

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

ARTIKELEN

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

OPLAGE

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 dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELEN

Acitretine herzien in het tijdperk van biologicals 262

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Pseudomelanoom 267

SACUMAN 270

Stevens-johnsonsyndroom, 275

een ernstige bijwerking van lamotrigine 275

Lymfangitis na insectenbeten 281

QUIZ

285

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect? 288

REFERAAT

Acrodermatitis enteropathica 290

TEST UW KENNIS

297

VERENIGING

Doelmatig voorschrijven 298

Eerste editie speeddaten tijdens de Dermatologendagen 2011: een groot succes 300

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een transseksueel met een rood been 301

HUID, SEKS EN CURIOSA

Moulage sur nature 307

AFBEELDING OMSLAG

Francien Krieg – ‘Looking up’ (2010)
Olieverf op paneel, 60 x 100 cm

*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 redactiesecretariaat@derma.umcn.nl*

ARTIKELLEN

Acitretine herzien in het tijdperk van biologicals

M. te Booij¹, P.C.M. van de Kerkhof²

¹ Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Mariëlle te Booij

E-mail: marielle_te_booij@hotmail.com

INTRODUCTIE

In een tijd waarin biologicals sterk in opkomst zijn als behandeling voor psoriasis vulgaris, lijkt acitretine als therapeutische optie in de vergetelheid te raken. De voornaamste redenen hiervoor zijn de lagere effectiviteit van acitretine en het bijwerkingenprofiel. Zijn deze redenen gegrond en zijn er wellicht situaties denkbaar waarin acitretine juist een middel van voorkeur kan zijn? In dit reviewartikel willen we daarom antwoord geven op de vraag: wat is de positie van acitretine in een tijdperk van biologicals?¹ Voor een algemeen overzicht van de werkzaamheid, bijwerkingen, contra-indicaties en indicaties wordt de lezer verwezen naar de richtlijn psoriasis van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (<http://www.huidarts.info/>).

WERKINGSMECHANISME VAN ACITRETINE VERSUS WERKINGSMECHANISME VAN ANDERE SYSTEMISCHE MIDDELEN EN BIOLOGICALS

Acitretine heeft uitgesproken effecten op epidermale proliferatie en keratinisatie, waaronder een

remming van de productie van vascular *endothelial growth factor*.¹ Daarnaast heeft acitretine een opmerkelijk effect op Th17-cellen, die een rol spelen in de pathogenese van psoriasis.² Vergeleken met de andere systemische therapieën is de immunosuppressieve werking van acitretine gering, wat maakt dat acitretine een unieke positie inneemt. Acitretine is daarom een interessante kandidaat voor combinatietherapie met biologicals, aangezien er geen extra suppressie van het immuunsysteem plaatsvindt en er daardoor, zonder een al te groot risico op toxiciteit, additieve of synergistische werking is.³ Verder is het van groot belang dat voor patiënten met contra-indicatie voor immunosuppressieve behandelingen de optie acitretine beschikbaar is.

EFFECTIVITEIT VAN ACITRETINE IN VERGELIJKING MET SYSTEMISCHE MIDDELEN EN BIOLOGICALS

In tabel 1 en 2 wordt een overzicht gegeven van de effectiviteit van de klassieke systemische therapieën en de biologicals. De gegevens over de effectiviteit van de klassieke therapieën tonen een grote variatie. Dit wordt veroorzaakt doordat doseringsschema's niet gestandaardiseerd zijn en de populaties psoriasispatiënten belangrijke verschillen laten zien. Gegevens over effectiviteit van de verschillende biologicals zijn beter reproduceerbaar dankzij de hoogkwalitatieve studies over biologicals, met duidelijk omschreven in- en exclusiecriteria en gestandaardiseerde doseringsschema's. Gegevens over de langetermijneffectiviteit zijn voor de klassieke systemische therapieën nauwelijks, maar voor de biologicals wel bekend.

VEILIGHEID VAN ACITRETINE IN VERGELIJKING MET SYSTEMISCHE MIDDELEN EN BIOLOGICALS

De bijwerkingen van acitretine die in de literatuur worden gerapporteerd zijn dosisafhankelijk en alle reversibel, met uitzondering van hyperostose. Met behulp van preventieve maatregelen zijn de risico's op enkele van de bijwerkingen te reduceren. Een belangrijk verschil tussen acitretine en de overige systemische therapieën is het verschil in immunosuppressieve werking en daarmee het verschil in bijwerkingenprofiel. Dit zou een argument kunnen

Therapie	% patiënten dat PASI 75 bereikte	Referenties
Acitretine	34 (12 wk) 52 (12 wk)	Murray HE, et al. ⁸ Kragballe K, et al. ⁴
Methotrexaat (vs CsA)	24 (12 wk) 60 (16 wk)	Flytström I, et al. ⁹ Heydendael V, et al. ¹⁰
Methotrexaat (vs adalimumab)	35.5 (16 wk)	Saurat JH, et al. ¹¹
Ciclosporine (vs MTX)	58 (12 wk) 71 (16 wk)	Flytström I, et al. ⁹ Heydendael V, et al. ¹⁰

Tabel 1. Effectiviteit van systemische therapieën.

	12-16 weken	6 maanden	50-52 weken
	% patiënten dat PASI 75 bereikte	% patiënten dat PASI 75 bereikte	% patiënten dat PASI 75 bereikte
Etanercept 25 mg tweewekelijks	34	43	57
Etanercept 50 mg tweewekelijks	48	57	60
Infliximab 5 mg/kg 0, 2, 6 en iedere 8 weken	79	74	56
Adalimumab 40 mg om de week	68	70	62
Ustekinumab 45 mg 0, 4 en iedere 12 weken	67	68	*
Ustekinumab 90 mg 0, 4 en iedere 12 weken	72	75	*

Tabel 2. Effectiviteit van biologicals. Bron: Smith et al.¹²

zijn om bij specifieke patiëntengroepen eerder voor behandeling met acitretine te kiezen dan voor een ander middel dat wél invloed heeft op het immuunsysteem.

Er zijn patiëntengroepen waarbij het gebruik van immunosuppressiva (relatief) gecontra-indiceerd is. Enkele voorbeelden hiervan zouden kunnen zijn: immuungecompromitteerde patiënten, patiënten met een verhoogd infectierisico, patiënten die frequent of langdurig verblijven in een voor infectieziekten endemisch gebied of gebied met veel zonblootstelling, patiënten met een hoge cumulatieve dosis UV in de voorgeschiedenis of andere patiënten met een verhoogd risico op huidmaligniteiten. In een reviewartikel van Menon et al. worden therapeutische mogelijkheden bij hiv-patiënten met psoriasis vulgaris geëvalueerd. Hieruit blijkt dat wanneer systemische therapie bij deze patiënten is geïndiceerd, acitretine het middel van eerste keus lijkt te zijn.¹³

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN ACITRETINECOMBINATIES

Voor de behandeling van chronische plaquepsoriasis wordt acitretine vaak voorgeschreven in combinatie met foto(chemo)therapie. Deze combinaties laten een hogere effectiviteit zien dan monotherapie met zowel acitretine als UVB of PUVA. Een bijkomend voordeel is dat bij combinatietherapie met lagere doses acitretine en een lagere cumulatieve dosis UVA of UVB behandeld kan worden.¹⁴ Combinatietherapie met calcipotriol laat een verhoogde effectiviteit zien met lagere doses acitretine.¹ Er zijn enkele casereports en er is één randomized controlled trial waarin de combinatie van acitretine en biologicals wordt beschreven. Hierin wordt gesuggereerd dat de combinatie van acitretine (0,4 mg/kg) met etanercept (25 mg/week) net zo effectief

is als etanercept (2 x 25 mg/week) als monotherapie en effectiever dan acitretine (0,4 mg/kg) als monotherapie. Meer studies zijn echter nodig.^{3,15}

WAT IS DE PLAATS VAN ACITRETINE OP DE THERAPEUTISCHE LADDER?

Acitretine in combinatie met foto(chemo)therapie kan worden overwogen naast andere klassieke systemische therapieën bij patiënten bij wie UVB of topicale therapie onvoldoende effectief is. Indien er onvoldoende respons is op methotrexaat of ciclosporine of er contra-indicaties zijn voor deze geneesmiddelen, dan is acitretine in combinatie met foto(chemo)therapie een belangrijke optie. Bij patiënten die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van huidmaligniteiten kan acitretine een belangrijke, zo niet de enige optie zijn.

Acitretine kan de behandeling van eerste keus zijn bij specifieke patiëntenpopulaties, waarbij immunosuppressiva een relatieve contra-indicatie zijn. Bovendien is acitretine als systemische therapie geschikt als combinatietherapie met immunosuppressieve behandelingen. Verder vormt acitretine een belangrijke mogelijkheid voor de behandeling van pustuleuze en erythrodermische psoriasis. Acitretine is dus niet achterhaald in de behandeling van psoriasis, maar blijft een belangrijke therapeutische optie.

LITERATUUR

1. Young HS, Summers AM, Read IR, et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:453-9.
2. Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007;317:256-60.

	Aanbeveling	Opmerkingen
Fototherapie	++	Verhoogde effectiviteit met beperkte cumulatieve doses UV (evidence A-C) ^{6,8,9}
Methotrexaat	-	Verhoogde hepatotoxiciteit
Ciclosporine	-	Geen bewijs voor verhoogde effectiviteit
Fumaraazuur esters	-	Geen bewijs voor verhoogde effectiviteit
Pioglitazon	+/-	Bewijs beperkt tot anekdotische artikelen ⁵
Etanercept	+	Eén RTC laat een gelijk effect zien van acitretine in combinatie met 1 x 25 mg etanercept versus 2 x 25 mg etanercept ³

Tabel 3. Mogelijkheden voor behandelcombinaties.

3. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
4. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* 1989;69:35-40.
5. Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:436-42.
6. Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;121:107-12.
7. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177:218-24.
8. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, et al. 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:598-602.
9. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116-21.
10. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
11. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-66.
12. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19857207>> *Br J Dermatol* 2009 Nov;161:987-1019.
13. Menon K, Voorhees AS van, Bebo BF Jr, et al; for the National Psoriasis Foundation. Psoriasis in patients with HIV infection: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009 Jul 29.
14. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999 Sep;41 (3 Pt 2):S22-4.
15. Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis-- a case series. *J Dermatolog Treat* 2006;17:86-9.

SAMENVATTING

Acitretine is met ciclosporine en methotrexaat een al langer bestaande behandeling voor psoriasis. Het laatste decennium zijn de biologics in opkomst in de behandeling van psoriasis. Dit roept de volgende vraag op: wat is de positie van acitretine als klassieke systemische therapie voor psoriasis, met een effectiviteit die lager is dan die van methotrexaat, ciclosporine en de biologics? Het is van belang dat er ten minste één antipsoriatische therapie beschikbaar is in het armentarium van antipsoriatische therapieën die niet of slechts gering immunosuppressief werkt. Dit is van belang voor die patiënten bij wie immunosuppressieve behandelingen gecontra-indiceerd zijn. Acitretine is hiervoor een goede kandidaat. Bovendien vormt acitretine een belangrijke mogelijkheid van behandeling bij bepaalde subvormen van psoriasis: de pustuleuze en erythrodermische psoriasis. Het is aantrekkelijk om te speculeren over ten minste een additief effect of mogelijk een synergistisch effect van de combinatie acitretine met een systemisch middel. Gebaseerd op verschillende klinische studies kan worden geconcludeerd dat acitretine een belangrijke behandeloptie is wanneer er contra-indicaties voor immunosuppressie bestaan, zoals bij patiënten met infecties of een verhoogd risico op huidmaligniteiten. Bovendien zijn er enkele bewijzen voor een hoge effectiviteit van de combinatie acitretine met een biological.

TREFWOORDEN

acitretine – biologics – psoriasis

SUMMARY

Acitretin is with ciclosporin and methotrexate are established treatments for psoriasis. In the last decade biologics have become available for the treatment of psoriasis. What is the position of acitretin as a systemic treatment for psoriasis? It is well known that acitretin is less efficacious than methotrexate, ciclosporine and the biologics. It is important that at least one antipsoriatic is available in the armentarium of antipsoriatic treatments which is not or mildly immunosuppressive. This medication is intended for patients in whom immunosuppressive treatment is contraindicated. Furthermore, acitretin is an important therapeutic option in the treatment of pustular and erythrodermic psoriasis.

Based on several clinical studies it can be concluded that acitretin is an important treatment option in patients where immunosuppression is contraindicated, such as in patients with infections or cancer prone patients. One can speculate that at least an additive or possibly a synergistic effect can be expected in cases where a combination of acitretin with an immunosuppressive drug is used.

Some evidence is available for high efficacy of the combination of acitretin and biologics.

KEYWORDS

acitretin – biologics – psoriasis

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Pseudomelanoom

M. Elen¹, A. Bervoets², O. Aerts², M. Schramme², E. Van Marck³, J. Lambert⁴

¹ Arts-assistent dermatologie, afdeling Huidziekten, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

³ Patholoog, diensthoofd afdeling Anatomopathologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

⁴ Dermatoloog, diensthoofd afdeling Huidziekten, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Correspondentieadres:

Dr. M. Elen

Bevrijdingslei 50

2930 Brasschaat

België

E-mail: elenmelissa@yahoo.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 40-jarige patiënte kwam voor het eerst op onze poli Dermatologie met een verzoek om excisie van twee naevi op de rug. Patiënte had een blanco voorgeschiedenis, maar familiaal kwam er een melanoom voor bij een broer. Klinisch en dermatoscopisch zagen we twee dermale naevi tweekleurig, symmetrisch en egaal gepigmenteerd (figuur 1). Histopathologisch onderzoek toonde één onvolledig verwijderde samengestelde naevus naevocellularis en een volledig verwijderde intradermale naevus naevocellularis. Er waren geen argumenten voor maligniteit. De hechtingen werden twee weken later verwijderd en er werd afgesproken om de naevi verder klinisch op te volgen.

In juni 2009 kwam patiënte terug op controle wegens repigmentatie in het litteken van de onvolledig verwijderde naevus in februari 2008.



Figuur 1.

Dermatologisch onderzoek

Klinisch en dermatoscopisch zagen wij een litteken op de rug en lateraal hiervan een egale en bruine macula (figuur 2). Gezien het onvolledig verwijderde karakter van de eerste excisie, de recente repigmentatie én het familiaal voorkomen van melanoom, werd een re-excisie gepland.

Histologisch onderzoek

In de excisie van juni 2009 zijn de retelijsten verlengd en focaal met elkaar versmolten. De laesie bestaat uit een proliferatie van hoofdzakelijk individuele en atypische melanocyten. Deze melanocyten zijn overwegend basaal in de epidermis gelegen en hebben onregelmatige en grote kernen met soms een prominent zichtbare nucleolus. Er is geen invasieve component. De onderliggende papillaire dermis bevat een desmoplastisch stroma, meerdere met pigmentbeladen melanofagen en een perivascuair lymfocytair ontstekingsinfiltraat. De hypodermis is histologisch normaal. De atypische melanocyten liggen op ruime afstand van de snijranden. Het beeld past bij een lentigo maligna, dat volledig verwijderd is.

Diagnose

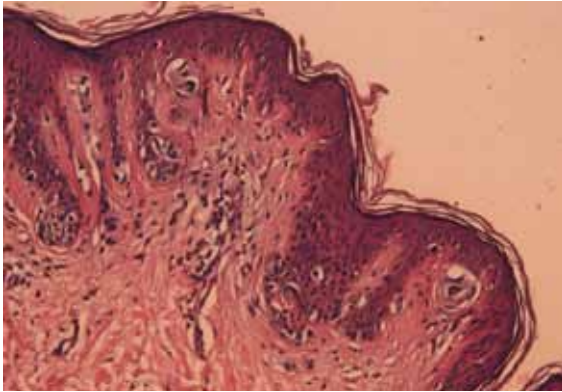
Na overleg met de pathologen en rekening houdend met de kliniek, werd de diagnose van pseudomelanoom gesteld.

BESPREKING

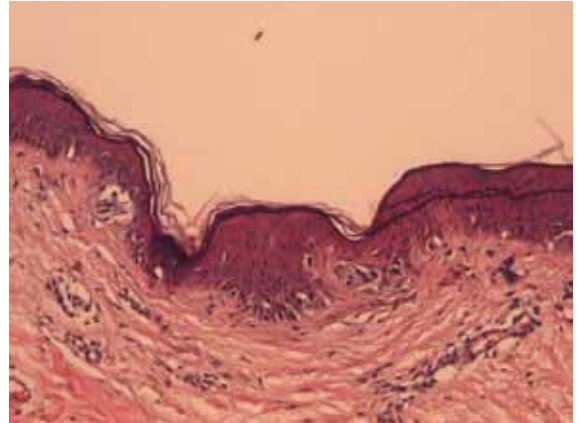
De term pseudomelanoom of *recurrent nevus* wordt gebruikt bij recidieven van melanocytaire naevi na verschillende ingrepen, die histopathologisch gelijken op een superficiael spreidend of in-situ-melanoom. Pseudomelanomen werden in de literatuur reeds beschreven na onvolledig verwijderde naevi,¹



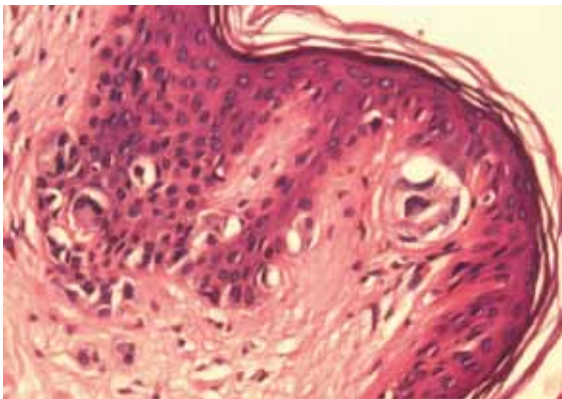
Figuur 2.



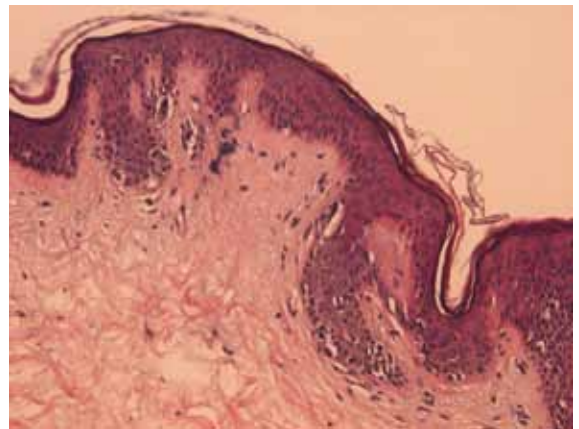
Figuur 3. Een continue proliferatie van individuele atypische melanocyten die gekenmerkt worden door een vergrote onregelmatige donkere hyperchromatische kern.



Figuur 7. Ook enkele atypische melanocyten krijgen een spoelcellig aspect (horizontale oriëntatie).

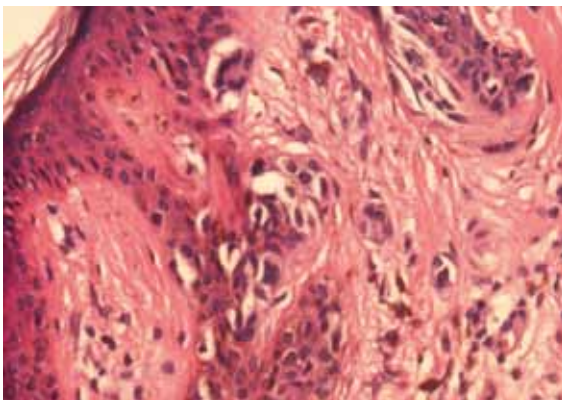


Figuur 4.



Figuur 8.

Figuur 7 en 8. Ook een enkele atypische nestvorming.

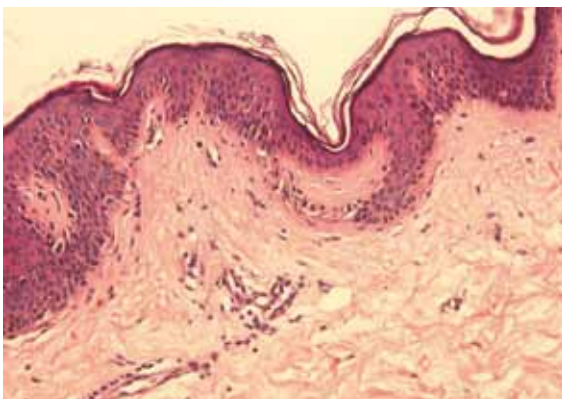


Figuur 5.

Figuur 3 t/m 8. In de verschillende figuren valt de epidermale atrofie op, elastose en verder geen overtuigende pagetoïde transepidermale groei (dit laatste ontbreekt wel vaker bij een lentigo maligna).

shaving met nadien intralesionele inspuiting van triamcinolonacetonide,² na elektrodissectie, Solcodermtherapie, dermabrasie³ en laser.⁴⁻⁶

Melanocytair pigmentatie in littekens na excisie van melanocytair laesies kan gerelateerd zijn aan een reactief fenomeen van het littekenweefsel zelf of door een recidief van het melanocytair letsel. Deze laatste kunnen atypische kenmerken tonen, wat het moeilijk maakt een onderscheid te maken ten opzichte van melanomen!⁷ Melanocytair hyperplasie wordt vastgesteld aan de hand van een toegenomen aantal melanocyten. Waardoor dit ontstaat, is nog niet geheel bekend. De keratinocyten die na chirurgie prolifereren, produceren *basic fibroblast growth factor* (bFGF), wat melanocytair hyperplasie kan geven.⁸



Figuur 6.

Figuur 4 t/m 6. Een heel belangrijke clue voor een lentigo maligna met name de opvallende meerkernige reuscellen.

Botella-Estrada et al. konden geen conclusies trekken over welk type excisie meer aanleiding geeft tot repigmentatie. Ze toonden in hun studie aan dat gemiddeld na vier maanden repigmentatie ontstond in het litteken en dit vooral op de romp. De aanwezigheid van globules en heterogene pigmentatie waren dermatoscopisch de sterkste voorspellende factoren voor recidieven van melanocytair naevi.⁷ Carlton et

al. beschreven melanocyttaire proliferatie op plaatsen waar lichen sclerosus aanwezig is.⁹

Duve et al. onderzochten 722 littekens van non-melanocyttaire laesies en vonden melanocyttaire hyperplasie in 8% van de gevallen. Soms was het onderscheid tussen melanocyttaire hyperplasie en het eerste stadium van een melanoom in situ niet evident.¹⁰

De belangrijkste histopathologische kenmerken die pseudomelanomen onderscheiden van superficiael spreidende maligne melanomen zijn:

- de scherpe begrenzing van de intra-epidermale proliferatie van melanocyten beperkt tot de zone boven het littekenweefsel, zonder uitbreiding naar lateraal toe van de melanocyten;
- de afwezigheid van samenvloeiende melanocyten in de basale cellaag;
- het ontbreken van duidelijke willekeurige intra-epitheliale verstrooiing van melanocyten;
- minder uitgesproken cytologische atypie in vergelijking met maligne melanomen;
- aanwezigheid van littekenweefsel en overblijfselen van een naevus;
- het ontbreken van een lichenoid infiltraat typisch voor een maligne melanoom.

Op basis van dermatoscopie kunnen we bij onze patiënte de diagnose van pseudomelanoom stellen. Vanwege de onvolledige verwijdering bij de eerste excisie, de recente repigmentatie én het familiaal voorkomen van melanoom, werd een re-excisie gepland. In de reeds geciteerde studie van Botella-Estrada et al. wordt gesteld dat bij repigmentatie een meer conservatieve houding aangenomen kan worden. De auteurs raden een re-excisie aan in de volgende gevallen: gepigmenteerde laesies met karakteristieken van een pseudomelanoom en pigmentatie bij onvolledig verwijderde naevi, waarbij geen histologie bestaat van de eerste excisie. Over verdere opvolging, om de hoeveel tijd patiënt op controle moet komen, of er nog verdere stagingsonderzoeken moeten gebeuren, is er weinig geweten. Onze patiënte komt om de zes maanden op controle en bijna één jaar na de re-excisie is er nog geen nieuwe repigmentatie ontstaan.

SAMENVATTING

Om esthetische redenen worden er meer naevi geshaved, met de laser behandeld en worden de marges steeds kleiner bij het excideren van naevi. Hierdoor kan er repigmentatie ontstaan in littekens, wat het in sommige gevallen zeer moeilijk maakt om onderscheid te maken tussen melanocyttaire hyperplasie en een melanoom. De term pseudomelanoom wordt gebruikt bij recidieven van melanocyttaire naevi na verschillende ingrepen, die histopathologisch lijken op een superficiael spreidend melanoom.

TREFWOORDEN

pseudomelanoom – repigmentatie – naevus – pathologie – gepigmenteerd litteken

Voor de patholoog is het raadzaam om bij recidief melanocyttaire laesie in littekens goed de anamnese uit te vragen en de eerder verwijderde laesie te reviseren. Het belang van goede klinische informatie dient hierbij te worden benadrukt.

LITERATUUR

1. Kornberg R, Ackerman AB, Eugene HC. Pseudomelanoma. Recurrent melanocytic nevus following partial surgical removal. *Plast Recon Surg* 1976;57:765.
2. Ronnen M, Sokol MS, Huszar M, Kahana M, Schewach-Millet M. Pseudomelanoma following treatment with surgical excision and intralesional triamcinolone acetonide to prevent keloid formation. *Int J Dermatol* 1986;12:533-4.
3. Dwyer CM, Kerr RE, Knight SL, Walker E. Pseudomelanoma after dermabrasion. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:263-4.
4. Trau H, Orenstein A, Schewach-Millet M, Tsur H. Pseudomelanoma following laser therapy for congenital nevus. *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:984-6.
5. Dummer R, Kempf W, Burg G. Pseudomelanoma after laser therapy. *Dermatology* 1998;197:71-3.
6. Hwang K, Lee WJ, Lee SI. Pseudomelanoma after laser therapy. *Ann Plast Surg* 2002;48:562-4.
7. Botella-Estrada R, Nagore E, Sopena J, Cremades A, Alfaro A, Sanmartín O, et al. Clinical, dermoscopy and histological correlation study of melanotic pigmentations in excision scars of melanocytic tumours. *Br J Dermatol* 2006;154:478-84.
8. Halaban R, Ghosh S, Baird A. BFGF is the putative natural growth factor for human melanocytes. *In vitro Cell Dev Biol* 1987;23:47-52.
9. Carlson JA, Mu XC, Slominski A, Weismann K, Crowson AN, Malfetano J, et al. Melanocytic proliferations associated with lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 2002;138:77-87.
10. Duve S, Schmoeckel C, Burgdorf WH. Melanocytic hyperplasia in scars: a histopathological investigation of 722 cases. *Am J Dermatopathol* 1996;18:236-40.

SUMMARY

Because aesthetics is becoming more and more important, a lot of naevi are being shaved, excised with small margins or treated with laser. This makes repigmentation in scar tissue more probable, which makes it very difficult to differentiate these pigmented lesions from a melanoma. The term pseudomelanoma has been applied to a recurrent melanocytic naevus after various removal procedures, as it histopathologically resembles a superficial spreading melanoma.

KEYWORDS

pseudomelanoma – repigmentation – naevus – pathology – pigmented scars

SACUMAN

M.A.M. Berends¹, M.P. Andriessen²

¹: Aios, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

²: Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

Correspondentieadres:

M.A.M. Berends

UMC St Radboud

Afdeling Dermatologie

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: m.berends@derma.umcn.nl

INLEIDING

Er bestaan verschillende oorzaken van een cicatricieële alopecia. Deze oorzaken kunnen onderverdeeld worden in primaire en secundaire. Bij primaire oorzaken is de haarfollikel het doelwit van de aandoening. Voorbeelden van primaire oorzaken zijn: folliculitis decalvans en lichen planopilaris. In geval van een secundaire oorzaak daarentegen is de follikelschade een bijkomend verschijnsel van een algemeen destructief proces in de huid waardoor het regenereren vanuit de stamcel niet meer mogelijk is. Voorbeelden zijn: brandwonden, sarcoidose, radiotherapie, inflammatoire aandoeningen zoals chronische discoïde lupus erythematoses en in zeldzame gevallen infiltratie van tumorcellen.¹ In dit artikel beschrijven we een patiënte met alopecia door een secundaire oorzaak.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 60-jarige vrouw werd naar de dermatoloog verwezen in verband met sinds twee jaar bestaande jeuk en schilfering op het behaarde hoofd. Behandelingen door de huisarts (welke onbekend) hadden tot dan toe nog geen effect gehad. In de familie kwam psoriasis voor bij een zus en moeder van patiënte. De voorgeschiedenis van patiënte vermeldde hypertensie waarvoor zij behandeld werd met chloortalidon.

Dermatologisch onderzoek

Rechts pariëtaal werd een erythemateuze en crusteuze plaque gezien van ongeveer 3 x 10 cm met een cicatricieel, alopetisch deel van ongeveer 3 x 3 cm (figuur 1A en B). In de rand waren poppenharen zichtbaar en verspreid in de afwijking een enkele pustel. *Werkhypothese* Folliculitis decalvans.

Beloop

Er werd gestart met minocycline 100 mg per dag.



Figuur 1A. Patiënte met rechts pariëtaal een erythemateuze, onscherp omschreven en crusteuze plaque van ongeveer 10 x 3 cm met een cicatricieel, alopetisch deel van ongeveer 3 x 3 cm. In de rand zijn poppenharen zichtbaar met verspreid een enkele pustel.



Figuur 1B. Uitvergroting van de foto.

Hier werd later clobetasoldipropionaatlotion aan toegevoegd één tot vier dagen per week in verband met onvoldoende effect van de minocycline. Na één jaar werd in verband met geen of weinig verbetering overgegaan op dapson 1 dd 50 mg. Deze werd in de loop van een halfjaar opgehoogd tot 1 dd 150 mg. Toen ook dit geen effect bleek te hebben, werd besloten een wigexcisie te verrichten voor histopathologisch onderzoek.

Histopathologisch onderzoek

Hierbij werd het volgende gezien: huidexcisie tot in subcutane vetweefsel met prominente haarfollikels met talgklieren en zweetklieren. Tevens een nodulaire proliferatie van basaloïde cellen met perifere palissadering en plaatselijk erosie en ulceratie.

Diagnose

Nodulair basaalcelcarcinoom zich uitend in het klinisch beeld van SACUMAN.

Primaire neoplastische alopecia: maligne	Primaire neoplastische alopecia : benigne	Secundaire neoplastische alopecia: metastasen
Basaal cel carcinoom	Syringoma	Mammacarcinoom
Melanoom	Neuroom	Maagcarcinoom
Angiosarcoom	Trichoepithelioom	Coloncarcinoom
Cutaan T-cel lymfoom		Cervix Carcinoom
Extra-mammaire Paget		
Dermatofibroma protuberans		

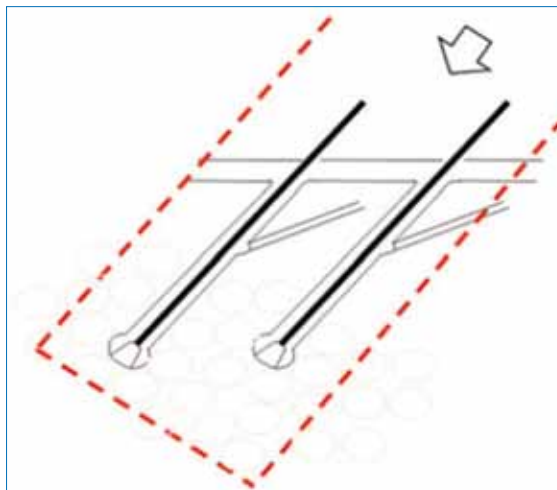
Tabel 1. Oorzaken van een alopecia neoplastica.

Beloop

Het basaalcelcarcinoom werd in toto geëxciëerd door middel van micrografische chirurgie.

BESPREKING

Tumorcellen kunnen in zeldzame gevallen alopecia induceren. In sommige gevallen is de infiltratie van tumorcellen in het weefsel niet erg uitgesproken en is er slechts sprake van een cicatriciële alopecia, ook wel *scalp alopecia due to clinically unapparent or minimally apparent neoplasm* (SACUMAN) genoemd.² SACUMAN kan veroorzaakt worden door een gelokaliseerde primaire tumor, benigne of maligne, of door metastasen op afstand waarvan enkele beschreven gevallen, genoemd in tabel 1.²⁻¹² Er zijn alleen casereports beschreven in de literatuur. Het precieze mechanisme is onbekend. Factoren onafhankelijk van fibrose zoals tumorinvasie van de haarschacht lijken een rol te spelen aangezien herstel van haargroei is beschreven na effectieve therapie in geval van SACUMAN ten gevolge van metastasen. Gedacht wordt dat naast de lokale invasie van tumorcellen ook productie van fibrogene cytokines en interleukines (IL4, IL6, TGF, FGF) door tumorcellen plaatsvindt wat leidt tot fibrogenese met tot slot destructie van de normale cel populatie.^{2,13} Een SACUMAN kan zich in de beginfase presenteren als een redelijk scherp omschreven gebied met verminderd beharingspatroon zonder verlittekening en zonder veranderingen van de follikels (aantal en aspect). Bij progressie ontstaat dan vervolgens induratie, erytheem, verlittekening, crustae en uiteindelijk nodi.¹⁴ Een SACUMAN ten gevolge van metastasen op afstand ontstaat meestal maanden tot jaren later na de presentatie van de primaire maligniteit. Zelden (0,8%) presenteert een maligniteit zich primair met een metastase op afstand. De incidentie van cutane metastasen bedraagt 2,7-4,4%. Hiervan zou 4% zich op de scalp bevinden. De meest voorkomende primaire maligniteit is het mammacarcinoom bij vrouwen en long- en niertumoren bij mannen.^{13,14} De meest voorkomende presentatie van een metastase op de scalp is in de vorm van solitaire of multipele, vaak niet pijnlijke en niet jeukende nodi. In zeldzamere gevallen presenteert het zich in de vorm van solitaire of multipele alopetische arealen met een progressief beeld (zie boven). Geadviseerd wordt om bij een cicatriciële alopecia en/of een therapieresistente alopecia



Figuur 2. Biopsten dienen parallel aan de haargroei afgenomen te worden.

(zeker bij een patiënt met een maligniteit in de voorgeschiedenis) een tweetal biopsten af te nemen van 4-6 mm voor hemotoxyline-eosinekleuring en immunofluorescentie, bij voorkeur van een actieve laesie – in de meeste gevallen de rand van de laesie. Tot slot kunnen de biopsten het best parallel aan de haargroei worden genomen (zie figuur 2)¹.

CONCLUSIE

Denk bij iemand met een cicatriciële alopecia welke therapieresistent is of bij mensen met een maligniteit in de voorgeschiedenis ook aan SACUMAN. Wees laagdrempelig met het verrichten van histologisch onderzoek.

LITERATUUR

1. Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, Messenger AG, Chaudhry I, Whiting DA, et al. How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol* 2009;160:482-501.
2. Scheinfeld N. Review of scalp alopecia due to a clinically unapparent or minimally apparent neoplasm (SACUMAN). *Acta Derm Venereol* 2006;86:387-92.
3. Neuman KM, Burnett JW. Alopecia associated with syringomas. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:528-9.
4. Chung JJ, Namiki T, Johnson DW. Cervical cancer metastasis to the scalp presenting as alopecia neo-

- plastica*. *Int J Dermatol* 2007;46:188-9.
5. Crotty K, McCarthy W, Quinn M, McCarthy S. Alopecia neoplastica caused by desmoplastic melanoma. *Australas J Dermatol* 2003;44:295-8.
 6. Gul U, Kilic A, Akbas A, Aslan E, Demiriz M. Alopecia neoplastica due to metastatic colon adenocarcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007;87:93-4.
 7. Haas N, Hauptmann S. Alopecia neoplastica due to metastatic breast carcinoma vs. extramammary Paget's disease: mimicry in epidermotropic carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:708-10.
 8. Iwenofu OH, Samie FH, Ralston J, Cheney RT, Zeitouni NC. Extramammary Paget's disease presenting as alopecia neoplastica. *J Cutan Pathol* 2008;35:761-4.
 9. Kim HJ, Min HG, Lee ES. Alopecia neoplastica in a patient with gastric carcinoma. *Br J Dermatol* 1999;141:1122-4.
 10. Lin WL, Lin WC, Jung SM, Yang CH, Hong HS. Breast cancer metastasized to the scalp mimicking alopecia areata: Alopecia neoplastica. *Breast J* 2007;13:94-5.
 11. Murray S, Simmons I, James C. Cutaneous angiosarcoma of the face and scalp presenting as alopecia. *Australas J Dermatol* 2003;44:273-6.
 12. Torok L, Gurbity TP, Kirschner A, Krenacs L. Panniculitis-like T-cell lymphoma clinically manifested as alopecia. *Br J Dermatol* 2002;147:785-8.
 13. Conner KB, Cohen PR. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. *South Med J* 2009;102:385-9.
 14. Baum EM, Omura EF, Payne RR, Little WP. Alopecia neoplastica--a rare form of cutaneous metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:688-94.

SAMENVATTING

Scalp alopecia due to a clinically unapparent or minimally apparent neoplasm (SACUMAN) is een zeldzame vorm van alopecia veroorzaakt door primaire tumoren (benigne of maligne) of secundaire metastasen. Denk zeker bij een therapieresistente alopecia of bij een relevante voorgeschiedenis aan een SACUMAN en wees laagdrempelig met het verrichten van histologisch onderzoek.

TREFWOORDEN

onduidelijk – nieuwvorming – alopecia

SUMMARY

Scalp Alopecia due to a Clinically Unapparent or Minimally Apparent Neoplasm (SACUMAN) is a rare form of Alopecia caused by Neoplastic cells, both malignant and benign, locally recurring and metastatic. Consider a SACUMAN in case of a therapy resistant alopecia or certain risk groups. In these cases histological investigation is required.

KEYWORDS

unapparent – neoplasm – alopecia

Stevens-johnsonsyndroom, een ernstige bijwerking van lamotrigine

J.M.A. ter Schure¹, N.K.S. de Vries², J. Schuur³, G.I.J.M. Beerhuizen⁴, T.E. Faber⁵

¹ Anios kindergeneeskunde, afdeling Kindergeneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden

² Kinderarts-neonatalog, afdeling Kindergeneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Leeuwarden

⁴ Chirurg, Brandwondencentrum, Martini ziekenhuis, Groningen

⁵ Kinderarts-infectioloog, afdeling Kindergeneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden

Correspondentieadres:

Mw. drs. Janna M.A. ter Schure

Afdeling Kindergeneeskunde

Medisch Centrum Leeuwarden

Postbus 888

8901 BR Leeuwarden

E-mail: janna.ter.schure@znb.nl

INLEIDING

Lamotrigine (Lamictal®) is een geneesmiddel dat behoort tot de nieuwe anti-epileptica en is sinds 1997 op de Nederlandse markt. Lamotrigine is werkzaam bij vrijwel alle varianten van epilepsie en kan als monotherapie worden toegepast. Lamotrigine is, naast carbamazepine en valproïnezuur, een middel van eerste keuze in de behandeling van alle vormen van partiële epilepsie. Bij kinderen tussen de twee en twaalf jaar oud wordt lamotrigine als monotherapie toegepast (op voorschrift van de kinderneuroloog). Door beïnvloeding van de spanningsgevoelige natriumkanalen stabiliseert lamotrigine het neuronale membraan en verhindert daardoor hoofdzakelijk het vrijkomen van de neurotransmitter glutamaat in de synapsspleet.¹ Huiduitslag is een veelvuldig voorkomende bijwerking van lamotrigine en treedt op bij meer dan 10% van de gebruikers. Meestal zijn dit milde en zelflimiterende afwijkingen; vaak gaat het om een gegeneraliseerd maculopapuleus exantheem.² Lamotrigine is een bekende trigger voor het ontwikkelen van het stevens-johnsonsyndroom (SJS) en treedt op bij 0,01 tot 0,1% van de gebruikers.¹ Bij

kinderen die lamotrigine krijgen, is het risico op SJS groter dan bij volwassenen en ter vermindering van dit risico wordt geadviseerd de dosering langzaam in te sluipen.^{1,2} Bij het Nederlands bijwerkingencentrum Lareb werd driemaal eerder melding gedaan van het optreden van SJS op de kinderleeftijd; in twee gevallen werd onder andere natriumvalproaat gebruikt als comedicaatie. In dit artikel wordt een casus besproken van een 9-jarige jongen die, enkele weken na starten van lamotrigine SJS ontwikkelde, ondanks langzaam ophogen van de dosering.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een negen jaar oude jongen van het Kaukasische ras werd opgenomen op de afdeling Kindergeneeskunde met sinds vier dagen bestaande huidafwijkingen in het gelaat en op de romp en jeukklachten. Patiënt werd sinds langere tijd behandeld met natriumvalproaat (Depakine®) in verband met partieel complexe epileptische aanvallen. Vanwege vermeende bijwerkingen, verminderd concentratievermogen en afgenomen leerprestaties op school, was vijf weken eerder gestart met lamotrigine volgens insluipschema. Twee dagen voorafgaand aan opname was het gebruik van lamotrigine gestaakt in verband met het vermoeden van bijwerkingen en werd terugge-

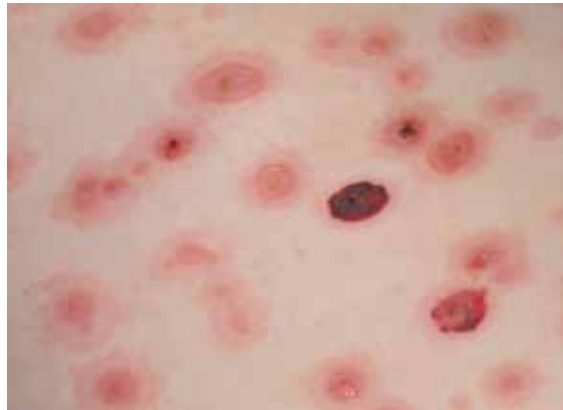


Figuur 1. Beeld van de romp van patiënt, negen dagen na het ontstaan van de klachten. Annulair erytheem en iris- of schietschijflaesies zichtbaar die op meerdere plaatsen conflueren.



Figuur 2. Het gelaat van de 9-jarige jongen op de vijfde opnamedag liet oedeem en gezwollen crusteuze lippen zien. Enkele grote bullae zijn zichtbaar onder zijn kin. Op het gezicht is zilverulfadiazine (Flammazine®) aangebracht.

gaan naar onderhoudsbehandeling van de epilepsie met valproaatnatrium. Bij lichamelijk onderzoek werden in het gelaat en op de romp tientallen erythemateuze laesies gezien met centrale verbleking en enkele vesikels. De jongen had crusteuze lippen en ook op het wangslimvlies werden vesikels gezien. Het algemeen pediatrisch onderzoek was niet afwijkend. Het teken van Nikolsky, dat positief is bij blaarvormende huidziekten als *stafylococcal scalded skin syndrome* en toxische epidermale necrolyse, was negatief. Laboratoriumonderzoek, afgenomen op de dag van presentatie, toonde een verhoogd C-reactief proteïne van 52 mg/l (normale waarde < 10 mg/l), een verhoogd aantal leukocyten van $17,8 \times 10^9/l$ (normaalwaarde $4,0-10,0 \times 10^9/l$) en in de differentiatie een verhoogd aantal neutrofiele granulocyten van $15,8 \times 10^9/l$ (normale waarde $1,5-8,0 \times 10^9/l$). Serologisch onderzoek naar *Mycoplasma pneumoniae* was negatief evenals herpessimplexviruskweek en -serologie. Pathologie van het huidbiopt toonde een orthokeratotisch verhoorde epidermis met subepidermaal oedeem en een ijl infiltraat. Het immunofluorescentieonderzoek toonde geen specifiek aankleuringspatroon voor de niveaus IgA, IgM, IgG, C1q, C3 en fibrinogeen. Tijdens opname ontstond een forse uitbreiding van de laesies over het gehele lichaam tot 15% van het totale huidoppervlak. Het beeld bestond uit erytheem, verheven en confluierende schietschijflaesies, met enkele bullae tot 10 cm in doorsnede en necrose (figuur 1). Het gelaat werd oedeemateus en de lippen waren gezwollen en crusteus (figuur 2). De



Figuur 3. Detailopname van de huid die schietschijflaesies laat zien. Tevens centrale erosies en necrose zichtbaar.

mondholte en genitaliën toonden erosieve afwijkingen. De conjunctivae bleven vrij van afwijkingen. De diagnose stevens-johnsonsyndroom (SJS) met overlap naar toxische epidermale necrolyse (TEN) werd gesteld. De naranjoscore, een maat voor het oorzakelijk verband tussen bijwerking en geneesmiddel, was 7. Dit komt overeen met een waarschijnlijk verband. Een maximale naranjoscore (schaalverdeling 1 tot 10) kan alleen worden behaald bij re-expositie aan het geneesmiddel.³ De behandeling bestond uit pijnstilling, intraveneuze vochttoediening en een eiwitverrijkt dieet ter compensatie van verhoogd verlies en verbruik. Een luchtwisselmatras werd aangemeten ter preventie van drukplekken. Verzorging van de necrotische en loslatende huid vond plaats in nauwe samenwerking met het brandwondencentrum. De huid werd 'open' verpleegd in een omgekeerde en warme isolatiekamer met dagelijks douchen en verwijdering van necrotische huidresten. Vanwege de pijn en angst bij het douchen en de dagelijkse huidverzorging werd tevoren diazepam 0,5 mg oraal gegeven. Deze lage dosering werd gegeven in verband met slaperigheid 's morgens na een dosering van 1 mg a.n. De huid werd op enkele plekken verzorgd met zilverulfadiazine (Flammazine®) of vaseline vanwege jeuk en droogheid. Het beloop werd gecompliceerd door een secundaire huidinfectie met *Stafylococcus aureus* en koorts waarvoor er gedurende een week behandeld werd met amoxicilline-clavulaanzuur intraveneus en clindamycine. Bij opname was gestart met prednison en deze werd na drie dagen gestaakt vanwege het ontwikkelen van deze huidinfectie. Re-epithelialisatie volgde het patroon van uitbreiding en begon in het gelaat, gevolgd door de romp en uiteindelijk de extremiteiten. Na tweeënhalve week waren er geen huiddefecten meer aanwezig en kon de patiënt het ziekenhuis verlaten. Behandeling van de epilepsie werd voortgezet met natriumvalproaat in onderhoudsdosering. Bij nacontrole werden, zoals verwacht, geen restverschijnselen meer waargenomen (figuur 4).

STEVENS-JOHNSONSYNDROOM

SJS is een ernstige, potentieel levensbedreigende



Figuur 4. Drie weken na ontslag werd de patiënt poliklinisch teruggezien. Zoals tevoren verwacht waren er geen huidafwijkingen meer zichtbaar.

reactiedermatose, die wordt gekenmerkt door necrose en loslating van huid en mucosa. Het syndroom van Stevens-Johnson komt zowel bij kinderen als bij volwassenen voor.⁴ Kenmerkend zijn verheven, onscherp begrensde, niet-pijnlijke schietschijf afwijkingen met twee ringen die vaak beginnen in het gelaat en/of op de romp en zich uitbreiden naar de extremiteiten (figuur 3).^{4,5} De afwijkingen conflueren, veranderen in vesikels, bullae of erosies en worden necrotisch. Vaak is er een prodromale fase met griepachtige verschijnselen. Minimaal twee mucosale gebieden zijn aangedaan met erosies en hemorrhagische korsten. Erosies van de tong, mondslijmvlies en tandvlees worden vaak gezien. Minder vaak is de perianale of vaginale mucosa aangedaan. In ernstige gevallen kunnen ook het urogenitale gebied, de oesofagus en trachea betrokken zijn.⁴ De aangedane huid is vrijwel niet pijnlijk, in tegenstelling tot de aangedane mucosa.⁵

Het onderscheid met toxische epidermale necrolyse (TEN) wordt gemaakt op basis van het aangedane huidoppervlak. In het geval van SJS is $\leq 10\%$ van het huidoppervlak aangedaan en bij TEN is ten minste 30% van het oppervlak aangedaan. Er is sprake van een overlap tussen beide syndromen indien het aangedane huidoppervlak tussen de 10 en 30% bedraagt.⁵ Ook bij TEN kunnen de slijmvliesen erosief zijn. Schietschijf afwijkingen worden bij TEN meestal niet gezien.⁵ Onderscheid met het mild verloopende erythema exsudativum multiforme (EEM) wordt gemaakt

op basis van de karakteristieke, scherp begrensde schietschijf laesies met drie ringen die bij voorkeur in het gelaat en aan de extremiteiten voorkomen en waarbij maximaal één slijmvliesgebied is aangedaan.⁵ De etiologie van EEM bij kinderen is meestal infectieus (herpes simplex virus of *Mycoplasma pneumoniae*). Tegenwoordig wordt aangenomen dat er een continuüm is tussen SJS en TEN, maar dat TEN zich onderscheidt van EEM op basis van etiologie en histopathologie.⁶⁻⁹ De pathogenese van SJS is tot op heden niet bekend, maar een immuungemedieerd proces wordt verondersteld. Het kenmerkende loslaten van de epidermis (epidermolyse) bij SJS en TEN wordt voorafgegaan door immuungemedieerde apoptose van keratinocyten in de dermis.¹⁰ Upregulatie van het Fas ligand, een transmembraaneiwit dat behoort tot de tumornecrosefactorfamilie, is waarschijnlijk verantwoordelijk voor deze geprogrammeerde celdood.¹¹ De behandeling bij SJS en TEN is symptomatisch en is gebaseerd op adequate pijnstilling, preventie van infectie, handhaven van vocht-, elektrolyten- en eiwitbalans en het voorkomen van (langetermijn) complicaties.⁵ SJS is een ernstige aandoening en heeft een mortaliteit van $5-15\%$, die in het geval van TEN op kan lopen tot $30-50\%$.⁴ Indien er sprake is van grote huiddefecten is overplaatsing naar een intensive care of brandwondencentrum aangewezen. Het nut van toedienen van corticosteroiden bij SJS is omstreden.⁹ Bij kinderen met SJS wordt het gebruik van corticosteroiden afgeraden omdat retrospectieve studies een verhoogde morbiditeit lieten zien bij patiënten behandeld met steroiden.^{12,13} Een hoge dosis intraveneus immuunglobuline zou een inhiberende werking kunnen hebben op Fas gemedieerde apoptose van keratinocyten, maar een gunstig effect van deze behandeling is nog niet voldoende aangetoond.^{10,11,14}

STEVENS-JOHNSONSYNDROOM EN LAMOTRIGINE

De meest voorkomende uitlokkende factoren van SJS bij kinderen zijn infecties – vooral met *Mycoplasma pneumoniae* of herpes simplex virus – en geneesmiddelen.^{4,5,9} Van meer dan honderd verschillende geneesmiddelen is een associatie met SJS beschreven, maar meest frequent geassocieerd zijn *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID's), sulfonamiden, anti-epileptica, penicillinen en tetracycline.^{15,16} In een retrospectief onderzoek onder volwassenen en kinderen met epilepsie was het risico op SJS/TEN bij starten van lamotrigine $2,5$ per 10.000 nieuwe gebruikers. Bij 90% van alle patiënten met SJS of TEN trad deze bijwerking op binnen 63 dagen.¹⁵ Het risico op ernstige huiduitslag is bij kinderen groter dan bij volwassenen en is sterk geassocieerd met een hoge startdoserings van lamotrigine, het overschrijden van het aanbevolen insluipschema en gelijktijdig gebruik met valproaat. Valproaat remt de glucuronidering en daarmee de metabolisering van lamotrigine.² Complete genezing van SJS kan vier tot zes weken duren en is onder meer afhankelijk van de halfwaardetijd van het uitlokkende geneesmiddel. Bij gelijktijdig gebruik

met valproaat kan de halfwaardetijd van lamotrigine, die normaal ongeveer 33 uur bedraagt, oplopen tot 70 uur bij oudere kinderen en tot 136 uur bij kinderen onder de drie jaar.¹ Indien er een huiduitslag ontstaat bij gebruik van lamotrigine moet de patiënt zo spoedig mogelijk worden geëvalueerd en dient de medicatie te worden gestaakt. Lamotrigine mag niet opnieuw worden gestart, tenzij een verband tussen huiduitslag en lamotriginegebruik onwaarschijnlijk wordt geacht en het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico.²

CONCLUSIE

Milde huiduitslag is een frequente bijwerking van lamotrigine. Meestal is dit onschuldig en van voorbijgaande aard. Tijdens de eerste twee maanden van gebruik en bij gelijktijdig gebruik met valproaatnatrium neemt het risico op ernstige huidafwijkingen, zoals SJS en TEN, toe. In dat geval moet de medicatie worden gestaakt en is klinische behandeling geïndiceerd.

LITERATUUR

1. Kinderformularium. Via: <http://www.kinderformularium.nl>.
2. IB tekst Lamictal, samenvatting productkenmerken. Laatste herziening 28-10-2009. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h19116.pdf>.
3. Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:223-7.
4. Lembo RM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and toxic epidermal necrolysis. In: Kliegman RM, Marcandante KJ, Jenson HB (eds.). *Nelson Essentials of paediatrics*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, pp. 894-96.
5. Meer JB van der. Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse; therapiebeleid bij deze levensbedreigende ziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1538-43.
6. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
7. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: a report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922;24:526.
8. Letko, E, Papaliadis, DN, Papaliadis, GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36.
9. Special symposium. Corticosteroids for Erythema Multiforme? *Ped Dermatol* 1989;6:229-50.
10. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003;112:1430-6.
11. Viard I, Wehrli P, Bullani R. Inhibition of Toxic Epidermal Necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
12. Mockenhaupt, M, Kelly, JP, Kaufman, D, Stern, RS. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30:2234-40.
13. Devi K, George S, Criton S, et al. Carbamazepine-the commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a study of 7 years. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:325-8.
14. Majumdar S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Townshend AP. Interventions for toxic epidermal necrolysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;4:CD001435.
15. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in new users of anti-epileptics. *Neurology* 2005;64:1134-8.
16. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.

SAMENVATTING

Een 9-jarige jongen, bekend met epilepsie, werd vijf weken na het starten van lamotrigine (Lamictal®) opgenomen in verband met huidafwijkingen. Lamotrigine wordt regelmatig voorgeschreven aan kinderen. Een zeldzame, maar ernstige en potentieel levensbedreigende bijwerking van lamotrigine is het stevens-johnsonsyndroom (SJS). Gedurende de eerste acht weken van gebruik is de kans op deze bijwerking het grootst. Bij gelijktijdig gebruik van valproaatnatrium (Depakine®) neemt de kans op (ernstige) huidafwijkingen toe. De behandeling van SJS bestaat uit het staken van het vermoedelijk veroorzakend agens, is symptomatisch en gericht op het voorkomen van complicaties.

TREFWOORDEN

lamotrigine – stevens-johnsonsyndroom – toxische epidermale necrolyse – bijwerking

SUMMARY

Lamotrigine is a frequently prescribed anticonvulsant in the treatment of epilepsy in children. A nine-year-old boy with epilepsy is described who developed a cutaneous reaction five weeks after the initiation of lamotrigine. A rare but severe and potentially lethal side-effect of lamotrigine is Stevens-Johnson syndrome (SJS). SJS usually occurs within the first eight weeks of use. The risk of a (severe) cutaneous reaction increases with the concurrent use of sodium valproate. Treatment of SJS consists of eradication of the causative agent, is symptomatic and aimed at the prevention of potential complications.

KEYWORDS

Stevens-Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis

Lymfangitis na insectenbeten

J.A.Landheer¹, M.T. Bousema², J. Toonstra¹

¹ Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

² Afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Correspondentieadres:

J. Toonstra

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

E-mail: j.toonstra@umcutrecht.nl

INLEIDING

Een insectenbeet kan een verscheidenheid aan huidreacties uitlokken, afhankelijk van het bijtende insect. Reacties variëren van lokale jeuk (door bijvoorbeeld luizen) tot een anafylactische shock (door bijvoorbeeld een bijensteek bij een persoon die is gesensibiliseerd voor bijengif). Tot de bijtende insecten behoren onder andere wespen, bijen, mieren, muggen, luizen, teken en vlooien. Lymfangitis na een insectenbeet is zelden besproken in de literatuur of in standaardwerken. Wij beschrijven een patiënt met een lymfangitisachtig beeld, waarschijnlijk veroorzaakt door vogelmijt.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 58-jarige man, werd eind mei 2009 in onze polikliniek gezien in verband met flink jeukende erythemateuze huidafwijkingen. Patiënt constateerde kleine rode jeukende pukkeltjes op de borst, buik, lendenen en bovenarmen, twee dagen na het verzagen van een kippenhok. In de opvolgende drie dagen namen de rode plekjes in doorsnede toe (tot enkele centimeters) en werd de jeuk erger. Tevens ontstonden vanuit enkele rode plekken streepvormige, rode verkleuringen van de huid, die niet jeukten of gevoelig of geïndureerd waren. Patiënt was, behalve de huidafwijkingen en lichte hooikoortsklachten, gezond en gebruikte geen medicijnen. Hij was niet recent in de tropen of subtropen (bijvoorbeeld Zuid-Frankrijk) geweest en zei geen teken- of insectenbeten bemerkt te hebben. Hij had dergelijke huidafwijkingen nooit eerder gehad en er waren geen anderen in de omgeving met vergelijkbare laesies. Bij navraag vertelde de patiënt dat de kippen die in het kippenhok (zonder houtworm) huisden,



Figuur 1. Klinisch beeld van deels confluerende erythemateuze plaques met centraal een livide papel en soms een lymfangitisachtige uitloper.



Figuur 2. Detailopname van de linkerzijde van de thorax.

geïnfesteerd waren met bloedluis, ook wel kippenbloedmijt of vogelmijt. Tijdens het zagen was zaagsel onder zijn poloshirt gekomen. Dit zorgde tijdens het werk voor jeuk. Patiënt heeft echter niet het gevoel gehad dat hij werd gebeten. De jeuk verdween die dag na douchen en verschonen van kleding. Hij heeft toen geen huidafwijkingen bemerkt. Twee dagen later ontstond de jeuk en bemerkte patiënt huidlaesies.

Dermatologisch onderzoek

Verspreid over borst, buik, lendenen en bovenar-

men waren circa zeventig erythemateuze plaques, met centraal een livide papel, zichtbaar. Meerdere laesies toonden een lineaire (lymfangitisachtige) configuratie van soms meer dan 10 cm lengte (zie figuur 1 en 2).

Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een plaque op de buik toonde een normale epidermis met enige influx van lymfoïde cellen. In de dermis werd rond de oppervlakkige en diepere vaatstructuren en rond de huidadnexen een gemengdcellig infiltraat gezien van lymfoïde cellen, histiocyten en veel eosinofiele granulocyten. Er was op diverse plaatsen extravasatie van erythrocyten.

Diagnose

Beeld van insectenbeten gepaard gaande met lymfangitisachtige afwijkingen.

Beloop

De huidlaesies werden lokaal behandeld met betamethasoncrème gedurende 4 dagen. Daarop verdween de jeuk. De huidlaesies verdwenen geleidelijk in 3 weken. Er heeft zich tot op heden geen recidief voorgedaan.

BESPREKING

Bij lymfangitis is er sprake van een ontsteking van lymfevaten, klinisch gekenmerkt door streepvormig erytheem dat verloopt in de richting van een vergrote en pijnlijke lymfeklier. Lymfangitis is meer gebruikelijk bij infecties door bacteriën (streptokokken, *Staphylococcus aureus*, nocardiaspecies., *Mycobacterium marinum*), maar ook virussen (herpes simplex) en parasieten (leishmaniaspecies).

Lymfangitisachtige afwijkingen zijn beschreven na een beet door een spin, mijt of teek.^{1,7}

Na een spinnenbeet ontstaat een jeukende of pijnlijke erythemateuze macula van waaruit een lymfangitisachtige uitloper kan ontstaan na 2-3 dagen.^{1,2}

Na een tekenbeet (onder andere *Rickettsia africae*, *Rickettsia sibirica mongolotimonae*) ziet men een eschar en een maculopapul(ovesicul)aire huiduitslag, zonder jeuk of pijn, maar met koorts en lymfadenopathie. De lymfangitisachtige afwijkingen ontstaan circa 5-11 dagen na de tekenbeet.^{3,4}

Over lymfangitisachtige afwijkingen na mijtenbeten zijn recent geclusterde, seizoensgebonden (mei tot oktober) gevallen beschreven in Zuid-Frankrijk. Men spreekt van huidrupties met jeukende maculopapels met lymfangitisachtige uitlopers (*comet sign* genoemd), die waarschijnlijk veroorzaakt werden door een graanmijt (*Pyemotes ventricosus*) die parasiteerde op de gewone houtwormkever (*Anobium punctatum*). De patiënten ontwikkelden huidafwijkingen 12-24 uur na het betreden van een geïnfesteerde woning, meestal gevolgd door het verschijnen van *comet signs* uren later. Eén onderzoeker voerde bij zichzelf een huidplakproef

uit met gecontamineerd zaagsel. Na 24 uur occlusie ontstond een jeukende erythematomaculaire laesie, die 7 dagen persisteerde maar geen *comet sign* toonde. Twee onderzoekers liepen huidlaesies op, inclusief *comet signs*, na het betreden van een geïnfesteerde woning. Dermatoscopisch toonden de laesies een micro-ulceratie of een centrale vesikel in de macula. Eén vesikel toonde bij microscopie een ovoïde vreemd lichaam, dat morfologisch deed denken aan *P. ventricosus*.^{5,7}

Het is goed mogelijk dat ook de huidafwijkingen in deze casus veroorzaakt zijn door een mijt. Het klachtenpatroon toonde vele overeenkomsten (lokalisatie en fenotype van laesies, beloop en jaargetijde waarin de klachten optraden) met die beschreven door Giudice et al. In deze casus is er anamnestic een duidelijk verband met het afbreken van het kippenhok dat geïnfesteerd was met vogelmijt. De klinische verschijnselen van vogelmijt (*Dermanyssus gallinae*) zijn meestal kleine, ernstig jeukende papels, met soms centraal vesikels. Er zijn ook urticariële maculae beschreven, maar geen lymfangitisachtige afwijkingen. De verschijnselen zijn afhankelijk van het aantal aanwezige mijten en de individuele reactie van de gastheer op de beten.⁸ Helaas is er geen entomologisch onderzoek verricht in deze casus.

Het is onbekend wat het precieze ontstaansmechanisme is van lymfangitisachtige afwijkingen na een insectenbeet. Marque et al. toonden bij histologisch onderzoek van biopten van lineaire afwijkingen na insectenbeet een perivasculair infiltraat in de papillaire dermis aan. Zij veronderstelden dat de lokale injectie van een toxine door een insect een lokale toxische of allergische reactie uitlokt. De progressieve verdunning van het toxine of het uitdoven van de allergische reactie in het verloop van het lymfevat zou zorgen voor de lymfangitisachtige afwijking(en). De aanwezigheid van eosinofielen en mastocyten in het ontstekingsinfiltraat wijst meer in de richting van een allergisch proces dan van directe toxiciteit.¹

Deze casus illustreert dat bij lymfangitis(achtige) afwijkingen niet alleen aan een infectieuze oorzaak gedacht moet worden, maar ook aan een niet-infectieuze oorzaak, zoals een insectenbeet.

LITERATUUR

1. Marque M, Girard C, Guillot B, Bessis D. Superficial lymphangitis after arthropod bite: a distinctive but underrecognized entity? *Dermatology* 2008;217:262-7.
2. Ermertcan AT, Demirer O, Inanir I, Bilaç C, Temiz P. Acute generalized exanthematous pustulosis with lymphangitis triggered by a spider bite. *Cutan Ocul Toxicol* 2010;29:67-9.
3. Caruso G, Zasio C, Guzzo F, Granata C, Mondardini V, Guerra E, et al. Outbreak of African tick-bite fever in six Italian tourists return-

- ing from South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:133-6.
4. Fournier PE, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Faoult D. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: seven new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005;40:1435-44.
 5. Abraham S, Tschanz C, Krischer J, Saurat JH. Lymphangitis due to insect sting. *Dermatology* 2007;215:260-1.
 6. Del Giudice P, Caumes E, Boissy C, Leduff F, Delaunay P, Blanc-Amrane V, et al. An outbreak of creeping eruption in Southern France. *Br J Dermatol* 2007;157:824-5.
 7. Del Giudice P, Blanc-Amrane V, Bahadoran P, Caumes E, Marty P, Lazar M, et al. *Pyemotes ventricosus* dermatitis, Southeastern France. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1759-61.
 8. Prins M, Go IH, Dooren-Greebe RJ van. Prurigo parasitaria: epizoonose door vogelmijten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2550-2.

SAMENVATTING

Lymfangitis na een insectenbeet is een zelden gerapporteerd verschijnsel. Beschreven wordt een 58-jarige man met een dergelijk klinisch beeld, waarschijnlijk veroorzaakt door vogelmijt.

TREFWOORDEN

lymfangitis – insectenbeet – vogelmijt

SUMMARY

Lymphangitis after an insect bite is a rarely reported phenomenon. A 58-year old man is described with lymphangitis probably caused by avian mite bites.

KEYWORDS

lymphangitis – insect bite – avian mite

QUIZ

Dermatoscopie

E.A. Hamminga¹, N.A. Kukutsch²

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

² 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

CASUS 9

Man, 39 jaar, met een sinds anderhalf jaar bestaande grotere en donkerdere wordende laesie op de scalp. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. Dermatoscopische kenmerken van gepigmenteerde laesies op het lichaam zijn niet toepasbaar bij laesies op de scalp.

- a. juist
- b. onjuist

2. In de laesie worden pseudohoorn cysten gezien.

- a. juist
- b. onjuist



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.

3. Bij dermatoscopie wordt een atypisch pigmentnetwerk gezien.

- a. juist
- b. onjuist

4. Het homogeen grijsblauwe gebied (zie witte pijl) is een benigne kenmerk.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis
- b. dysplastische naevus
- c. blue naevus
- d. Spitz-/Reednaevus
- e. lentigo solaris of lentigo benigna
- f. melanoom
- g. verruca seborrhoeica
- h. basaalcelcarcinoom
- i. hemorragie/hematoom
- j. hemangioom



CASUS 10



Man, 76 jaar, met een groter wordende laesie op de rechterslaap. Patiënt is drager van de P16-Leidenmutatie.

1. De laesie toont een pseudopigmentnetwerk.

- a. juist
- b. onjuist

2. In de periferie worden streaks gezien.

- a. juist
- b. onjuist

3. Het type vaatjes dat wordt gezien kan het beste worden omschreven als 'haarspeldvaatjes'.

- a. juist
- b. onjuist

4. Bij dermatoscopie worden spaakwielstructuren gezien (zie zwarte pijl)

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis
- b. dysplastische naevus
- c. blue naevus
- d. Spitz-/Reednaevus
- e. lentigo solaris of lentigo benigna
- f. melanoom
- g. verruca seborrhoeica
- h. basaalcelcarcinoom
- i. hemorragie / hematoom
- j. hemangioom

De antwoorden vindt u op pagina 304.

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect?

Deel V: M-plastiek

J.V. Smit¹, R.I.F. van der Waal², A. van Rengen³

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate, Arnhem/Velp/Zevenaer

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

³ Dermatoloog, Mohs klinieken, Dordrecht

Correspondentieadres:

Dr. J.V. Smit

Rijnstate

Poli Dermatologie

Pres. Kennedylaan 100

6883 AZ Velp

E-mail: jvsmit@rijnstate.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.



Figuur 1. Defect met een diameter van 3 cm na excisie van morfea-type basaalcelcarcinoom.

Bij een patiënt (zie figuur 1) was er sprake van een morfea-type basaalcelcarcinoom rechts temporaal, in het overgangsgebied van de bakkebaard met de baard. Na excisie in toto met 5 mm marge hadden we te maken met een defect van 3 cm in diameter dat fraai gesloten moest worden. Daarbij speelde enige tijdsdruk vanwege een onvoorziene spoedoperatie van een andere patiënt met een groot melanoom die was toegevoegd aan het ok-programma (in ons vak niet ongebruikelijk). Hoe kon bij deze patiënt dit toch vrij grote defect nu het beste gesloten worden in twintig minuten ok-tijd zonder concessies te doen aan het cosmetisch eindresultaat?

Wat de cosmetiek betreft, speelden bij deze patiënt de volgende twee overwegingen:

1. Het beharingspatroon (bakkebaard en baard) diende mooi aaneengesloten te blijven en zo veel mogelijk in symmetrie met de linkerzijde te zijn. Daarbij moest vermeden worden dat na sluiting van de plastiek er beharing frontaal of in de buurt van de laterale zijde van het rechteroog zou komen.
2. Er mocht geen tractie komen op de laterale zijde van het rechteroog.

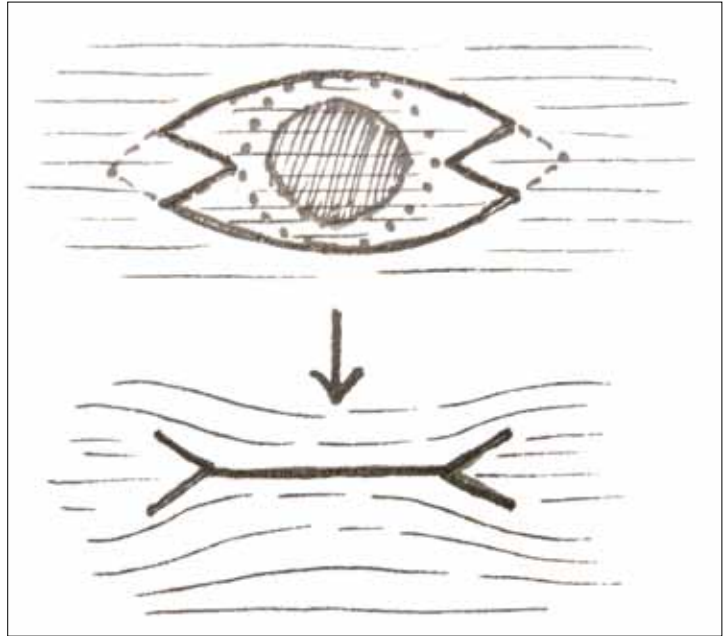
Rotatieplastieken vielen af vanwege het feit dat de beharing excentrisch mee zou draaien naar bovengenoemde gebieden waar beharing niet wenselijk is. Een vrij huidtransplantaat zonder beharing viel direct af vanwege het feit dat het om een behaard gebied ging. Een huidtransplantaat met beharing



Figuur 2. Na sluiting met een M-plastiek.

(bijvoorbeeld van occipitaal) was gezien de grootte lastig en bovendien tijdrovend. Sluiting diende dus bij voorkeur te geschieden in het verticale vlak. Daar kon een schuifplastiek in het verticale vlak, bijvoorbeeld van caudaal naar craniaal, zich prima voor lenen. Eventueel kon zelfs een H-plastiek (bilaterale schuifplastiek) verricht worden om extra huid vrij te maken en tractie op de wond te voorkomen. Daarbij zou dan wel verder in het gebied van de arteria temporalis en in de beharing geopereerd moeten worden; lastig bij de gegeven tijdsdruk. Was het huiddefect wellicht toch primair te sluiten? Een fusiforme excisie ('ellips') zou kunnen, maar dan zou het litteken erg lang worden: van de laterale rechterooghoek tot het rechteroor.

Een M-plastiek bleek bij deze patiënt een elegante uitkomst. Na ruim ondermijnen bleek het defect mooi gesloten te kunnen worden, zonder concessies te hoeven doen aan de cosmetiek en binnen de geplande ok-tijd. Subcutaan werd gehecht met Vicryl Rapide® 4 x 0; transcutaan gefestonneerd doorlopend met Ethilon® 5 x 0 (figuur 2).



Figuur 3. Schematische weergave van de M-plastiek (met laesie centraal en excisiemarge).

Een M-plastiek is een fusiforme excisie, waarbij de beide uiteinden als het ware naar binnen worden geklapt. De grootte van de beide 'flapjes' (en daarmee de lengte van het litteken) kan gevarieerd worden, afhankelijk van de beschikbare ruimte waarbinnen de plastiek moet vallen (figuur 3). Met een M-plastiek kun je op eenvoudige wijze een defect sluiten op plaatsen waar het litteken niet te lang mag zijn, zoals we hier hebben willen demonstreren. Een M-plastiek kan ook zeer geschikt zijn voor het sluiten van een diagnostische excisie van pigmentlaesies om de eventuele, protocollair geïndiceerde re-excisie daarmee in formaat te kunnen beperken.

REFERAAT

Acrodermatitis enteropathica

D. Bucarciuc¹, P.G.M. van der Valk²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

D. Bucarciuc

Afdeling Dermatologie

UMC St Radboud

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

E-mail: D.Bucarciuc@derma.umcn.nl

Acrodermatitis enteropathica (ADE) komt in twee vormen voor; een autosomaal recessieve aangeboren vorm en een verworven vorm.

De aangeboren vorm van ADE (AE; MIM # 201100) is een zeldzame genetische aandoening die door verstoorde zinkabsorptie in het duodenum en jejunum tot stand komt. De verworven vorm van ADE kan ontstaan door tekort aan zink in voedsel, slechte absorptie van zink in de dunne darm of excessief zinkverlies door langdurig braken, diarree of overmatig zweten. Het klinisch beeld is gekenmerkt door periorificiële en acrale vesiculobulleuze, eczemateuze en psoriasiforme huidlaesies, diffuse alopecie en diarree.

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch en histologisch beeld en het bloedonderzoek. De behandeling bestaat uit zinksuppletie.

Wij presenteren een overzicht van ADE en een casus van een verworven vorm van ADE die in ons ziekenhuis gediagnosticeerd werd.

EPIDEMIOLOGIE

Aangeboren zinkdeficiëntie komt wereldwijd voor; de incidentie is ongeveer 1 op de 500.000 pasgeboren kinderen. Er is geen etnische of geslachtelijke predispositie aangetoond.

KLINISCH BEELD

Acrodermatitis enteropathica (ADE) is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening die veroorzaakt wordt door zinkdeficiëntie of ontstaat door een verworven zinkdeficiëntie. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een pustuleuze of bulleuze dermatitis met een acrale en periorificiële distributie, vaak met paronychia, angulaire stomatitis, glossitis, diffuse alopecia en diarree. Bovendien ontwikkelen

patiënten die langdurig aan zinktekort lijden een groeistoornis, mentale retardatie, slechte wondgenezing, anemie, fotofobie, verlate puberteit en hypogonadisme. Huidlaesies worden vaak gecompliceerd door secundaire infecties door *Candida albicans*, *Stafylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa*.^{1,2}

ETIOLOGIE EN PATHOGENESE

Voor het eerst is ADE beschreven in 1936 door T. Brandt bij kinderen met een slechte algemene conditie die mogelijk door verstoorde absorptie van voedingselementen ontstond. Danbolt en Closs in 1942 gaven een uitgebreide beschrijving van deze ziekte en waren overtuigd geweest van een aparte entiteit zonder duidelijke etiologie. Dilah behandelde in 1953 een jong patiëntje met di-iodohydroxyquinodine met redelijk succes. Gedurende twintig jaar was di-iodohydroxyquinodine de behandeling van eerste keuze van ADE. Moynahan legde voor het eerst in 1973 de link tussen ADE en zinkdeficiëntie. Hij behandelde een patiënt met zinksulfaat met snelle verbetering van het klinisch beeld.^{3,4} In 1979 beschreef Danbolt een familiair patroon van ADE. In 2002 werd het gen SLC39A4 ontdekt op chromosoom 8q24.3. Het gen SLC39A4 codeert een zinktransporteur, het ZIP4-eiwit. Het gen komt tot expressie in het duodenum en het jejunum, waar het ZIP4 verantwoordelijk is voor de absorptie van het zink en ook in de nieren waar reabsorptie van het zink plaatsvindt.⁵

Er zijn twee vormen van ADE geïdentificeerd: een primaire of aangeboren autosomaal recessieve vorm, met kenmerkende huidafwijkingen en diarree die vlak na de geboorte ontstaat, en een secundaire of verworven vorm, die bij kleuters of volwassenen wordt gezien.^{6,7}

De verworven vorm van ADE of ADE-like-syndroom kan ontstaan door tekort aan zink in voedsel, slechte absorptie van zink in de dunne darm of excessief zinkverlies door langdurig braken, diarree of overmatig zweten. ADE-like-syndroom wordt gezien bij patiënten met anorexia nervosa, alcoholisme, de ziekte van Crohn, patiënten met totale parenterale voeding of langdurig sondevoeding, lactogene ADE, vegetariërs en bij patiënten met malabsorptiesyndromen.^{2,8-11}

ZINKMETABOLISME

De rol van zink in de biologie werd voor het eerst door Raulin (1869) gerapporteerd, die aantoonde

dat zink belangrijk is voor de groei van *Aspergillus niger*. In 1934 toonden Todd et al. aan dat deficiëntie van zink bij ratten groeiachterstand, haaruitval, testiculaire atrofie en hyperkeratose van de huid veroorzaakt. De rol van zink in het menselijke lichaam werd tot 1961 ontkend.¹²

Ons lichaam bevat ongeveer 2 à 3 gram zink, verdeeld over alle weefsels en lichaamsvloeistoffen. Zestig procent van alle zink in het lichaam is te vinden in de spieren, 30% in de botten en ongeveer 5% in de huid. Vooral sperma is rijk aan zink, zo'n honderd keer meer dan in het bloed. Zink gaat verloren via de ontlasting, urine, haar, zweet en sperma. Zware inspanningen en een verhoogde omgevingstemperatuur kunnen tot een groter verlies van zink leiden via zweeten. Zink wordt in ons lichaam niet opgeslagen en moet regelmatig opgenomen worden via de voeding. In sommige omstandigheden, zoals bij de afbraak van weefsel, kan zink tot op zekere hoogte hergebruikt worden.

Een adequate inname van zink bij een baby van nul tot zes maanden is 2 mg/dag. De hoeveelheid zink in koemelk is 3 tot 5 mg/l en dat is in tegenstelling tot de concentratie van zink in maternale melk die daalt van 4 mg/l in de eerste twee weken post partum tot 2 mg/l in de tweede maand post partum en 1,2 mg/l na zes maanden. Alleen maternale melk is dus een inadequate voeding vijf tot zes maanden post partum. Vanaf zeven maanden en tot drie jaar is de dagelijkse behoefte aan zink 3 mg/dag, vier tot acht jaar, 5 mg/dag; negen tot dertien jaar, 8 mg/dag; jongens ouder dan dertien jaar en mannen 11 mg/dag en vrouwen ouder dan achttien jaar 8 mg/dag.¹

Zink is betrokken bij diverse lichaamsprocessen, zoals de opbouw van eiwitten, groei en vernieuwing van weefsel, de stofwisseling en het functioneren van het afweersysteem. Zink is de katalysator van meer dan honderd verschillende enzymen zoals AF, 5-nucleotidase, RNA-polymerase, alcoholdehydrogenase en koolzuuranhydrase. Zink is onmisbaar in DNA en RNA-synthese en transcriptie. Het metaal is een belangrijke bestanddeel van eiwitten en hormonen, het speelt een cruciale rol bij fagocytose, cytokineproductie, cellulaire immuunrespons, groei en functie van de neutrofielen, *natural-killer cells*, macrofagen en T- en B-lymfocyten. Zinktekort leidt tot inductie van de lymfocyttaire apoptose en thymusatrofie. Zink is een antioxidant, heeft een anti-inflammatoire werking en speelt een zeer belangrijke rol in de modellering van oxidatieve stress.^{1,12,13}

DIAGNOSTIEK

Diagnose van ADE wordt vastgesteld op basis van het klinisch beeld, plasmazinkspiegel (normaal is 10-17 umol/l) en het histologisch beeld.

Daling van de plasmazinkspiegel met 30% is suggestief voor ADE.¹

Het histologisch beeld van ADE is niet kenmerkend. Dezelfde bevindingen kunnen ook bij andere

deficiënties worden gezien. De histologische bevindingen variëren met de duur van de huidlaesies. De vroege huidlaesies tonen parakeratose en reductie van stratum granulosum. Vaak wordt exocytose van neutrofielen in de epidermis gezien. De epidermis vertoont vaak acanthose en spongiose. De bovenste laag van de epidermis vertoont een typische bleek aspect en intracellulair oedeem. Later wordt ook subcorneale en intra-epidermale splijting gezien als resultaat van de massieve spongiose en reticulaire degeneratie, met necrose van keratinocyten. In oude laesies wordt een psoriasiforme hyperplasie van de epidermis gezien en in een mindere mate de bleke epidermis.^{1,14-16}

Zink kan in haar, urine en speeksel worden bepaald maar dat wordt zelden gedaan.¹⁷ Omdat alkalische fosfatase een zinkafhankelijk enzym is, kan een lage serumspiegel van alkalische fosfatase op een zinkdeficiëntie duiden. De alkalische fosfatasenserumspiegel is niet verminderd tenzij het individu een aanzienlijke zinkdeficiëntie heeft.¹⁸ Bij vermoeden van lactogene ADE kan zink in maternale melk worden bepaald.^{2,18} Genetisch onderzoek wordt ingezet om een familiale autosomaal recessieve vorm van ADE op te sporen.

ADE dient gedifferentieerd te worden van andere vormen van deficiëntiedermatosen, zoals pellagra (niacine/vitamine B₃-deficiëntie) en glucagonoomgeassocieerd *necrolytic migratory erythema*.¹

BEHANDELING

De behandeling van een aangeboren ADE vereist levenslange zinksuppletie. Er wordt geadviseerd 1-3 mg/kg zinkgluconaat of sulfaat per dag.^{1,19} Klinische verbetering wordt binnen enkele dagen tot weken gezien, voorafgaand aan significante verandering van de plasmazinkspiegel. De plasmazinkspiegel wordt elke drie tot zes maanden gecontroleerd. Ook de AF-spiegel kan gemonitord worden.¹ In het geval van een verworven vorm van ADE kan zinksuppletie gedurende twee tot zes maanden gehandhaafd worden en bij normale plasmazinkspiegelwaarden kan worden overgegaan op een zinkrijk dieet. Zink is aanwezig in veel verschillende voedingsproducten, maar de belangrijkste bronnen zijn pompoenpitten, zonnebloempitten, tarwekiemen en mungboonkiemen. Volle granen (tarwe, haver, rogge, gerst) en peulvruchten (bonen, erwten, kikkererwten, linzen) zijn eveneens rijk aan zink. Andere goede bronnen van biologisch beschikbaar zink zijn quinoa, amaranth, amandelen, Braziliaanse noten, champignons, miso, tahin, gist, peterselie, bieten, wortels, avocado, druiven, ananas, citroenen en asperges. Natuurlijk moet er rekening worden gehouden met de oorzaak van de zinkdeficiëntie.

Langdurige zinksuppletie kan reductie van koperabsorptie veroorzaken, irritatie van het maagslijmvlies, misselijkheid, braken en maagbloeding. Zeer zelden kan overdosering van zink fataal multisysteemorganfalen veroorzaken.¹



Figuur 1. Vesiculobulleuze laesies ter hoogte van de armen met erosieve arealen.



Figuur 2. Perioraal en paranasaal gele crusta.



Figuur 3. Bullae periunguaal.

CASUS

Eerste opname

Ziektegeschiedenis

Eind december 2009 werd een 82 jaar oude vrouw op de afdeling Dermatologie opgenomen in verband

met sinds twee weken uitslag ter hoogte van de handen en voeten, ellebogen en knieën, tevens eczeem perioraal, paranasaal en genitaal.

De voorgeschiedenis van de patiënte vermeldt een colloïdcarcinoom van het caecum waarvoor hemicolectomie in 2009, een ruimte-innemend proces in de rechterlong, waarbij aan mogelijke metastasen van het darmcarcinoom werd gedacht en een palliatief beleid werd gekozen, platzbauch die patiënte na de operatie wegens darmcarcinoom ontwikkelde, polymyalgia rheumatica, hypertensie en COPD. Patiënte gebruikte prednisolon 5 mg 1 dd 1, methotrexaat 17,5 mg per week, foliumzuur 5 mg week, dipyridamol 200 mg 1 dd 1, pantoprazol 40 mg 1 dd 1, metoprolol 200 mg 1 dd 1, carbasalaatcalcium 100 mg 1 dd 1 en paracetamol 500 mg 4 dd 2.

Dermatologisch onderzoek

Vesiculobulleuze laesies ter hoogte van de armen en benen met erosieve arealen (figuur 1). Perioraal en paranasaal gele crusta. Erosieve laesies inguinaal en in de bilnaad. Bullae periunguaal aan de handen en voeten (figuur 3). Slijmvliezen zijn intact.

Aanvullende diagnostiek

Laboratoriumonderzoek toonde een bezinking van 109 mm na een uur, CRP van 147, Hb van 6,4, leukocyten van 1,9. Histopathologisch onderzoek liet een beeld zien passend bij impetigo bullosa; IF-onderzoek was negatief. In de bacteriële kweek werd groei van *Stafylococcus aureus* gezien.

Diagnose

Op basis van het klinisch beeld en de bovengenoemde onderzoeken werd de diagnose van impetigo bullosa bij immunosuppressie door methotrexaat gesteld.

Therapie en beloop

Patiënte werd behandeld met clindamycine 4 dd 600 mg gedurende tien dagen, fusidinezuurzalf 3 dd lokaal; methotrexaat werd gestopt. Het klinisch beeld verbeterde gedurende twee weken van de opname. Laboratoriumonderzoek toonde tevens een duidelijke daling van de ontstekingsparameters en stijging van de leukocyten (BSE 66, CRP 16 en leukocyten 6,3) aan. Na deze verbetering werd patiënte overgeplaatst naar een verpleeghuis voor verdere revalidatie.

Tweede opname

Anamnese

Drie weken later verscheen patiënte op onze spoedpoli met recidief van het huidbeeld. Bovendien had patiënte nu ook last van diarree en braken. Nog dezelfde dag werd patiënte op onze afdeling opgenomen.

Dermatologisch onderzoek

Vesiculobulleuze en eczematuze laesies ter hoogte van de armen en benen (figuur 4), bullae periunguaal en ter hoogte van de hielen (figuur 5), erosieve arealen bilnaad en liezen (figuur 6), crusteuze laesies parioraal en paranasaal, glossitis.

Diagnostisch beraad

Een recidief impetigo bullosa behoorde op dat moment tot de mogelijkheden maar de klachten van braken en diarree pasten niet bij deze diagnose. Bovendien had patiënte geen koorts en het bloedbeeld was niet veranderd ten opzichte van de laatste opname.

Er werd opnieuw een zorgvuldige anamnese afgenomen. Wij kwamen te weten dat patiënte vanaf juni 2009 last had van diarree en braken. In september 2009 werd er een coloncarcinoom ontdekt en op 1 oktober 2009 werd er een hemicolonectomie rechts verricht. Gedurende twee maanden na de ingreep, in oktober en november 2009, tijdens de opname op de afdeling chirurgie, had patiënte totale parenterale voeding en daarna gedurende een korte periode sondevoeding.

Deze informatie bracht ons op het idee om zinkdeficiëntie of acrodermatitis enteropathica naast *necrolytic migratory erythema* en bulleuze dermatosen bij deze patiënte te overwegen.

Aanvullende diagnostiek

BSE 68, CRP 16, Hb 7,1, leukocyten 7,9. Onderzoek naar bulleuze auto-immuunaandoeningen was negatief; glucagon < 15 pmol/l, Zn 4,1 umol/l (10-17 umol/l).

Het huidbiopt toonde superficiële perivasculaire en spongiotische dermatitis met parakeratose en deels wat bleek aspect van met name basaal gelegen keratinocyten. Beeld kan passen bij acrodermatitis enteropathica. IF-onderzoek was negatief.

Diagnose

Acrodermatitis enteropathica.

Therapie en beloop

Patiënte werd behandeld met zinksulfaatdrank (10 mg/ml) 3dd 20 ml. Lokaal werd fusidinezuurzalf 3 dd in het gelaat en betamethasonzalf 1 dd op de aangedane lichaamshuid toegediend.

Symptomen van diarree en braken verdwenen binnen enkele dagen nadat zinksulfaat werd gestart; het huidbeeld verbeterde binnen drie weken. Bij ontslag was patiënte uitslagvrij en de plasmazinkspiegel bedroeg 9,0 umol/l. Er werd geadviseerd nog gedurende minimaal twee maanden de behandeling met zinksulfaat voort te zetten. Tevens kreeg patiënte advies om een zinkrijk dieet te volgen. Wij zagen patiënte twee maanden later zonder huiduitslag; de plasmazinkspiegel was normaal.

Helaas overleed patiënte eind augustus 2010 aan intestinale obstructie ten gevolge van een recidief van het darmcarcinoom.

BESPREKING

Concluderend presenteren wij een patiënte die na langdurig braken, diarree, totale parenterale voeding en sondevoeding zonder zinksuppletie, een ernstige vorm van *ADE like*-syndroom ontwikkeld heeft



Figuur 4. Eczemateuze laesies ter hoogte van de armen.



Figuur 5. Bullae ter hoogte van de hielen.



Figuur 6. Erosieve arealen bilnaad.

die in eerste instantie miskend werd. Deze casus illustreert dat bij patiënten met complexe gastro-intestinale comorbiditeit ook deficiëntiedermatosen overwogen moeten worden.

LITERATUUR

- Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:116-24.
- Perafan-Riveros C, Sayago-Franca LE, Fortes AC, et al. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002;19:426.
- Moynahan EJ, Barnes PM. Zinc deficiency and a synthetic diet for lactose intolerance. *Lancet* 1973;1:676-7.
- Gartside JM, Allen BR. Treatment of acrodermatitis enteropathica with zinc sulphate. *BMJ* 1975;3:521-2.
- Schmitt S, Küry S, Giraud M, Dréno B, Kharfi M, Bézieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat* 2009;30:926-33.
- Kim JY, Kim M, Kim HO, Lee MD, Park YM. Acrodermatitis Enteropathica-like eruption associated with combined nutritional deficiency. *J Korean Med Sci* 2005;20:908-11.
- Mancini A J, Tunnessen Jr WW. Picture of the Month: Acrodermatitis Enteropathica-like rash in a breast-fed, full-term infant with zinc deficiency. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1239-40.
- Azevedo PM, Gavazzoni-Dias MF, Avelleira JC, Lerer C, de Sousa AS, Azulay DR. Acrodermatitis enteropathica in a full-term breast-fed infant: case report and literature review. *Int J Dermatol* 2008;47:1056-7.
- Suchithra N, Sreejith P, Pappachan JM, George J, Rajakumari PK, Cheriyan G. Acrodermatitis enteropathica-like skin eruption in a case of short bowel syndrome following jejuno-transverse colon anastomosis. *Dermatol Online J* 2007;13:20.
- Chaudhry AA, Warthan MM, Pariser RJ, Hood AF. Acquired acrodermatitis enteropathica secondary to alcoholism. *Cutis* 2008;82:60-2.
- Sanchez JE, Barham KL, Sanguenza OP. Acquired acrodermatitis enteropathica: case report of an atypical presentation. *J Cutan Pathol* 2007;34:490-3.
- Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol* 2008;43:370-7. Epub 2007 Nov 1.
- Franker P.J, King LE, Laakko T, et al. The dynamic between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr* 2000;130:1399S.
- Gonzalez JR, Botet MV, Sanchez JL. The histopathology of acrodermatitis enteropathica. *Am J Dermatopathol* 1982;4:303-11.
- Mori H, Matsumoto Y, Tamada Y, Ohashi M. Apoptotic cell death in formation of vesicular skin lesions in patients with acquired zinc deficiency. *J Cutan Pathol* Aug 1996;23:359-63.
- Jensen SL, McCuaig C, Zembowicz A, Hurt MA. Bullous lesions in acrodermatitis enteropathica delaying diagnosis of zinc deficiency: a report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2008;35 Suppl 1:1-13.
- Wouwe JP van. Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica. *Eur J Pediatr* 1989;149:2-8.
- Glover MT, Atherton DJ. Transient zinc deficiency in two full-term breast-fed siblings associated with low maternal breast milk zinc concentration. *Pediatr Dermatol* 1988;5:10-3.
- Kiechl-Kohlendorfer U, Fink FM, Steichen-Gersdorf E. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant. *Pediatr Dermatol* 2007;24:536-40.

TREFWOORDEN

acrodermatitis enteropathica – zinkdeficientie

SUMMARY

Acrodermatitis enteropathica ADE (AE; MIM# 201100) is a rare autosomal recessive disorder of zinc deficiency. Although a deficiency dermatitis caused by low dietary zinc has the exact clinical and histologic features of ADE. Individuals with ADE suffer from severe zinc deficiency derived from a defective uptake of zinc in the duodenum and jejunum. Characteristic lesions of ADE and acquired deficiency dermatitis caused by low zinc, include dry scaly eczematous plaques of the face, scalp and anogenital area, as well as generalized alopecia and diarrhea.

The diagnosis is based on the clinical picture and estimation of plasma zinc concentration. Low levels of serum alkaline phosphatase may support a diagnosis of zinc deficiency. A skin or intestinal mucosal biopsy also may aid the diagnosis.

The management of a patient with ADE of acquired zinc deficiency is by zinc supplementation. Response to treatment may take days to weeks, depending on the degree of zinc depletion. The patient should be maintained on lifelong oral zinc supplementation after the diagnosis unless the underlying problem is remediable

KEYWORDS

deficiency dermatitis – zinc deficiency

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

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

ANAMNESE

Een 35-jarige man heeft sinds enkele maanden links in de hals een aantal 'pukkeltjes'. Er komen steeds nieuwe bij. Ze zijn pijnlijk bij het aanraken en het scheren is 'een crime', aldus patiënt.

Lichamelijk onderzoek

Bij onderzoek ziet u links in de hals een gegroepeerde eruptie van (ongeveer 15) papeltjes, 2-4 mm groot en huidkleurig tot (rood)bruin van kleur.

VRAGEN

1. Welke diagnose stelt u?
2. Veel vaker dan in de huid komen tumoren met deze naam in een ander orgaan voor: weet u in welk orgaan?
3. a Welke andere tumoren van de huid kent u, die pijnlijk (kunnen) zijn?
 b Welke zeer pijnlijke solitaire tumor is vaak aan de vingers gelokaliseerd en uit welke weefselbestanddelen bestaat deze?

De antwoorden vindt u op pagina 305.



Figuur 1.

VERENIGING

BESTUUR

Doelmatig voorschrijven

Roland Mommers

Penningmeester NVDV

Nadat de Orde van Medisch Specialisten vorig jaar een kwaliteitskader had uitgebracht, waarin duidelijk werd gemaakt wat de samenleving op het gebied van kwaliteit van medisch specialisten mag verwachten, verscheen onlangs de *Leidraad doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen*. Het eerste exemplaar daarvan werd door voorzitter Frank de Grave op 29 maart 2011 overhandigd aan directeur-generaal van Halder van het ministerie van VWS. Beiden benadrukten dat alle betrokken partijen (overheid, beroepsgroepen, zorginstellingen en patiënten) samen verantwoordelijk zijn voor de houdbaarheid van ons zorgstelsel. De leidraad is een mooi voorbeeld van hoe medisch specialisten hierin hun verantwoordelijkheid nemen. Alle wetenschappelijke verenigingen van de erkende medisch specialisten, inclusief de NVDV, hebben dan ook met de leidraad ingestemd. Doel van de leidraad is het bevorderen van een doelmatig en veilig geneesmiddelgebruik. Wat kunnen de NVDV en haar leden op dit gebied doen? Ik zie een paar belangrijke mogelijkheden voor meer doelmatigheid in ons voorschrijfgedrag.

- Aanscherping van doelmatig gebruik van geneesmiddelen in richtlijnen. In veel richtlijnen staat nog onvoldoende wat eerste- en wat tweedekusmiddelen zouden moeten zijn (huisartsen doen dat overigens wel); het gaat wel enige jaren duren voordat dit zoden aan de dijk zet. Dit lijkt mij een belangrijke route om doelmatig gebruik van geneesmiddelen door dermatologen te realiseren. Hierbij zijn wij zelf aan zet.

Als die keuzes zijn uitgesproken, zouden er landelijke registratiesystemen geïntroduceerd kunnen worden, waarbij men drempels kan inbouwen. Zo had men tot voor kort de stichting LANdelijke Beoordeling Aanvraag Geneesmiddelen (LABAG), die voor de zorgverzekeraars de machtigingsaanvragen voor biologicals voor reumatologische en dermatologische indicaties verzorgde. Het is mij niet bekend waarom de verzekeraars dit systeem hebben opgeheven, maar het zou naar mijn mening mooi zijn als de vergoeding van een biological wederom gekoppeld wordt aan het invullen van een registratiesysteem. Op die manier kan een ongebreideld voorschrijven van dure biologicals worden voorkomen. Overigens zijn wij als dermatologen al bijzonder prudent bij het voorschrijven van biologicals. Ook via het Elektronisch patiëntendossier (EPD) zou

men een drempel kunnen inbouwen. In dat geval zijn de ziekenhuizen aan zet om dit in hun ziekenhuisinformatiesysteem (ZIS) te implementeren. Nu echter een landelijk EPD voorlopig niet doorgaat, zou een voor alle voorschrijvende artsen web-based-registratiesysteem voor biologicals eveneens een interessante mogelijkheid zijn. De haalbaarheid hiervan zal nader onderzocht moeten worden.

- Meer stopstudies uitvoeren. Dergelijke studies worden niet door de industrie gestimuleerd. Bij verschillende aandoeningen, waaronder psoriasis, worden geneesmiddelen langdurig voorgeschreven en durft men de medicatie niet te stoppen vanwege een opvlamming van de ziekte. Stopstudies zouden via een ZonMw-programma Goed Gebruik Geneesmiddelen gestimuleerd kunnen worden. De 'winst' die hiermee behaald wordt, laat echter wel even op zich wachten. Met de uitvoering van een stopstudie zijn immers wel enige jaren gemoeid.
- Firma's die generieke preparaten maken, zouden meer gestimuleerd moeten worden. Vaak is de drempel om een middel op de markt te brengen te groot. De NVDV heeft op dit gebied het initiatief genomen de registratie van een generiek geneesmiddel voor fumaraten te verkrijgen
- Ziekenhuizen kunnen grote kortingen krijgen van fabrikanten als zij één middel massaal inkopen. Dit lijkt gunstig, maar dit systeem kan ook averechte gevolgen hebben. Wat te denken van de overheveling van de TNF-alfaremmers naar het ziekenhuisbudget? Indien het ziekenhuis per 1 januari 2012 de TNF-alfaremmers uit het eigen budget moet betalen, zal het ziekenhuis gebaat zijn bij het inkopen van één bepaalde biological, met grote korting. Het wordt dan wellicht voor ons als dermatoloog erg moeilijk om een andere biological voor te schrijven, die mogelijk effectiever is voor onze patiënten of een gunstiger bijwerkingprofiel heeft. In zo'n geval schiet de doelmatigheid haar doel voorbij en wordt de patiënt de dupe van de doelmatigheid. Dat kan natuurlijk niet de bedoeling zijn.

De *Leidraad doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen* maakt ons als dermatologen bewust van het nut en de noodzaak van het rationeel en efficiënt voorschrijven van medicijnen. We zullen er als beroepsgroep op moeten toezien dat de doelmatigheid haar doel niet voorbijschiet en zullen actief mee moeten werken aan het ontwikkelen van richtlijnen en registratiesystemen.

Eerste editie speeddaten tijdens de Dermatologendagen 2011: een groot succes

M. Appelman

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam

Correspondentieadres:

*M. Appelman
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis
Afdeling Dermatologie
Jan Tooropstraat 164
1061 AE Amsterdam
E-mail: m.appelman@live.nl*

Dit jaar vond er een primeur plaats tijdens de Dermatologendagen, namelijk speeddaten. Het speeddaten werd georganiseerd met de bedoeling de afstand tussen aios en vakgroepen (zelfstandig behandelcentrum(zbc)/perifeer ziekenhuis/UMC) te verkleinen. Door de opzet van de speeddate was er volop gelegenheid voor aios en vakgroepen om op een snelle en efficiënte manier bijeen te komen en in korte tijd een eerste kennismaking tot stand te brengen door middel van gesprekken van vier minuten. Uitgangspunten voor de aios waren een laagdrempelige kennismaking met verschillende dermatologen/vakgroepen, maar ook het krijgen van een bredere visie ten aanzien van de mogelijkheden na de opleiding en welke samenwerkingsverbanden er bestaan. Voor vakgroepen was het uiteraard interessant om te zien wie er op de markt komen en alvast in een prettige ongedwongen sfeer kennis te maken met eventuele geschikte kandidaten voor een vacature. Bij inschrijving voor de Dermatologendagen konden aios en vakgroepen zich kosteloos aanmelden voor dit nieuwe onderdeel.

Uiteindelijk waren er 12 aios en 21 organisaties (2x UMC, 14x perifeer ziekenhuis en 5x zbc) van de partij. Om een en ander efficiënt te laten verlopen was er enig voorwerk gedaan. Aios hadden van tevoren informatie aangeleverd in de vorm van een curriculum vitae, een omschrijving van de gewenste toekomstige samenwerkingsvorm, aandachtsgebieden en regio. De vakgroepen schreven een vacatureomschrijving met de gewenste kwaliteiten en eigenschappen van de beoogde toekomstige collega. Hierdoor was het mogelijk een indeling te maken



waarbij zo veel mogelijk rekening werd gehouden met ieders wensen; echter gezien de schaarste aan aios in het aantal aanmeldingen werden er ook enkele wat meer verrassende matches gemaakt, om toch ook wat verder te kijken dan de geijkte paden. Op de dag zelf was er een uur gepland voor het daten, wat inhield dat de aios negen dates hadden met negen verschillende vakgroepen. Gezien de verhoudingen werd er gekozen om de aios een vaste plek te geven en werd er gerouleerd door de verschillende centra wat resulteerde in een gemoeidelijke sfeer waarbij de aandacht echt op de aios was gericht. Na de laatste date waren er nog een kleine twintig minuten over om wat na te praten en nog even af te stappen op de (aankomende) collegae, waarmee er mogelijk een match was.

In de evaluatie werd door alle organisaties en aios het speeddaten als zinvol en leuk ervaren. Een kleine kanttekening was dat de contacttijd van vier minuten door velen te kort werd gevonden. Helaas was dit niet anders door de tijdsbeperking en de keuze om wel een gevarieerd aantal dates aan te bieden. Concluderend was het een geslaagd experiment. Het is iets wat, mijns inziens, herhaald zou moeten worden. De Dermatologendagen zijn hiervoor een goed moment, zeker met de goede hulp van Congress Care en Heleen de Vries. Nu maar afwachten wanneer de eerste positieve matches bekend zullen worden...

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een transseksueel met een rood been

R.I.F. van der Waal¹, M.R. van de Scheur²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

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



Figuur 1. Diffuus erytheem lateraal en pretibiaal links.

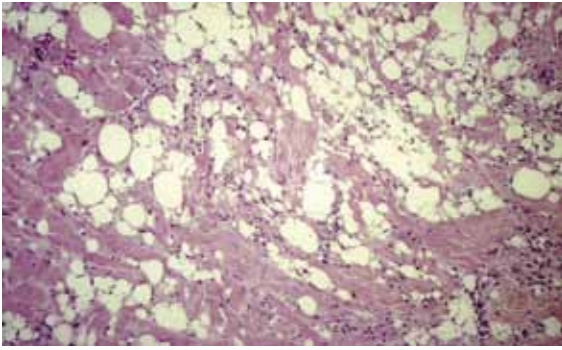
Wij zagen een 32-jarige man-naar-vrouw transseksuele patiënte wegens twee maanden aanhoudende klachten van een rode, pijnlijke zwelling van het linker onderbeen. Acht jaar eerder had patiënte – toen nog van het mannelijke geslacht – in Ecuador siliconen laten injecteren in beide gluteale gebieden. Eerdere behandelingen hadden elders onder de diagnose erysipelas plaatsgevonden. Antibiotische kuren met initieel erytromycine en later clindamycine gaven echter geen klinische verbetering. De behandeling met cross-sekshormonen (cyproteronacetaat en ethinyloestradiol) was zes weken onderbroken om een geneesmiddelenreactie uit te sluiten.

Bij lichamelijk onderzoek was bij een temperatuur van 38,8 °C diffuus geïndureerd erytheem pretibiaal en lateraal op het linker onderbeen aanwezig (figuur 1). Aangrenzende gewrichten toonden geen tekenen van artritis, noch was er sprake van lymfadenopathie. Het rechterbeen en beide gluteale regio's waren niet afwijkend.

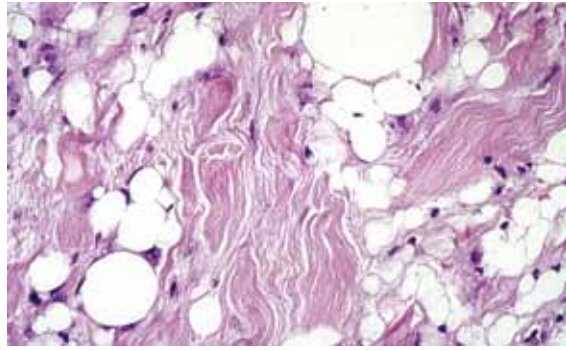
Laboratoriumonderzoek: CRP 81 mg/l (normaal < 8) zonder leukocytose en bij normale biochemische laboratoriumscreening. Antinucleaire antilichamen waren afwezig.

MRI-scan van het linker onderbeen toonde zwelling van het subcutane weefsel van de proximale tibia tot het enkelgewricht. Onder de werkdiagnose van erysipelas bij status na siliconeninjecties werd behandeling gestart met een combinatie van clindamycine 300 mg 3 dd en prednisolon 25 mg 1 dd gedurende één week.

De microbiologiekweken bleken negatief, terwijl een diep biopt multipole ronde cysteuze ruimten toonde met een gemengdcellig infiltraat en meerkernige reuscellen (figuur 2, detail in figuur 3). Dubbelbrekend onderzoek met gepolariseerd licht bleek negatief. Onder de einddiagnose van cellulitis op basis van siliconenmateriaal werden de antibiotica gestopt en werd de prednisolon geleidelijk afgebouwd. Nadien trad lokaal recidieferytheem op, waarop onderhoudsbehandeling met sulfasalazine werd gestart. Dit bleek effectief, mits gecontinueerd gebruikt in een dosering van 2 dd 500 mg per os.



Figuur 2. Multipele cysteuze ruimten alsmede een gemengdcellig infiltraat en meerkernige reuscellen.



Figuur 3. Een detail van figuur 2.

Sinds FDA-goedkeuring in 1964 zijn diverse reacties op siliconentoeppingen gemeld. Granulomateuze ontstekingsreacties kunnen tot twintig jaar na subcutane injecties optreden. De reacties worden daarbij meestal veroorzaakt door de begeleidende injectiesubstanties, met name onzuivere preparaten met diverse oliën en vetzuren. Klachten bestaan uit: pijn, oedeem, ecchymose, verkleuring – waaronder erytheem –, veranderde textuur en dysesthesie. Siliconengranulomen komen meestal voor op de injectieplaats(en) zelf, soms ook elders als gevolg van migratie. Siliconenpartikels kunnen lokaal verplaatsen door mechanische factoren en over afstand via bloed- of lymfevaten. Dit laatste is waarschijnlijk bij de gepresenteerde patiënt dan ook het geval geweest.

In H&E-weefselcoupes tonen siliconomen vaak een vreemdlichaamsreuscelreactie. De siliconen lossen bij bewerking in het coupeproces op, zodat ronde tot ovale cysten als artefact resteren als representant. Alertheid van de clinicus in samenwerking met de

patholoog is vereist om deze histologische reactie te herkennen als uitgewassen materiaal. Silicone is lichaamsvreemd materiaal, maar niet dubbelbrekend bij gepolariseerd licht. Kleine residuhoeveelheden siliconen kunnen soms met scanningelektro-nmicroscopie worden gedetecteerd.

Behandeling van siliconomen kan moeizaam zijn, omdat volledige chirurgische excisie vaak niet kan worden verricht. In de beschreven casus kon de gluteale bron niet verwijderd worden. Conservatieve therapie bestaat uit intralesionale of systemische corticosteroiden. Deze laatste optie geeft echter te veel langetermijnbijwerkingen. Niet-steroidale alternatieven, zoals sulfasalazine, kunnen echter bij siliconomen praktisch nuttig zijn als voortgezette behandeling met een acceptabel langetermijnrisicoprofiel.

Diagnose

Siliconoom; granulomateuze vreemdlichaamsreactie op basis van siliconeninjecties.

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 9

1B, 2B, 3B, 4B, 5F

Superficieel spreidend melanoom, breslowdikte 1,3 mm, clarklevel IV zonder ulceratie of microsattelitose

Over het algemeen vertonen gepigmenteerde laesies op de scalp, zoals verrucae seborrhoeicae, basaalcelcarcinomen en melanocyttaire laesies, eenzelfde dermatoscopisch patroon zoals kan worden gezien bij analoge gepigmenteerde laesies op andere lichaamsdelen, met uitzondering van het gelaat, de acra en de mucosa (Zalaudek et al. J Am Acad Dermatol 2004;51:88-90). Deze laesie toont kenmerken van een melanocyttaire laesie, namelijk multipele bruine geaggregeerde globules (tussen 6-12 uur op de foto), maar er wordt geen pigmentnetwerk gezien. Het homogene grijsblauwe gebied is zowel op het behaarde hoofd als ook op alle andere lokalisaties een kenmerk dat sterk geassocieerd is met een melanoom. Daarnaast pleiten de asymmetrie in vorm, structuren en kleuren, de wisselend scherpe begrenzing en de multipele kleuren in deze laesie voor een melanoom. Kenmerken voor een verruca seborrhoeica, zoals pseudohoorncysten ontbreken.

Casus 10

1B, 2B, 3B, 4A, 5H

Basaalcelcarcinoom nodulair (gepigmenteerd)

In de laesie worden geen kenmerken gezien van een melanocyttaire laesie (zoals een pigmentnetwerk, *streaks* of geaggregeerde globules). Deze laesie toont typische kenmerken van een (gepigmenteerd) basaalcelcarcinoom zoals de esdoornbladachtige structuren, vertakkende vaatjes en spaakwielstructuren. Haarspeldvaatjes worden meestal gezien bij verrucae seborrhoeicae, onregelmatige haarspeldvaatjes kunnen ook voorkomen bij melanomen.

TEST UW KENNIS

ANTWOORDEN

1. Deze patiënt heeft LEIOMYOMEN. Cutane leiomyomen zijn goedaardige huidtumoren die uitgaan van gladde spiercellen van *M. arrector pili* van de haarfollikel (piloleiomyomen). Ze kunnen solitair zijn, maar uiten zich in 80% van de gevallen als multipele laesies. De tumoren verschijnen meestal tussen het twintigste en het veertigste levensjaar als gegroepeerde, lineair of segmentaal verdeelde 2-20 mm grote rode, bruine, roodbruine, paarsbruine of huidkleurige dermale papels, noduli of nodi; ze zitten vast aan de bovenliggende huid maar los van de diepere weefsels. Leiomyomen zijn voornamelijk gelokaliseerd op (de strekzijden van) de extremiteiten, minder vaak op de romp, in het gezicht of de hals. Vaak zijn er twee of meer lokalisaties. Een belangrijk kenmerk is dat ze pijnlijk zijn bij aanraking, druk of trauma en bij blootstelling aan koude, soms ook bij emotie. Cutane leiomyomen kunnen ook ontstaan uit gladde spiercellen van de vaatwand (angioliomyomen) en genitaal glad spierweefsel (dartoïde leiomyomen). Het angioliomyoom is een subcutane nodulus die meestal pijnlijk is. Een genitaal leiomyoom lijkt op een solitair piloleiomyoom maar is niet pijnlijk.
2. We doelen hier op leiomyomen in de uterus. Incidenteel komen ze in het maag-darmkanaal en andere organen voor.
- 3a. Andere mogelijk pijnlijke tumoren in de huid zijn angioliipoom, chondrodermatitis nodularis helices, eccrien spiradenoom, neurilemmoom, (sommige) neuromen, de lipomen in adipositas dolorosa (ziekte van Dercum) en de solitaire glomustumor.
- 3b. We denken hier aan de solitaire glomustumor, die opvallend pijnlijk is bij aanraken of temperatuursverandering. Het zijn roze of blauwrode noduli, vooral gelokaliseerd aan de vingers (figuur). Met name onder de nagels zijn ze zeer pijnlijk en patiënten komen met die klacht al bij heel kleine laesies. Deze benigne tumor bestaat uit bloedvaten, glad spierweefsel en glomuscellen.

LITERATUUR

Groot AC de, Toonstra J. *Casuïstiek in de Dermatologie deel 2*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2010:185-6 (ISBN 9789031384570).



Figuur. Glomustumor aan de top van digitus IV rechts: blauwrode zwelling met bloedvatjes.

HUD, SEKS EN CURIOSA

Moulage sur nature

J.J.E. van Everdingen, F. Meulenberg

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

Fransen hebben iets met grandeur. Elke Franse president laat zijn spoor achter in hartje Parijs, opdat de Parijzenaars 100 jaar later hem nog eren. Het presidentieel legaat van François Mitterrand bestond uit een verbouwing van het leegstaande Gare d'Orsay tot museum. Op 28 november 1986 opende het nieuwe museum haar poorten voor de pers. Vanuit Nederland waren namens NRC Handelsblad Willem Frederik Hermans en Peter van Dijk afgereisd.

Van Dijk beschreef zijn bezoek 25 jaar later uitvoerig in zijn boek *Madame Sabatier; haar vrienden, haar minnaars*: 'Ik slenterde een zaaltje binnen dat enigszins achteraf lag. Geheel verrast stond ik voor een wit marmeren vrouw op een rococobed van gebeeldhouwde bloemen, *Femme piquée par un serpent*, van de Franse beeldhouwer Auguste Clésinger (1814-1883). Verblindend mooi.'

STEEN VAN VLEES

De kronkelende vrouw in een extatische dwangstand was de 25-jarige Apollonie Sabatier (haar geboortenaam luidde Aglaé Joséphine Savatier – maar de



Vrouw gebeten door slang, 1847. Auguste Clésinger (1814-1883). Marmer, Musée d'Orsay, Parijs.

nieuwe voor- en achternaam vond ze fraaijer), een beeldschone courtesane die er warmpjes bij zat. Niet omdat ze voor de beeldhouwer uit de kleren was gegaan, maar omdat ze kort daarvoor de puissant rijke Alfred Mosselman aan de haak had geslagen. Het was deze Mosselman die Clésinger de opdracht gaf zijn minnares in marmer uit te houwen.

Het beeld maakte de 23-jarige beeldhouwer op slag beroemd. Clésinger had niet alleen een prachtig naakt gebeeldhouwd, maar ook een courtesane als model genomen en haar gedurfd als zodanig afgebeeld. Officieel was Apollonie Sabatier gebeten door een slang maar iedereen die de sculptuur aanzag, voelde hoe zij nagenoot van seksuele opwinding. Van Dijk haalt Théophile Gautier in *La Presse* van 10 april 1847 aan: 'Deze vrouw is niet van marmer, ze is van vlees, zij is niet gehouwen, ze leeft, ze draait. Is dat illusie? Als men zijn hand legt op dit blanke en soepele lijf, voelt men niet de kou van steen, maar de lauwe warmte van vlees. Ze ligt op rozen en op bloemen die nauwelijks waarneembaar rood en blauw gekleurd zijn, in al haar onstuimigheid en ongedwongenheid van een heftig wulps pose, een holle rug, het hoofd naar achteren gedraaid, het bovenlichaam omhooggekeerd, waardoor de verhevenheid van haar trotse borsten getoond wordt.' Maar aan het beeld kleefde ook de erotische geur van schandaal. Het bleek dat Clésinger gebruik had gemaakt van een techniek die de integriteit van de kunstenaar aantastte, *le moulage directement sur nature* (een natuurgetrouw afgietsel). Gustave Planche, de nestor van de kunstcritici, was de eerste die er gewag van maakte. Op 1 mei 1847 schreef hij in *Revue des Deux Mondes*: 'Ik aarzel niet het te zeggen, het procédé dat Clésinger heeft gebruikt is voor de beeldhouwkunst wat de daguerreotype is voor de schilderkunst. Het werk van Clésinger heeft niet het karakter van een beeld dat is gemaakt naar een model, maar van een afgietsel. De maker heeft de plooiën in de buik gerespecteerd, omdat het gips ze gerespecteerd heeft.' Planche had gelijk. De mal is pas een halve eeuw later vernietigd, maar Clésinger kon dat niet toegeven, want een beeld op basis van gipsafgietsel was in die tijd zoiets als de tour winnen met een positieve dopingtest.

HUDSPOREN ALS FOSSIEL

Van Dijk beschrijft hoe de beeldhouwer in de negentiende eeuw willig gebruik maakte van mouleurs. Dat waren meestal geïmmigreerde Italianen



Moulage d'acne, le musée des moulages, Paris.

die zich hadden toegelegd op het maken van afgietsels. Zij waren vaak deels in dienst van de beeldhouwer. Als het model de gewenste pose had aangenomen, vette men het lichaam in en bracht men vervolgens een dikke laag gips aan, zoals men dat ook op de verbandkamer van een ziekenhuis doet bij het ingipsen van een gebroken arm of been. Na het droog en hard worden van het gips, knipte men de mal snel open en werd het model uit de benarde positie bevrijd. Ook de dodenmaskers kwamen zo tot stand. Zo is Clésinger tevens de maker van het dodenmasker van Chopin in 1849.

Mouleurs werkten in die tijd niet alleen voor beeldhouwers. Ook artsen en vooral zij die zich hadden gespecialiseerd in huid- en geslachtsziekten hadden mouleurs in dienst. Zij maakten wasmodellen die vooral bedoeld waren voor het onderwijs. Een wasmoulage werd gemaakt door eerst een afgietsel van de aangedane huid te maken en daarin was te gieten. Het positief dat daaruit voortkwam, de wasmoulage, werd vervolgens met natuurgetrouwe kleuren beschilderd. Het resultaat was een driedimensionale weergave van huidafwijkingen. De moulages werden ook gemaakt om verwondingen te verbeelden, te gebruiken voor de opleiding van medisch en militair personeel.

De eerste wasmodellen werden al in de zeventiende eeuw gemaakt door Gaetano Giulio Zumbo (1656-1701). Hij begon zijn loopbaan in Italië en eindigde zijn werkzaamheden in Parijs, waar hij door toedoen van Lodewijk XIV een soort monopoliepositie verwierf.

Het duurde echter toch nog bijna twee eeuwen voordat de moulagetechniek pas goed tot ontwikkeling kwam als dermatologisch demonstratiemodel. Het was Jules Baretta (1834-1923) die vanaf 1875 meer dan tweeduizend wasmodellen vervaardigde voor het Saint Louis Ziekenhuis in Parijs. Zijn werk stond centraal op het internationale dermatologische congres, gehouden tijdens de Wereldtentoonstelling van 1889 in Parijs. In Nederland kwam de techniek nog wat later in zwang. De meest bekende mouleur was A. Meijers, die in de periode 1920-1940 amanu-

ensis was van de dermatologische afdeling van het Stads- en Academisch Ziekenhuis te Utrecht. Hij kreeg scholing in Parijs en bekwaamde zich aldaar in het maken van wasmoulages.

De Utrechtse wasmodellencollectie bestaat thans uit 475 moulages en is hiermee de grootste verzameling van Nederland. Op deze wasmodellen zijn voornamelijk huidaandoeningen weergegeven.

IJZEREN MAN

Clésinger beging een doodzonde, in de ogen van tijdgenoten, door een beeld te maken via een afgietsel. Misschien vond men de innige band tussen maker en model te 'makkelijk', in technische zin. Voor moderne beeldhouwers vormt het contrast tussen de individualiteit van model en maker juist een mooi en filosofisch spanningsveld. Zoals voor de wereldberoemde Engelse beeldhouwer Anthony Gormley, winnaar van onder andere de Turner Prize. In de Kunsthal in Rotterdam was enkele jaren geleden een expositie aan hem gewijd – en een beeld van hem siert permanent het dak. Gormleys beelden zijn krachtig, erg krachtig. En waar Clésinger de intimiteit met het vrouwelijke model opzocht, verbindt Gormley de menselijke figuur met zijn omgeving. Zo bestaat de beeldenreeks *Another Place* uit een reeks van beelden, allemaal afgietsels van het lichaam van de beeldhouwer die her en der op een strand én in zee staan op Crosby Beach, even ten noorden van Liverpool.



Another Place, Anthony Gormley.

Deze beelden maken ons bewust van de ruimte die we – ook letterlijk – innemen. Daarbij keert de kunstenaar terug naar het uitgangspunt van de beeldhouwkunst: het menselijk lichaam. Maar bij Gormley zijn het dus de proporties van het eigen lichaam, via gietijzer, elk honderden kilo's zwaar. Waar Clésinger de huid van zijn courtesane voor eeuwig tot in de meest ragfijne finesses vastlegde – want zelfs de 'cellulite' op haar bovenbenen is terug te vinden in het marmer – levert Gormley de gietijzeren huid van zijn beelden over aan de elementen van de natuur: zon, zout, wind en zee.