hij dat wel, dan is hij strafbaar.

In de meerderheid van de procedures wordt de klacht echter ongegrond verklaard.

CASUS 1

In september 2006 werd bij patiënte een bultje onder de linker kleine teen als wrat behandeld door de huisarts. In mei 2007 werd patiënte verwezen naar de dermatoloog waar excochleatie plaatsvond van de wrat zonder het uitvoeren van PA-onderzoek. Na twee weken vond controle plaats, waarbij de dermatoloog een bindweefselrandje verdacht van de vorming van een granuloma pyogenicum. Er stond een controle voor over drie weken gepland waarop de patiënte niet is verschenen. In januari 2008 kwam patiënte opnieuw en werd een afspraak voor over vier weken gemaakt voor excisie van de laesie. Vóór deze afspraak wendde patiënte zich tot een andere dermatoloog waar een biopsie van de plek werd genomen met als uitslag: amelanotisch melanoom. De teen werd geamputeerd en de lymfeklieren in de lies werden verwijderd.

Figuur 1 geeft een beeld van een vergelijkbare casus, gezien op de *pigmented lesions clinic* (PLC), op de afdeling Huidziekten van het LUMC.

Overwegingen van het regionaal tuchtcollege (letterlijke weergave)

‘Het regionaal tuchtcollege was op grond van alle informatie van oordeel dat op de aanpak van de dermatoloog betreffende de voetwrat niets was aan te merken. Waar duidelijk is dat een amelanotisch melanoom zeer zelden voorkomt en moeilijk te detecteren is, behoefde zij daar in haar onderzoeken niet bedacht op te zijn. Opmerkelijk acht het college dat tussen juni 2007 en januari 2008 geen consult had plaatsgevonden, terwijl deze wel gepland stond te meer daar patiënte aangaf zeer ongerust te zijn geweest. De klacht is door het college ongegrond verklaard.’²



Figuur 2. Melanoom met halo-eczeem.

CASUS 2

In augustus 2002 werd patiënt verwezen door zijn huisarts ter beoordeling van een pigmentvlekje in de linker oksel en een pigmentvlekje op het linker onderbeen. De huisartsenbrief vermeldde jeuk en schilfering rond de naevi, waarvoor gebruik van clotrimazolcrème was voorgeschreven, echter zonder effect. In september werd patiënt gezien door de dermatoloog en werd geen excisie uitgevoerd ondanks de wens van patiënt. De dermatoloog vermeldde in de status: ‘Linker oksel donkerbruin lenticulair vlekje. Rechter onderbeen asymmetrisch bruin gepigmenteerd vlekje. Op romp polychrome deels rode naevi, een enkele onscherp begrensd. Diagnose a-typische naevi. Therapie zelfcontrole 1 x per kwartaal.’ In de ontslagbrief gaf de dermatoloog hierbij een advies: ‘gezien de statistisch iets verhoogde kans op het ontstaan van een melanoom bij deze patiënten, geef ik ze het advies om de naevi minstens eenmaal per kwartaal op eventuele veranderingen te controleren. Er werd geen controleafspraken gemaakt.’ Veertien maanden later (december 2003) werd patiënt door zijn nieuwe huisarts verwezen naar een andere dermatoloog. Excisie vond plaats van de naevus op het onderbeen en de uitslag van het PA-onderzoek luidde: melanoom, gevorderd, stadium IIIb. Figuur 2 toont een vergelijkbare casus uit het LUMC met een ‘halo-eczeem’ rond een beginnend melanoom.

Overwegingen van het tuchtcollege

‘Door het college werd de maatregel van waarschuwing opgelegd wegens het onvoldoende toetsbaar opstellen door de eerstgenoemde dermatoloog. Uit de status viel niet te achterhalen op grond van welke bevindingen hij tot zijn diagnose was gekomen. Met name in het licht van de in de verwijsbrief van de huisarts genoemde factoren (jeuk en schilfering), volgde het college de dermatoloog niet in zijn stelling dat hij toereikend onderzoek had gedaan.’

CASUS 3

In juni 2004 werd patiënt verwezen naar de dermatoloog wegens problemen in de liezen. Patiënt liet op de valreep een knobbeltje op het schouderblad zien dat snel groter werd. De dermatoloog overwoog een atheroomcyste, evenals de huisarts volgens patiënt. In augustus vond controle plaats waarbij de liesproblemen waren opgelost; het knobbeltje was echter gegroeid. De dermatoloog stelde patiënt gerust, maar patiënt wenste verwijdering. In oktober vond excisie plaats en luidde de uitslag van het PA-onderzoek: desmoplastisch melanoom. Figuur 3 toont een vergelijkbare casus van een desmoplastisch melanoom uit het LUMC, ondanks het klassieke beeld toch zeer lastig herkenbaar als maligniteit en ook uiterst zeldzaam.

Overwegingen

‘Het college kwam tot het oordeel dat de arts begrijpelijk en verdedigbaar had gehandeld door aanvankelijk geen bijzondere aandacht te schenken aan de knobbel op de rug, overigens door de patiënt terzijde aan de orde gesteld. De ter zitting getoonde foto's wezen uit dat aanvankelijk sprake was van een atheroomcyste. Het college achtte zelfs niet helemaal uitgesloten dat het melanoom op een andere plaats was ontstaan dan waar de cyste zich bevond. Wat hiervan ook zij, de arts behoeft met de door klager gepresenteerde klachten niet bedacht te zijn op een beloop dat zou resulteren in een kwaadaardig melanoom. De klacht werd afgewezen.’



Figuur 3. Desmoplastisch melanoom.

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Bij dermato-oncologie is de kans op het krijgen van een klacht het grootst. Het stellen van de klinische diagnose melanoom kan erg lastig zijn, met name bij een atypische presentatie zoals in deze drie casus. Hierbij komt het aan op de inschatting van de arts van de specifieke kenmerken van de laesie en de risicofactoren. Het is daarbij van groot belang om goede, volledige verslaglegging te voeren. De rechter zal minder snel een beoordelingsfout bestraffen bij een optimale statusvoering. Afwijkingen van de richtlijn dienen gemotiveerd te worden in de status.

LITERATUUR

1. Jaarverslag 2009 tuchtcolleges voor de gezondheidszorg.
2. www.tuchtcollege-gezondheidszorg.nl

SAMENVATTING

In de afgelopen tien jaar werden dertien tuchtzaken tegen dermatologen beschreven. Het handelen van de arts wordt beoordeeld aan de hand van twee tuchtnormen uit de Wet BIG. Hierna kunnen verschillende maatregelen worden opgelegd. Bij dermato-oncologie, waaronder melanomen, is de kans op het krijgen van een klacht het grootst. Het stellen van de klinische diagnose melanoom kan erg lastig zijn, met name bij een atypische presentatie. Hierbij komt het aan op de inschatting van de arts van de specifieke kenmerken van de laesie en de risicofactoren. Het is daarbij van groot belang om goede, volledige verslaglegging te voeren. De rechter zal minder snel een beoordelingsfout bestraffen bij een optimale statusvoering. In dit artikel wordt een drietal casus besproken van gemiste diagnoses van melanomen waaruit een tuchtzaak is ontstaan.

TREFWOORDEN

tuchtzaken – dermatologen – melanoom – maatregelen – statusvoering

SUMMARY

In the past ten years thirteen disciplinary cases against dermatologists have been reported. The proceedings of the physician are judged by law (BIG). Subsequently, several different disciplinary actions can be taken. Dermato-oncology has the greatest liability for a law suit, especially melanomas. It can be rather difficult to diagnose melanoma clinical, especially when its presentation is atypical. It depends on the evaluation of the physician as regards the specific features of the lesion and the risk factors. Thorough reporting is very important, as it will decrease the chance of being found guilty of inaccurate assessment. In this article three cases of missed melanomas will be discussed.

KEYWORDS

disciplinary cases – dermatologist – melanoma – disciplinary actions – reporting

QUIZ

Dermatoscopie

E.A. Hamminga¹, N.A. Kukutsch²¹ Aio, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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

INLEIDING

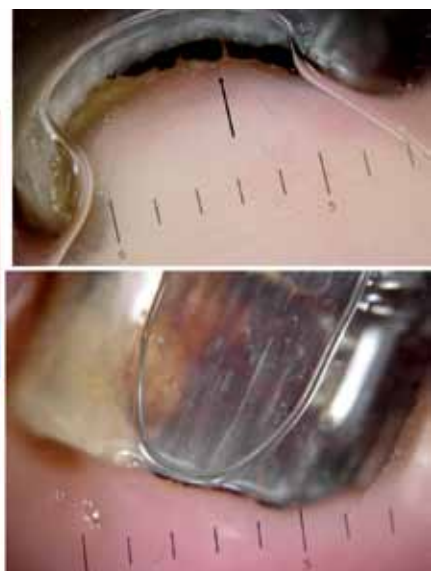
Met deze tweede serie van 10 x 2 casus, verpakt in een quiz, laten wij nu de dermatoscopie van bijzondere lokalisaties (onder andere nagels, handpalmen, voeten, gelaat, slijmvliezen) aan bod komen. De antwoorden op deze casus zijn in consensus gevonden.

CASUS 7

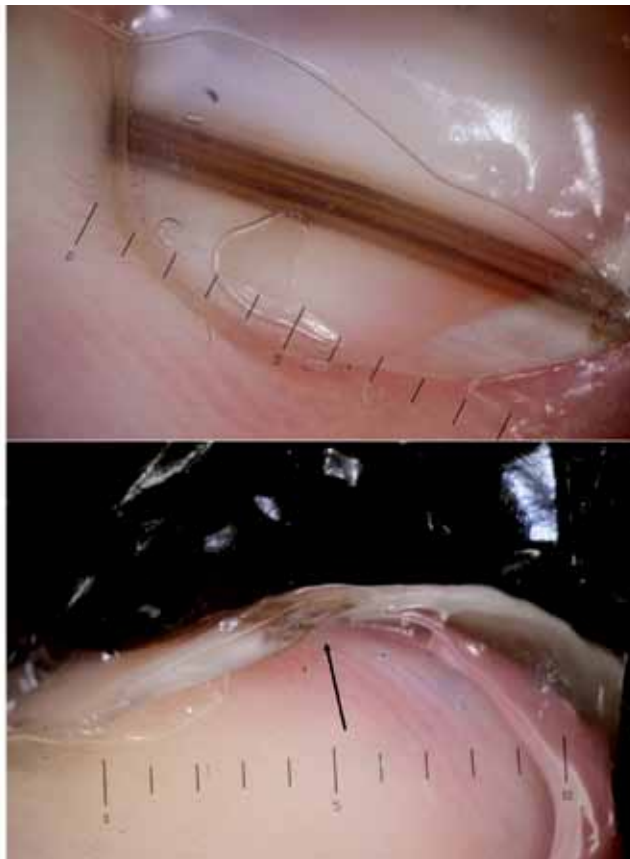
Man, 70 jaar, met een sinds onbekende tijd bestaande donkere vlek op de nagel van digitus III van de linkervoet. De voorgeschiedenis vermeldt meerdere klinisch atypische naevi. Dochter van patiënt is bekend met een melanoom.

1. De zwarte verkleuring subunguaal kan worden gezien bij een infectie met *Scopulariopsis brevicaulis*.
 - a. juist
 - b. onjuist
2. Een biopsie van de nagelmatrix is hier geïndiceerd.
 - a. juist
 - b. onjuist
3. De roodpaarse kleur in deze laesie kan secundair zijn aan een melanoom.
 - a. juist
 - b. onjuist

4. De zwarte verkleuring subunguaal (zie zwarte pijl) vindt haar herkomst in de proximale matrix van de nagel.
 - a. juist
 - b. onjuist
5. De meest waarschijnlijke diagnose is:
 - a. melanocytaire naevus
 - b. subunguale lentigo
 - c. melanoom
 - d. etnische hyperpigmentatie
 - e. geneesmiddelengeïnduceerde hyperpigmentatie
 - f. hemorragie/hematoom
 - g. pseudomonas-/candida-/schimmel-/bacteriële infectie



CASUS 8



Vrouw, 34 jaar, met een sinds twee jaar donker en groter wordende laesie op de nagel van de linkerduim. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. Er is sprake van reguliere, parallelle bruine streepjes.
 - a. juist
 - b. onjuist
2. Bij deze laesie is het microhutchinsonteken afwezig.
 - a. juist
 - b. onjuist
3. De verschillende kleuren bruin bij dermatoscopie zijn een benigne kenmerk.
 - a. juist
 - b. onjuist

4. De bruine verkleuring van de nagelplaat (zie zwarte pijl) vindt zijn herkomst in de matrix van de nagel.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. melanocytair naevus
- b. subunguale lentigo
- c. melanoom
- d. etnische hyperpigmentatie
- e. geneesmiddelengeïnduceerde hyperpigmentatie
- f. hemorragie/hematoom
- g. pseudomonas-/candida-/schimmel-/bacteriële infectie

De antwoorden vindt u op pagina 215.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Granulomateuze periorificiale dermatitis bij een Ghanees meisje

F.H. Wiersma¹, C.H. den Hengst², J. Toonstra³

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie/
Venereologie/Allergologie, Universitair Medisch
Centrum Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zuwe Hofpoort
ziekenhuis, Woerden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie Meander MC
Amersfoort en Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentieadres:

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Drs. Foppe H. Wiersma

Afdeling Dermatologie/Venereologie/Allergologie

(Go2.124)

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

E-mail: f.h.wiersma-2@umcutrecht.nl

INLEIDING

Door het toegenomen internationale verkeer zullen Nederlandse dermatologen steeds vaker exotische beelden zien. We presenteren een 5-jarig meisje uit Ghana met een granulomateuze periorificiale dermatitis. Al eerder beschreven Sillevius Smitt en anderen dit beeld bij een Creoolse patiënt in Nederland.¹ Het herkennen hiervan is belangrijk omdat de genezing in principe spontaan is en door behandeling bespoedigd kan worden. In dit artikel worden de naamgeving, etiologie, behandeling en prognose besproken.



Figuur 1. 5-jarig meisje uit Ghana met een granulomateuze periorificiale dermatitis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 5-jarig Ghanees meisje presenteerde zich kort na aankomst in Nederland bij de huisarts met een papuleuze dermatitis in het gelaat. Deze behandelde zonder duidelijke diagnose gedurende zes weken met hydrocortisoncrème. Omdat dit geen zichtbare verandering gaf, werd het patiëntje doorverwezen naar de dermatoloog. Bij dit bezoek werd diffuus rond haar mond een tiental zeer fijne, afgeplatte, mild jeukende papeltjes met geringe hypopigmentatie gezien. Op grond van het klinische beeld, de huidskleur en de milde jeuk werd aan een lichen nitidus gedacht. Omdat daarbij spontane regressie verwacht werd, volgde een expectatief beleid. Na een jaar verscheen ze op het initiatief van haar moeder opnieuw op de polikliniek: de papels zijn dan fors in aantal en omvang toegenomen en hebben zich uitgebreid richting haar hals, zonder jeuk.

Dermatologisch onderzoek

Bij het tweede bezoek werd symmetrisch aan de wangen, onderkaak en hals een monomorf beeld met honderden huidkleurige, miliaire, solitair dicht op elkaar gelegen papeltjes bij huidtype V gezien (figuur 1). Pustels noch roodheid waren aanwezig. Het meisje maakte geen zieke indruk, er waren geen lymfklieren palpabel.

Histopathologisch onderzoek

Het histopathologisch onderzoek toont een normale epidermis met geringe parakeratose. Oppervlakkig en middermaal wordt uitgebreide granuloomvorming gezien met histiocyten en meerkernige reuscellen en centraal opvallend weefselverval. Voorts is er een gering op het epitheel overgrijpend lymfocytair infiltraat, perivasculair en diffuus in de papillaire dermis. In de elastine-van gieson- (of EVG-)aankleuring is geen verlies van elastine. Aanvullende kleuringen tonen geen micro-organismen (PAS-D, Grocott Ziehl-Neelsen en auramine). Er is geen stapeling van mucine. Op grond hiervan concludeerde de patholoog dat het een granuloma annulare betrof.

Laboratoriumonderzoek

In het oriënterend bloedonderzoek werden een normale bezinking en leukocytenaantal gezien. Vanwege de differentiële diagnose cutane sarcoïdose volgde bepaling van het *angiotensin converting enzyme* (ACE), dat niet afwijkend bleek.

Diagnose

Uiteindelijk werd na intercollegaal overleg de diagnose *childhood granulomatous periorificial dermatitis* (CGPD) gesteld, voorheen bekend als *facial afro-caribbean childhood eruption* (FACE).

Therapie en beloop

Behandeling volgde met erytromycine 2 dd 250 mg gedurende zes maanden. Na die periode waren de huidafwijkingen verdwenen. Er resteerden zeer subtiele puntvormige littekentjes (figuur 2). Tot op heden hebben zich geen recidieven voorgedaan.

BESPREKING

De naamgeving van deze granulomateuze periorificiale dermatitis van de kinderleeftijd is aan verandering onderhevig geweest. Het beeld werd in 1970 voor het eerst gepubliceerd door Gianotti et al.² Ze beschreven vijf Afro-Caribische kinderen met het monomorphe beeld van periorale papels. Zo kwam de term *Gianotti type perioral dermatitis* in omloop. Williams et al.³ beschreven ruim twee decennia later een vergelijkbaar huidbeeld bij kinderen met dezelfde etnische achtergrond. Ze besluiten het beeld een acroniem mee te geven: *facial afro-caribbean childhood eruption* (FACE). Williams kwam daar later echter op terug, omdat het beeld ook bij niet Afro-Caribische kinderen gezien werd.⁴ Waarschijnlijk was er sprake van een populatiebias, concludeerde hij. Als alternatief werd daarom de term *childhood granulomatous periorificial dermatitis* (CGPD) geopperd, maar het gemakkelijk te onthouden acroniem FACE bleef na-echoën. Ons inziens is het wenselijker om van CGPD te spreken.⁵ De term FACE is te beperkt wat betreft etniciteit en distributie. Naast de orificia zoals oren, ogen, neus en mond wordt namelijk ook een perigenitale en



Figuur 2. Restbeeld na behandeling met erytromycine gedurende zes maanden. Persisterende puntvormige littekentjes.

gegeneraliseerde uitbreiding beschreven⁶ zonder dat dit overigens een negatief effect heeft op het beloop. Wat de etiologie betreft zijn er diverse opvattingen. Zo wordt CGPD door sommigen beschouwd als een zeldzame variant van periorale dermatitis.^{5,7} Hoewel de periorale dermatitis klinisch met inflammatoire papels overeenkomsten vertoont, maken de extrafaciale uitbreiding, het minder uitgesproken erytheem en het microscopisch granulomateus perifolliculair infiltraat een duidelijk onderscheid. Bovendien zijn de pustels bij CGPD afwezig, en kunnen de papels doorlopen tot aan het lippenrood.⁵ Andere auteurs trekken op grond van het histologisch beeld juist de conclusie dat CGPD een variant van granulomateuze rosacea betreft.^{3,8} Beide tonen granulomateuze papels in het gelaat en een biopsie met een perifolliculair granulomateus infiltraat.⁶ Andere overeenkomsten zijn de extrafaciale uitbreiding en de gunstige reactie op lokale metronidazol en orale tetracyclines. Het onderscheid wordt gemaakt op grond van de afwezigheid van een periorificiale verdeling bij granulomateuze rosacea en de begeleidende symptomen als erytheem, teleangiëctasieën, pustels en oedeem, die specifiek passen bij rosacea. Een derde opvatting is die van Misago en anderen die het beschouwen als een variant van lupus miliaris disseminatus faciei.⁹ Voor de differentiële diagnostisch moet naast de rosacea en periorale dermatitis gedacht worden aan acne vulgaris, folliculitis, sarcoïdose¹⁰ en

Diagnose	Kliniek	Histologie
Granulomateuze periorificiale dermatitis	Monomorf beeld van geclusterde millaire papels rond mond, neus, ogen en genitaal. Geen vrije zone rond lippenrood.	Dermale tuberculoïde granulomen rond haarfollikels.
Granulomateuze rosacea	Diffuus rood of bruine papels met mogelijk erytheem, pustels, teleangiëctasieën en oedeem.	Dermale tuberculoïde granulomen, vaak rond geruptureerde haarfollikels. Gedilateerde capillairen.
Dermatitis perioralis	Monomorfe erythemateuze papels en papulopustels rond ogen, neus en mond. Vrije zone rond lippenrood.	Dermale tuberculoïde granulomen en daarbij ook epidermale eczemateuze veranderingen zoals parakeratose en spongiose.
Sarcoïdose	Zeer divers, waaronder rood tot geel-bruine papels in het gelaat.	Dermale epitheloïde 'naakte' granulomen van histocyten en reuscellen met opvallend gering lymfocytair infiltraat. Aanwezigheid schaumann- en asteroïdlichaampjes is suggestief.

Tabel 1. Differentiële diagnose van periorificiale papels bij kinderen.

lupus miliaris disseminatus faciei (LMDF) (tabel 1).^{5,9} Gezien de etnische achtergrond dachten we ook aan sarcoidose, hoewel dit bij kinderen zeldzaam is. Bij kinderen onder de 15 jaar gaat deze systemische aandoening bijna altijd gepaard met cutane afwijkingen⁸ en moet men attent zijn op symptomen zoals vermoeidheid, gewichtsverlies, hoesten, artritis, lymfadenopathie en uveïtis.⁹ Histologisch betreft het dan granulomen met opvallend weinig lymfocyten zonder centrale necrose. Bij twijfel dient aanvullend onderzoek verricht te worden als een thoraxfoto en een oriënterend laboratoriumonderzoek inclusief *angiotensine convertering enzyme*.^{6,10}

Bij CGPD verdwijnt de afwijking na maanden tot jaren en laat deze doorgaans geen littekens achter.¹⁻¹⁰ In een enkel geval resteren kleine puntvormige littekentjes,⁵ zoals ook bij ons patiëntje (figuur 2). Er zijn geen grotere onderzoeken naar het effect van behandelen, maar het vermoeden bestaat dat het natuurlijk beloop hierdoor bespoedigd wordt.⁶ De behandeling bestaat onder andere uit 0,75%-metronidazolgel,^{5,6} systemische erytromycine^{3,6,8,11} en tetracyclines.⁷ Het gebruik van lokale corticosteroïden wordt vanwege het induceren van dermatitis perioralis afgeraden.^{6,7} Meer recent werden ook casus beschreven met een snelle reactie op orale minocycline 100 mg/dag in combinatie met topicale tacrolimus 0,03%⁹ en tacrolimus alleen, waarbij verbetering zelfs binnen twaalf dagen optrad.¹² Het is vermeldenswaardig dat diverse auteurs aanvankelijk met de werkdiagnose sarcoidose zonder effect behandelden met hydroxychloroquine 100 mg 1 dd. gedurende vier maanden^{5,10}.

Concluderend is CGPD een benigne aandoening met spontane regressie. Het monomorfe beeld van miliaire periorificiale papels is kenmerkend. Behandeling is in theorie niet nodig, maar kan het beloop bespoedigen. Standaardbehandeling is grotendeels met antibiotica, maar het is de vraag of dit het ontstaan van littekens beïnvloedt. Gegevens hierover ontbreken. Het gunstige effect van tacrolimus is prikkelend en vraagt om herhaling en verdere toetsing.

SAMENVATTING

Granulomateuze periorificiale dermatitis wordt met name gezien bij negroïde prepubertale kinderen. Het klinische beeld wordt gekarakteriseerd door monomorfe papels rond ogen, neus en mond. Het heeft een goedaardig beloop met neiging tot spontane regressie. Behandeling bestaat uit lokale en orale antibiotica. We bespreken een 5-jarig Ghanees meisje met een granulomateuze periorificiale dermatitis en een gunstige reactie op erytromycine. De etiologie, differentiële diagnose en behandeling worden besproken.

TREFWOORDEN

granulomateuze periorificiale dermatitis – facial Afro-Caribbean childhood eruption

LITERATUUR

1. Sillevius Smitt JH, Das PK, Ginkel CJW van. Granulomatous perioral dermatitis (facial Afro-Caribbean childhood eruption [FACE]). *Br J Dermatol* 1990;15:163-6.
2. Gianotti F, Ermacora E, Benelli M-G, Caputo R. Particulière dermatite periorale infantile. Observations sur 5 cas. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1970;77:341.
3. Williams HC, Ashworth J, Pembroke AC, Breathnach SM. FACE - facial Afro-Caribbean childhood eruption. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:163-6.
4. Williams HC. Childhood granulomatous periorificial dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1996;6:515.
5. Knautz MA, Leshner JL. Childhood granulomatous periorificial dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1996;13:131-4.
6. Urbatsch AJ, Frieden I, Williams ML, Elewski B, Anthony JM, Paller AS. Extrafacial and Generalised Granulomatous Perioficial Dermatitis. *Arch Dermatol* 2002;138:1354-8.
7. Zalaudek I, Di Stefani A, Ferrara G, Argenziano G. Childhood granulomatous periorificial dermatitis: a controversial disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:252-5.
8. Frieden IJ, Prose NS, Van Fletcher MD, Turner ML. Granulomatous perioral dermatitis in children. *Arch Dermatol* 1989;125:369-73.
9. Misago N, Nakafusa J, Narisawa Y. Childhood granulomatous periorificial dermatitis: lupus miliaris disseminatus faciei in children? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:470-3.
10. Anthony FC, Buckley DA, Russel-Jones R. Childhood granulomatous periorificial dermatitis in an Asian girl - a variant of sarcoid?. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:275-6.
11. Choi YL, Lee KJ, Cho HJ, et al. Case of childhood granulomatous periorificial dermatitis in a Korean boy treated by oral erythromycin. *J Dermatol* 2006;33:806-8.
12. Hussain W, Daly BM. Granulomatous periorificial dermatitis in an 11-year-old boy: dramatic response to tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:137-8.

SUMMARY

Granulomatous periorificial dermatitis occurs predominantly in prepubertal black children and is characterized by a monomorphous, micropapular eruption around eyes, nose and mouth. It is benign and its course is self-limited. Treatment includes local and oral antibiotics. We present a five year old girl from Ghana with Childhood granulomatous periorificial dermatitis that responded well to erythromycin. Etiology, differential diagnosis and treatment options are discussed.

KEYWORDS

granulomatous periorificial dermatitis – facial Afro-Caribbean childhood eruption

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
geen

Birt-hogg-dubésyndroom: behandeling van fibrofolliculomen met CO₂-laser

M. Houtappel¹, E.H. Jaspars², E.G. Langeveld-Wildschut³

¹ Hagaziekenhuis, afdeling Dermatologie, locatie Leyweg/Sportlaan, Den Haag

² TergooiZiekenhuizen, afdeling Pathologie, locatie Blaricum

³ TergooiZiekenhuizen, afdeling Dermatologie, locatie Hilversum en Estetisch Medisch Centrum Tergooiziekenhuizen

Correspondentieadres:

Mayke Houtappel
Hagaziekenhuis, locatie Leyweg
Afdeling Dermatologie
Leyweg 275
2545 CH Den Haag
Telefoon: 070 2102039
Fax: 070 2104068
E-mail: mhoutappel@hotmail.com

INLEIDING

Het birt-hogg-dubésyndroom (BHD) is een zeldzame autosomaal dominant overervende genodermatose, voor het eerst beschreven door drie artsen (Birt, Hogg en Dubé) in 1977.¹ Het syndroom wordt gekenmerkt door multipale fibrofolliculomen/trichodiscomen met een verhoogd risico op nier-tumoren en pneumothorax.²⁻⁴ Een gen (FLCN) op chromosoom 17p is recent geïdentificeerd.^{5,6} Behandeling van de ontsierende huidafwijkingen is beperkt. Wij beschrijven een casus van een patiënt met het BHD-syndroom, die succesvol werd behandeld met de CO₂-laser.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 59-jarige man bezocht de polikliniek dermatologie in verband met een sinds de puberteit bestaande huidafwijking in het gezicht. Zijn vader en broer hadden dezelfde huidafwijking in het gezicht. Patiënt heeft geen fysieke klachten, maar hij lijdt onder het ontsierende aspect van de huidafwijking. Patiënt is bekend bij de huisarts met hypertensie, hypercholesterolemie en een melanoom gelokaliseerd op het rechter bovenbeen, waarvoor hij in het Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam behandeld is.

Dermatologisch onderzoek

In het gezicht en op de oren zagen wij meer dan vijftig gele nodi met een diameter van 2 tot 5 mm, die vast elastisch aanvoelden (figuur 1A,B,C).

Differentiële diagnose

Op grond van de kliniek overwogen wij de mogelijkheid van talgklierhyperplasie en basaalcelcarcinoom in het kader van een syndroom.

Histopathologisch onderzoek

Een huidbiopt in het gelaat toont een centraal getroffen haarfollikel met een opvallende epitheelproliferatie, waarbij grillige, deels anastomoserende uitlopers worden gevormd, omgeven door een com-



Figuur 1A+B+C. Klinisch beeld van multipale fibrofolliculomen gelokaliseerd op voorhoofd, wangen, neus en oren in het kader van het birt-hogg-dubésyndroom.

pact stroma, dat scherp begrensd is ten opzichte van het pre-existente bindweefsel van de dermis (figuur 2).

Diagnose

Multipale fibrofolliculomen in het kader van het birt-hogg-dubésyndroom.

Behandeling

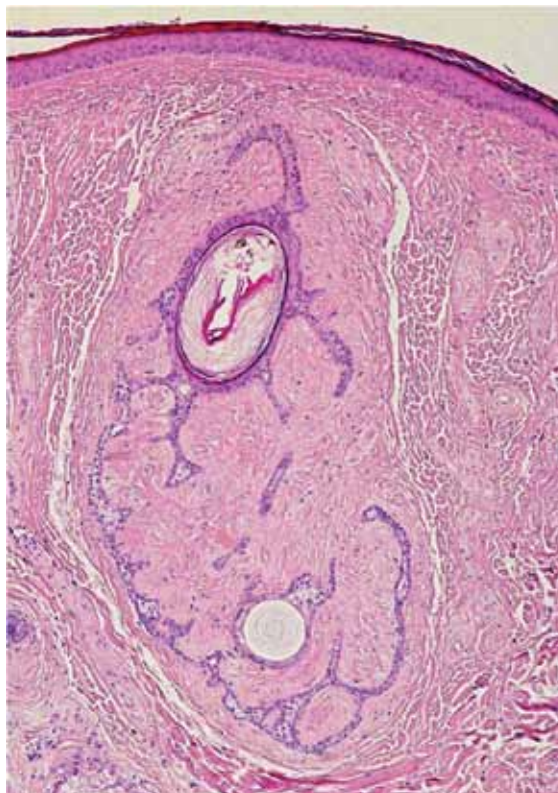
Patiënt is verwezen naar de klinisch geneticus in het VU medisch centrum te Amsterdam voor DNA-diagnostiek en verwijzing naar de internist. DNA-diagnostiek toonde aan dat patiënt drager is van een pathogene mutatie in het FLCN-gen. Dit gegeven bevestigt de diagnose birt-hogg-dubésyndroom. Aanvullend echo-onderzoek van de nieren toonde geen bijzonderheden.

Patiënt ondervond veel hinder van de cosmetisch storende huidafwijkingen in het gelaat; zijn psychosociale functioneren werd hierdoor belemmerd. Om die reden zijn wij in overleg met hem gestart met behandeling met het doel het cosmetisch aspect te verbeteren. Wij hebben vooraf uitleg gegeven over de werking en bijwerkingen van de behandeling en over het te verwachten resultaat. Wij bespraken dat het mogelijk is dat de huidafwijkingen na de behandeling recidiveren. Allereerst zijn op proef een tweetal laesies rechts op het voorhoofd verwijderd met de CO₂-laser (Sharplan 55 W, 3 mm, 0,08 seconden, 3-8 passes) en links op het voorhoofd verwijderd door middel van curettage en elektrocoagulatie (Esthetisch Medisch Centrum Tergooiziekenhuizen, Hilversum). De huid is nabehandeld met fusidine-zalf 2 dd gedurende een week. Bij controle na zes weken is een duidelijke verbetering te zien van de proefplekken. Het cosmetisch aspect van de met de CO₂-laser behandelde huidlaesies was veel fraaier. Patiënt gaf aan dat de genezing ongeveer vier weken heeft geduurd. Vervolgens zijn in drie sessies onder lokale anesthesie meer dan 40 fibrofolliculomen op voorhoofd, wangen en neus verwijderd met de CO₂-laser. Niet alle laesies konden in deze sessies verwijderd worden. Patiënt was na drie sessies zelf erg tevreden met het cosmetisch resultaat (figuur 3A,B). Eventueel zal in een later stadium nog een laatste sessie gepland worden. Patiënt blijft onder controle bij de internist voor een jaarlijks nieronderzoek dat van belang is voor vroege opsporing van niertumoren.

BESPREKING

Birt-hogg-dubésyndroom (BHD) is een zeldzame autosomaal dominant overervende genodermatose, beschreven door drie artsen (Birt, Hogg en Dubé) in 1977.¹ Het syndroom wordt gekenmerkt door multipale fibrofolliculomen/trichodiscomen, een verhoogd risico op niertumoren en pneumothorax met voorkerslokalisaties op gezicht, hals en bovenste deel van de romp.²⁻⁴ Een gen (FLCN) op chromosoom 17p is recent geïdentificeerd.^{5,6}

De diagnose wordt gesteld door de dermatoloog,



Figuur 2. Histologisch beeld van het biopt van een van de huidtumortjes (V 100x).

patholoog en de klinisch geneticus en is vaak een uitdaging. De dermatoloog dient tien of meer fibrofolliculomen vast te stellen, waarvan er ten minste één histopathologisch is bevestigd. De klinisch geneticus verricht het DNA-onderzoek en verwijst patiënt naar de internist om een onderliggende niertumor en/of longcysten uit te sluiten. Differentiaaldiagnostisch kan men denken aan talgklierhyperplasie, basaalcelcarcinoom en andere adnextumoren. Het herkennen van multipale huidtumoren in het kader van een syndroom is belangrijk.⁷

Behandeling van de ontsierende huidafwijkingen is beperkt. In de literatuur is in 2000 door Gambichler et al. een patiënte beschreven met het BHD-syndroom, die met goed effect is behandeld



Figuur 3A+B. Eindresultaat na drie sessies met de CO₂-laser.

met erbium-YAG-laser, maar na zes maanden een recidief kreeg.⁸ In 2001 beschreven Jacob et al. een patiënt met het BHD-syndroom, die effectief behandeld is met CO₂-laser en erbium-YAG-laser.⁹ Wij beschrijven de tweede casus met het BHD-syndroom, die succesvol behandeld is met CO₂-laser.

LITERATUUR

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977; 113:1674-7
2. Roth JS, Rabinowitz AD, Benson M, Grossman ME. Bilateral renal cell carcinoma in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 1055-6
3. Toro JR et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1195-202
4. Zbar B, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:393-400
5. Schmidt LS et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2001;69:876-82.
6. Nickerson et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2002;2:157-64.
7. Ferzli PG, Millett CR, Newman MD, Heymann WR. The dermatologist's guide to hereditary syndromes with renal tumors. *Cutis* 2008;81:41-8.
8. Gambichler T, Wolter M, Altmeyer P, Hoffman K. Treatment of Birt-Hogg-Dubé syndrome with erbium:YAG laser. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(5 Pt 1):856-8.
9. Jacob CI, Dover JS. Birt-Hogg-Dubé syndrome: treatment of cutaneous manifestations with laser skin resurfacing. *Arch Dermatol* 2001;137:98-9.

SAMENVATTING

Een 59-jarige man bezocht de polikliniek dermatologie in verband met multiple huidskleurige nodi gelokaliseerd op voorhoofd, wangen, neus en oren. Aanvullend histopathologisch onderzoek van een huidbiopsie van één van de nodi laat een fibrofolliculoom zien. Behandeling van deze ontsierende huidafwijking is beperkt. Wij beschrijven een patiënt met het Birt-hogg-dubésyndroom, die succesvol is behandeld met CO₂-laser.

TREFWOORDEN

birt-hogg-dubésyndroom – diagnose, behandeling, fibrofolliculomen

SUMMARY

A 59-year-old male visited the outpatient clinic of dermatology with multiple nodules on his forehead, cheeks, nose and ears. Histopathology of one of these nodules showed a fibrofolliculoma. Treatment of this disfiguring skin disease is limited. We describe a patient with BHD syndrome successfully treated with CO₂-laser.

KEYWORDS

Birt-Hogg-Dubé syndrome – diagnosis, treatment – fibrofolliculomas

Geïmporteerde ulcera: infectieus of inflammatoir?

M.A.D. Peters¹, D. van der Zwaan², J.R. Mekkes³

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie,
Flevoziekenhuis, Almere

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis,
Almere

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch
Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres

Marieke Peters

Flevoziekenhuis

Afdeling Dermatologie

Hospitaalweg 1

1315 R.A. Almere

E-mail: mpeters@flevoziekenhuis.nl



Figuur 1. Multipole ulcera, deels met grote exsudatieve crustae.



Figuur 2a. Weke delen zwelling en botdestructie van digitus II, IV en V.
Figuur 2b. De röntgenfoto laat een typisch honingraat patroon zien, gekarakteriseerd door cysteuze radiolucente gebieden in het bot. Een subcutane nodus van foto 2a is ook op de röntgenfoto te zien. De combinatie van deze radiologische bevindingen is diagnostisch.⁴

Op onze polikliniek huidziekten presenteerde zich een 20-jarige Afrikaans-Caribische vrouw met een blanco voorgeschiedenis, na een verblijf van zeven maanden in Paramaribo, Suriname. Sinds drie maanden was er sprake van pijnlijke, niet genezende ulcera en noduli op de handen, bovenarmen, schouders, rug en gelaat (figuur 1). Sommige van deze ulceraties lieten een sporotrichoïde distributie zien. Patiënte vertelde verder dat ze eerder soortgelijke huidafwijkingen aan haar onderbenen en billen heeft gehad, welke spontaan genazen in een paar weken tijd en donkere niet-pijnlijke littekens achterlieten. De gewrichten onder de noduli van de vingers waren pijnlijk.

Zij is niet in het binnenland geweest, maar ze is wel regelmatig door muggen geprikt gedurende haar verblijf. Er was geen sprake van koorts, nachtsweeten, ademhalingsproblemen of gewichtsverlies. Bij algemeen lichamelijk onderzoek was er sprake van inguinale en axillaire lymfadenopathie en een lichaamstemperatuur van 37,8 °C. Screenend laboratoriumonderzoek liet een anemie zien: Hb 4,9 mmol/l (normale waarde: 7,5-10 mmol/l) en lymfocytopenie: lymfocyten $0,38 \times 10^9/\text{l}$ (normale waarde: $1,0-4,0 \times 10^9/\text{l}$). Verder was er sprake van verhoogde ontstekingsparameters BSE 80 mm/uur (normale waarde BSE < 20 mm/uur) en CRP 38 mg/l (normale waarde < 10 mg/l). Aanvullend histopathologisch onderzoek liet niet-verkazende granulomen zien met langerhanscellen en multinucleaire reuscellen. Een X-thoraxfoto liet geen lymfadenopathie en/of infiltraten zien. Een X-hand liet botdestructie in alle klinisch gezwollen vingers zien (figuur 2a en 2b). Vanwege het lange verblijf in de tropen werd ook onderzoek verricht naar tropische infecties zoals diepe mycosen en mycobacteriële infecties. Mycobacteriën werden niet aangetoond; kweken op eventuele schimmels waren negatief, ook de mantouxtest en hiv-test waren negatief.

Echter, de concentraties van lysozym: 6,2 mg/l (normale waarde: 1,2-3,5 mg/l) en angiotensine converterend enzym: 83 U/l (normale waarde: 7-20 U/l) in het serum waren verhoogd. Herbeoordeling van de röntgenfoto's liet lytische laesies in de botten van de handen en voeten zien met een honingraatpatroon. Op basis van het klinisch beeld en het histopathologisch onderzoek werd de diagnose ulcererende cutane sarcoïdose en ossale sarcoïdose gesteld. De grote hoeveelheid exsudaat was waarschijnlijk het gevolg van een secundaire bacteriële infectie. Een

CT-scan van de thorax liet nodulaire afwijkingen zien ter hoogte van de fissura minor en major met een perilymfatische distributie welke suggestief is voor sarcoïdose.

Longfunctietesten lieten geen afwijkingen zien. Er waren geen aanwijzingen voor hypercalciëmie, uveïtis, neurologische en cardiale manifestaties van sarcoïdose.

Vanwege de botdestructie en de ernst van de huidafwijkingen werd er gestart met prednison 0,5 mg/kg. De ulceraties genazen binnen een paar weken. Patiënte herstelde van haar anemie en lymfocytopenie.

Sarcoïdose is een chronische granulomateuze systeemziekte van onbekende origine. Cutane manifestaties komen regelmatig voor, maar ulcererende huidafwijkingen zijn zeldzaam.¹ Ulceratieve sarcoïdose kan lijken op een (tropische) infectie. Alhoewel de longen de meest voorkomende betrokken organen zijn, kan het granulomateuze proces ook de botten aantasten. Betrokkenheid van de botten komt voor bij zo'n 5% van de patiënten met sarcoïdose.²

De diagnose sarcoïdose komt tot stand door verenigbare klinische en radiologische bevindingen, gesteund door histopathologisch bewijs in de vorm van niet-verkazende epitheliale granulomen in één of meer organen en tegelijkertijd de afwezigheid van micro-organismen.³

LITERATUUR

1. Albertini JG, Tyler W, Miller OF. Ulcerative sarcoidosis. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1997;133:215-9.
2. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma Om P. Bone sarcoidosis. *Current Opinion in Rheumatology* 2000;12:321-30.
3. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. Review article, *Medical Progress. N Engl J Med* 2007;357:2153-65.
4. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004;24:87-104.

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:
Dr. Anton C. de Groot
Schipsootweg 5
8351 HV Wapserveen
Telefoon: 0521 320332
E-mail: antondegroot@planet.nl
www.patchtesting.info

ANAMNESE

Een 32-jarige man, oorspronkelijk afkomstig uit Turkije, wordt naar u verwezen vanwege een zweertje op zijn scrotum (figuur 1). Hij is getrouwd en noch hij noch zijn echtgenote hebben andere seksuele contacten gehad. De huisarts schrijft dat hij de patiënt regelmatig ziet met aften in zijn mond, die redelijk reageren op lokale behandeling met lidoïne en corticosteroiden. Uit de anamnese komt alleen naar voren dat hij een jaar geleden pijnlijke

'bulten' op zijn linker onderbeen heeft gehad, die vanzelf weer verdwenen zijn.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

U ziet een oppervlakkige ulceratie op het scrotum. Op dit moment heeft de patiënt geen aften in de mond. Bij verder lichamelijk onderzoek ziet u geen bijzonderheden.

VRAGEN

1. Aan welke aandoening denkt u?
2. Welke vragen stelt u nog aan uw patiënt?
3. Wat zijn de meest voorkomende symptomen van deze ziekte?
4. Wat weet u van de oorzaak?
5. Op welke bevindingen mag de diagnose gesteld worden?

De antwoorden vindt u op pagina 217.



DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect? Deel III: Rotatieplastiek

A. van Rengen,¹ J.V. Smit,² R.I.F. van der Waal³

¹ Dermatoloog, Mohs klinieken, Dordrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Alysia
Zorggroep, Arnhem/Velp/Zevenaar

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius
Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

Correspondentieadres:

Drs. A. van Rengen

Mohs klinieken

Spuiboulevard 226

3311 GR Dordrecht

E-mail: a.vanrengen@mohsklinieken.nl



Hoewel de dermatochirurgie intussen een routine-onderdeel uitmaakt van het behandelrepertoire van de moderne dermatoloog, bestond de behoefte een serie beknopte artikelen te maken over de diverse mogelijkheden voor het sluiten van een huiddefect na excisie. Primair doel hierbij is een illustratie te geven van dermatochirurgie in de praktijk en het denkproces te beschrijven dat leidt tot de keuze voor een bepaalde sluitingstechniek, niet het etaleren of aanmoedigen van buitenissige plastieken.

Dit artikel betreft een huiddefect ontstaan na meerdere ronden mohs micrografische chirurgie. Deze werden verricht wegens een micronodulair basaalcelcarcinoom rechts boven de mond alsmede een deel van de rechter ala nasi, met een resterend defect van 15 x 18 mm (figuur 1, één week postoperatief).

Er zijn meestal meerdere opties om een defect te sluiten. In het algemeen zoeken we een sluitingstechniek die het beste cosmetische resultaat combineert met een minimale belasting voor de patiënt onder inachtneming van anatomische structuren en strevend naar optimaal functioneel resultaat. Bij het kiezen van een sluitingstechniek moeten we in deze regio rekening houden met het voorkómen van optrekken en/of distorsie van de lip, behoud van de cosmetische unit en met eventuele haargroei (hier: snorhaar).

OPTIES, OVERWEGINGEN EN BESLISTRAJECT

Primaire sluiting (side-to-side closure, zogeheten fusiforme sluiting). Het nadeel hierbij is echter dat de mondhoek naar boven wordt getrokken en de cos-



Figuur 1. Eén week postoperatief.



Figuur 2. Ruime ondermijning van de huid.

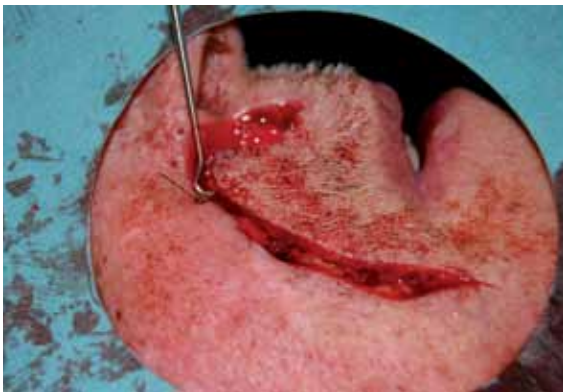
metische unit hiermee wordt verstoord (uitbreiding naar wang en lippenrood).

Huidtransplantaat. Dit veroorzaakt echter tevens een kale plek in de snorregio.

Plastiek. Er werd gekozen voor een rotatieplastiek om het huiddefect boven de lip rechts weer direct te sluiten. Het kleine defect aan de rechter neusvleugel kan per secundam genezen na granulatie.

KEUZE, UITVOERING EN TOEPASSING

Er werd een incisie in de nasolabiale plooï gemaakt gevolgd door ruime ondermijning van de huid



Figuur 3. Na subcutaan hechten.

(figuren 1 en 2). De (in een rimpel) afgetekende burrowdriehoek werd niet direct ingesneden; dit kan namelijk altijd nog zo nodig later gebeuren; het is lang niet altijd daadwerkelijk nodig. Hier bleek de burrowdriehoek uiteindelijk niet nodig te zijn.

Na transpositie werden onderhuidse hechtingen (Monocryl[®] 5-0) aangebracht ter fixatie alsmede een doorlopende transcutane hechting (Ethilon[®] 5-0) (figuren 3 en 4).



Figuur 4. Na transcutaan hechten: geen distorsie van de lip.

VERENIGING

BESTUUR

Grenzen

Colette van Hees

Dagelijks schipperen we met grenzen. Met de wekker, onder de douche, in de file of de sneeuw en daarna ook in de spreekkamer. We spannen ons in om onze patiënt maximaal te horen, te informeren en te behandelen. Dit is verweven met wie en wat we zijn. De grenzen waarbinnen dit gebeurt, hebben we ooit zelf gesteld. Het horen van de patiënt kost tijd. We zijn in staat om véél te horen in weinig tijd. Als we meer tijd nodig hebben halen we de 'verloren tijd' in op een ander moment of we plannen extra tijd later. Maar er is wel een grens. Informeren is een belangrijke plicht die steeds meer wordt geformaliseerd in geschreven teksten en *informed consent*. Ook dat moet binnen die tijd. Behandelen moet het liefst optimaal. En het liefst met onbegrensde keuzes.

Buiten de spreekkamer, maar binnen de muren van het ziekenhuis zijn er ook grensgeschillen. Er ontstaan stukjes niemandsland tussen de vakgebieden. Soms worden die landjes (dermatochirurgie) zonder pardon geannexeerd. In andere gevallen wordt het terrein prijsgegeven (soa). Anderen ontfermen zich er dan over. Steeds meer werkzaamheden van de dermatoloog worden overgenomen door verpleegkundigen en paramedisch geschoolde medewerkers. Als de patiënt daardoor meer tijd en aandacht krijgt, moeten we dat toejuichen. Dit zal echter gepaard gaan met volumevergroting en derhalve met een stijging van de kosten. En dan krijg je weer andere grensconflicten.

We ondervinden steeds meer dat grenzen niet door ons zelf maar door anderen worden gesteld. We worden in toenemende mate geconfronteerd met op financiële drijfveren gebaseerde grenzen die we ervaren als beperkend voor ons dagelijks werk. Waarom is dit zo frustrerend? Ten slotte moet er overall bezuinigd worden en kan iedereen begrijpen dat ongeremde groei onbetaalbaar wordt. Frustratie wordt vaak veroorzaakt door onbegrip en onmacht. Wij hebben met beide te maken. Over het algemeen door de stortvloed aan informatie die vanuit verschillende (en als je pech hebt regelmatig wisselende) managementstructuren naar ons toekomt en waar je buiten de reguliere werktijd vele uren in

moet steken. In onze persoonlijke financiële situatie door de buitensporige kortingen die we niet uit kunnen leggen en waar we ook geen goede verklaring voor krijgen. We zijn als vereniging vooralsnog niet bij machte gebleken daar verandering in aan te brengen, ondanks gebruik van de daarvoor bestemde formele kanalen. Het bestuur en de beroepsbelangencommissie blijven zich hier zeker maximaal voor inzetten.

En in onze keuze van behandelingen dreigt hetzelfde door aangekondigde bezuinigingen en beperkingen, zoals de thuisbelichting en de vergoeding van de biologicals, die al dan niet na een korte overgangperiode moeten ingaan. Aan ons de taak om te proberen helderheid te verkrijgen in voorgestelde of voorgenomen maatregelen door overheid of verzekeraar en daar zonodig en tijdig op te reageren en liefst nog pro-actief in te zijn.

Zijn dat nou dingen die bij het ingedijkte en overbestede polderlandschap horen, waardoor de bewoners zijn grootgebracht met palen en hekjes? Nee, dit gebeurt overal om ons heen; ook onze buurlanden werken met bruggen, dijken en prikkeldraad. Bij het inrichten van de zorg kijken onze landsbestuurders naar buurlanden. Grenzen tussen landen vervagen, maar tegelijk worden ook nieuwe barrières opgeworpen. Aan de ene kant worden er wereldwijd beperkingen opgelegd aan reizigers en migranten met als doel de burger en de landsgrenzen te beschermen tegen terrorisme en micro-organismen. Of dit effectief is kun je je afvragen. Aan de andere kant maakt internet via e-mail en de sociale media van ons allen wereldburgers. De grenzeloze hoeveelheid informatie en toepassingen kunnen wanhopig maken en onveilig zijn. Maar ook wordt teledermatologie onbegrensd en toepasbaar op plaatsen waar dermatologische zorg nog heel beperkt en bepaald niet grenzeloos beschikbaar is.

Door internet wordt ook de organisatie van gezamenlijke congressen zoals het congres in Indonesië waar de bijlage bij dit themanummer aan gewijd is hierdoor zoveel beter mogelijk.

Grenzen zoeken, bepalen, verleggen, is dat ook niet wie we zijn?

DERMATOLOGIE IN BEELD

Favre-racouchotsyndroom

R.I.F. van der Waal

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius
Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht*

*Correspondentieadres:
Dr. R.I.F. van der Waal
Afdeling Dermatologie
St. Antonius Ziekenhuis
Postbus 2500
3430 EM Nieuwegein*

We zagen een 68-jarige man op het spreekuur met meerdere groeven in het huidgebied lateraal van het rechteroog als teken van solaire degeneratie. Tevens waren daarin multipale zwarte (open) alsook gesloten (wit-erythemateuze) comedonen en cysten zichtbaar.

Dit klinisch beeld staat bekend onder de naam favre-racouchotsyndroom. De aandoening komt meestal voor rond de ogen, op de wangen, temporaal en in de nek. Gedacht wordt dat het syndroom voortvloeit uit de combinatie van chronische cumulatieve hoge zonlichtexpositie en (fors) roken. Bij deze patiënt werd bovenstaande anamnestic op alle punten bevestigd.

Preventie van het syndroom van Favre-Racouchot bestaat uit het voorkomen van overmatige UV-lichtexpositie door gematigd zongedrag, waaronder het buiten dragen van een adequaat hoofddekseel alsook trouwe applicatie van anti-zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor bij UV-expositie, en niet-roken.

De comedonen kunnen voorzichtig worden geëxprimeerd met een zogeheten comedonenlepel. Medicamenteuze behandeling zo nodig, kan met eenmaal daagse aanbrenging vóór de nacht van retinoidcrème. Andere behandel mogelijkheden zijn elektrochirurgie of ablatieve lasertherapie.

Diagnose

Favre-racouchotsyndroom



[illegible]

TEST UW KENNIS

ANTWOORDEN

1. De combinatie van aften in de mond en een genitaal ulcus doet – zeker bij een patiënt afkomstig uit Turkije – direct denken aan de mogelijkheid van de ziekte van Behçet. Dat geldt eens te meer, daar deze man wellicht erythema nodosum heeft gehad.
2. Omdat ontstekingen van de ogen (uveïtis, iridocyclitis) frequent voorkomen bij de ziekte van Behçet en gevaarlijk kunnen zijn, is het belangrijk om te vragen naar oogproblemen zoals slechter zien, pijn of fotofobie. Daarnaast kan geïnformeerd worden naar huidafwijkingen en doorgemaakte trombose/tromboflebitis.

3. De meest voorkomende symptomen bij de ziekte van Behçet zijn orale ulcera, genitale ulcera, huidafwijkingen (papulopustuleuze laesies, erythema nodosum), gewrichtsafwijkingen en ontstekingen van de ogen. Het is echter een systeemziekte die vele organen kan aandoen:
Huid en slijmvliezen: orale ulcera (figuur 2), ulcera van penis, scrotum en labia (figuur 3), erythema nodosum, oppervlakkige tromboflebitis, papulopustuleuze afwijkingen. De orale ulcera zijn vaak groter dan 'gewone' aften. Pathergie: geringe beschadiging - zoals venapunctie of een injectie met fysiologisch zout (de pathergietest) - resulteert in inflammatoire laesies en pustels (figuur 4)

Ogen: uveïtis, iridocyclitis, chorioretinitis, retina vasculitis

Gewrichten: verplaatsende oligoarthritis, sacro-iliitis

Maag-darmkanaal: dysfagie, vage maag-darmklachten, soms op Crohn gelijkende chronische inflammatoire darmziekte

Centraal zenuwstelsel: laesies van de hersenstam en het ruggenmerg, meningo-encefalitis, psychiatrische problematiek

Bloedvaten: vasculitis van de kleine bloedvaten kan in alle organen gevonden worden en is verantwoordelijk voor een breed scala aan symptomen. Aneurysmata van grote (aorta, arteria pulmonalis) en kleinere (nier- en mesenteriale) arteriën zijn gevaarlijk, evenals tromboflebitis van de diepe vaten zoals de vena cava

Urogenitaal: glomerulonefritis, epididymitis, orchitis

4. De ziekte van Behçet is een inflammatoire multisysteemziekte, gekenmerkt door ontstekingen in de kleine bloedvaten. De oorzaak is onbekend. Genetische aanleg (sterke associatie met HLA-B51) speelt een rol en waarschijnlijk kunnen diverse commensale en pathogene micro-organismen en eventueel autoantigenen bij daarvoor gevoelige patiënten een abnormale immuunrespons in gang zetten. De meeste patiënten zijn jongvolwassenen afkomstig uit het Midden-Oosten (vooral Turkije), Japan of Korea.
5. De diagnose kan gesteld worden op grond van recidiverende orale ulceraties (ten minste drie aanvallen in een periode van twaalf maanden) in combinatie met ten minste twee van de volgende afwijkingen: genitale ulceraties, oogafwijkingen (uveïtis posterior, retina vasculitis), huidafwijkingen (papulopustuleuze laesies, erythema nodosum) en een positieve pathergietest (figuur 4), in afwezigheid van andere mogelijke verklaringen hiervoor. Omdat lang niet alle symptomen gelijktijdig aanwezig hoeven te zijn en de aandoening verloopt met remissies en exacerbaties, duurt het vaak vele jaren voordat de diagnose ziekte van Behçet wordt gesteld.

LITERATUUR

- De Groot AC, Toonstra J. *Casuïstiek in de Dermatologie deel 1*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2009:41-43 (ISBN 9789031361885).
- Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:429-35.
- Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamani PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1211-6.
- Alpsoy E, Donmez L, Onder M et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 2007;157:901-6.



Figuur 2. Orale ulcera bij de ziekte van Behçet.



Figuur 3. Uitgebreide ulceraties van de vulva.



Figuur 4. Positieve pathergietest.

HUID, SEKS EN CURIOSA

Dit is het derde deel in een vierluik over de mannelijke en vrouwelijke geslachtsdelen, met als thema labia-elongatie.

Louter vet

J.J.E. van Everdingen, F. Meulenbergh

¹ Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit van Zorg.

² Publicist en in deeltijd als onderzoeker 'ethiek en fictie' verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentieadres:

E-mail: jannesev@planet.nl

Het uittrekken van schaamlippen is al eeuwenlang een gangbare praktijk. Dus ook voor het tijdperk van de plastische chirurgie – de techniek om geplooidde huid met het mes te vormen en te hervormen – wist men bijzondere huiduitwassen uit te buiten. Van alle gedochten die in de 19e eeuw door Europa rondtrokken op kermissen en tentoonstellingen, spraken de 'Elephant Man' en de 'Hottentotse Venus' het meest tot de verbeelding. De 'Elephant Man' was een man met een extreme vorm van neurofibromatose. Deze Joseph Carey Merrick kreeg enkele jaren na zijn geboorte in 1860 misvormingen met vooral aan de rechterzijde steeds groter wordende, gezwelachtige vergroeiingen, waarvan de uitwassen aan de huid van een olifant deden denken. De 'Elephant Man' werd een bezienswaardigheid, een voorwerp van diepe afkeer en obsessieve

aantrekkingskracht, waarvoor mensen bereid waren te betalen. Via een kijkgaatje gluurde men naar hem die als een wild beest gehuisvest was in de wagen van zijn spullenbaas.

HOTTENTOTSE VENUS

De 'Hottentotse Venus' had het niet veel beter dan de 'Elephant Man'. Zij heette Saartjie Baartman en haar werkgever, een Zuid-Afrikaanse Hollandse boer, stelde haar grote verdiensten in het vooruitzicht als zij haar bijzondere uitwassen (waarin men een extra bot vermoedde) tentoon zou stellen in Europa. Zo kwam zij in 1810 in Londen aan. Zij trok vijf jaar lang rond door Engeland en Frankrijk, meertijds met een dierentemmer die haar in een kooi tentoonstelde. Saartjie speelde het spel mee, maar smaakte niet meer het genoeg van het haar toegezegde fortuin. Ze overleed 15 jaar later aan een botontsteking in Parijs. Saartjie belandde na haar dood op de snijtafel van de Franse geleerde Georges Cuvier, grondlegger van de vergelijkende anatomie en paleontologie. Hij wijdde een monografie aan haar sectie, waarin hij zich vooral toelegde op haar schaamschoor en geprononceerde bilpartij. Cuvier kon met zijn sectie overtuigend aantonen dat de door hem ontmaskerde vleeslappen een

STUKJE ANATOMIE

In de embryonale fase verloopt de ontwikkeling van de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen in het begin parallel. Aanvankelijk is er een gemeenschappelijk grondplan, een genitale tuberkel die als een bleke dwergasperge uitreikt boven een vleeskleurige groef, omgeven door plooien. De tuberkel wordt uiteindelijk penis of clitoris en uit die plooien vormen zich bij de man het scrotum en bij de vrouw de labia. De ontwikkeling bij de vrouw wordt door Armand Marie Leroi in zijn boek *Mutants. On the Form, Varieties and Errors of the Human Body* wel vergeleken met een reis over een snelweg. Het mannelijk embryo gaat van de snelweg af, maar als het verdwaalt door slechte bewegwijzering (verkeerde chromosomen en signaalstoffen) komt het weer terug op de weg der vrouwelijkheid. Maar bij de bepaling van het geslacht is het wel, net als bij de tango, de Y die leidt en de X die aantikt. Als de route naar de vrouwelijke anatomie eenmaal is ingeslagen, kom je niet meer terug als man. De schaamlippen, de labia majora en minora, behoren tot de meest in het oog springende structuren. De kleine schaamlippen hebben een dunne huid en zijn rood van kleur. Zij omsluiten het vestibulum vaginae, het 'voorhof' met daarin de opening van urethra en de opstaande randen van het maagdenvlies. Aan de bovenzijde bij de clitoris fuseren de beide lippen. De grote schaamlippen liggen daar omheen. Zij zijn bedekt met gewone huid en bevatten veel talgklieren, zweetklieren en haren. Achter al deze structuren, diep verscholen als een grot bedekt met struikgewas, ligt de vagina, een 10-12 cm lange S-vormige buis, waarvan de wanden tegen elkaar liggen. Met hun geplooid karakter kunnen zij zich voegen naar hun bezoeker.



De 'Hottentotse Venus' Saartjie Baartman.

verlengstuk vormden van de eerder door Linnaeus benoemde schaamlippen. Cuvier vond nergens het extra bot waar hij naar zocht, maar moest teleurgesteld afdruipten met louter vet.

PUBLIEKE AANSPORING

Ook in andere delen van Afrika, onder andere bij stammen in Zimbabwe en Rwanda, is deze culturele vorm van bodycontouring gesignaleerd. De meeste mannen weten niet eens dat vrouwen deze kunst beoefenen. De WHO beschouwt labia-elongatie net als vrouwenbesnijdenis als een genitale verminking. Daar zijn sociologe Marian Koster en antropologe Lisa Price van de Universiteit van Wageningen het niet mee eens (Culture, Health & Sexuality 2008;10:191-204). Wel onderkennen zij dat meisjes niet vrij zijn in hun keuze. De meisjes worden vanaf de puberteit aangespoord hun schaamlippen met hun vingers te masseren. Ze staan vaak onder druk, niet alleen van hun moeder en tantes, maar ook van leeftijdgenoten. Veel meisjes zitten op internaten, waar ze gemeenschappelijk douchen. Daar vallen meisjes met kleine schaamlippen direct uit de toon. Ze rekken de zaak op door hun handen in olie of vet te dopen en vervolgens in een gehurkte houding, met de benen uit elkaar, de kleine schaamlippen van boven naar beneden tussen de vingers uit te strijken. Dat ritueel vindt gewoonlijk dagelijks plaats na het baden, veelal groepsgewijs. Het proces van het uitrekken is onderdeel van de transformatie

'Ik heb nog nooit billen gezien die zo dicht bij de natuur staan', aldus anatoom Georges Cuvier (gespeeld door Olivier Gourmet) in de film *Vénus noire*, waarin regisseur Abdellatif Kechiche het trieste en waargebeurde leven van Saartjie Baartman reconstrueert.

In de Afrikaanse cultuur zijn dergelijke uitwassen al eeuwenlang een groot cultuurgoed. Zo blijkt uit meer dan 500 jaar oude rots-tekeningen in Nubische zandsteenheuvels bij het dorp Qurta, waar hoog op de rotsen enkele jaren geleden een paar uitermate gestileerde voorstellingen van menselijke figuurtjes zijn gevonden, voorgesteld met erg geprononceerde billen, maar zonder verdere lichamelijke kenmerken.

Yahima Torres als Saartjie Baartman

van meisje naar vrouw. De rekoefeningen worden op de voet gevolgd door een volwassene die de vorderingen controleert. Omdat ze graag resultaten zien, wordt er vaak langer getrokken dan nodig is. Zodoende kunnen er flinke lappen labia ontstaan, zoals bij Saartjie het geval was.

Oude Afrikaanse praktijken worden wel afgedaan als 'primitief' of infantiel. Dat komt ook omdat het een oud gebruik is, waarvan de oorsprong en de relevantie moeilijk zijn te achterhalen. Maar het idee achter de labia-elongatie is niet zo gek. De uitgerekte schaamlippen zouden voor meer peniele wrijving zorgen tijdens de coïtus. Dat vertaalt zich in meer lustgevoel, zowel bij de vrouw als de man.

Een vrouw die geniet van de coïtus beschouwt men in dit deel van Afrika over het algemeen als volwassen. Zij is wat men noemt 'gearriveerd', zodat zij haar reproductieve rol kan opeisen in haar familie. Vandaar dat soms ook de clitoris onderdeel is van de rekoefeningen. Het mannelijk genot is eigenlijk bijzaak. Toch een opmerkelijk fenomeen, want op datzelfde continent huldigt men ook het tegenovergestelde principe, namelijk dat het een goede zaak is het seksueel verlangen van een vrouw zo veel mogelijk te beteugelen.

LIPOFILLING

Diverse vormen van weefselaugmentatie past men ook dicht bij huis toe. Een van de meest gebruikelijke technieken is het gebruik van implantaten (ook wel fillers genoemd) voor het opvullen van huiddefecten. De belangrijkste eisen te stellen aan een implantaat zijn dat het materiaal eenvoudig is in te brengen, inert is (geen immuunreactie oproept van het weefsel) en aanvoelt als natuurlijk weefsel. Te onderscheiden zijn permanente en niet-permanente fillers. Het lichaam neemt niet-permanente fillers langzaam op. Het effect daarvan gaat dan ook na verloop van tijd verloren, maar daar staat tegenover dat bij bijvoorbeeld een onverhoopte afstotingsreactie van het lichaam op de filler, deze reactie van tijdelijke aard is. Veel toegepaste middelen zijn onder andere: rundercollageen al dan niet in combinatie



Alternatieve vorm van labia-elongatie bij Surmi-vrouwen in het zuidwesten van Ethiopië

met acrylaten, hyaluronzuur, siliconen, poly-melkzuur en ten slotte lichaamseigen vet. Dit vet wordt van dij, heup of buik weggezogen met een naald in een spuit, of via liposuctie, om op andere plaatsen waar zich te weinig subcutaan vet bevindt, te worden ingespoten. In feite is vet als lichaamseigen stof de meest veilige filler. Opvulling van schaamlippen gebeurt tegenwoordig ook op die manier. Daarvoor hoeft men niet helemaal naar Zuid-Afrika. Dichter bij huis, om precies te zijn in het Belgische Assenbroek (nabij Brugge), kunnen vrouwen die niet de lange rekweg willen volgen, de hulp inroepen van een arts gespecialiseerd in vibroliposculptuur onder locale verdoving. Zorgverleners in de

kliniek de Baronie spuiten niet alleen neuzen, oren en borsten op, maar vullen ook te kleine of verzakte schaamlippen op met lichaamseigen vetinjecties of andere vulmiddelen. Men spreekt van 'cosmeceutische huidverzorging'. Uitgangspunt voor de Baronie is dat iedere vrouw zelf bepaalt hoe zij labiaal door het leven gaat. Een slogan waarmee men lippendienst bewijst aan de labia.

LITERAIRE LABIA

Zou er een westers taboe rusten op grote labia? De Belgische auteur Daniël Robberechts publiceerde in 1969 zijn boek – of beter gezegd 'dagboek' – getiteld *De grote schaamlippen*. Vanaf de tweede druk is die titel aangepast: *Open boek, een dynamische zelfbeschrijving*. De reden is onbekend.

Bij David Nolens komt ook fiere taal over de lippen in zijn roman *Stilte en melk voor iedereen*. Hoofdpersonen zijn de nymfomane Sarah en haar seksueel onmachtige echtgenoot. De metaforen zijn krachtig, de associaties talrijk: 'Ik werkte met twee collega's in een kleine kamer aan een ronde tafel, zodat we met z'n zessen waren: drie computers en wij. Wij konden niet anders dan ofwel naar het computerscherm, ofwel naar elkaar kijken. Ik heb een erg grote, erg complexe vagina, als een kathedraal. Mijn man is atheïst. Dat betekent volgens mij dat hij bang is voor de gedachte aan God.' De angst voor wijdbeense leegte is trouwens ook terug te vinden bij Bert Keizer in zijn roman *Tijdelijk feest*: 'Bij vrouwen met een gotisch kruis, ontmoeten de dijen elkaar bovenin als de zijden van een gotisch kerkraam.'

Het verband tussen de computers en de geslachtsdelen maakt Nolens verder niet duidelijk. En hoe de overpeinzing van vagina, God en kathedraal te interpreteren? Is die godsvrees de verklaring dat de echtgenoot niet in staat is zijn vrouw te penetreren? Heet haar vagina daarom een kathedraal?