

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 TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

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

INTERVIEW

Leven en de dermatologie in Afrika en Oost-Europa 310

ARTIKELEN

Het concept van de 3D-histologie in de behandeling van maligne huidtumoren 315

Ervaringen met de behandeling van acne vulgaris met fotodynamische therapie 320

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Colloïdmilium bij een 65-jarige blanke patiënt met excessieve zonexpositie 325

Allergische contactdermatitis op bètablokkers in oogdruppels: relevantie van patchtesten versus open use testing (ROAT) 328

Calcifylaxie: vasculaire calcificatie, een update 330

DERMATOSCOPIE

337

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect? 339

REFERAAT

Het antimicrobiële peptide LL-37: Vriend of Vijand? 341

TEST UW KENNIS

345

VERENIGING

Europa en de Nederlandse dermatoloog 346

Urogenitale en anale *Chlamydia trachomatis* infecties 349

VERSLAG

East meets West: Indonesian-Dutch Tropical Dermatology meeting 2011 351

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een clownsneus 354

HUID, SEKS EN CURIOSA

Gepast op de tast 358

AFBEELDING OMSLAG

Himba vrouw in Opuwo (Namibië). Deze vrouwen wassen zich hun hele leven niet, maar smeren tweemaal daags hun hele lichaam in met geitenboter gemengd met bruin rode poeder van vermalen ijzerhoudend gesteente. Dit is het toonbeeld van schoonheid, een glanzende rode huid.

Deze foto is gemaakt door Esther van Zuuren (dermatoloog LUMC) tijdens haar reis door Namibië in 2010.

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

INTERVIEW

Leven en de dermatologie in Afrika en Oost-Europa

A. Houmes

Wetenschapsjournaliste, DCHG medische communicatie, Haarlem

Correspondentieadres:

A. Houmes, MSc

E-mail: Antje.houmes@dchg.nl

Een gesprek met dermatoloog Arjan Hogewoning, die alweer tien jaar geleden vertrok uit Nederland en inmiddels in Slowakije woont en werkt. Overigens was hij dit voorjaar even in Nederland, zodat we elkaar konden ontmoeten in zijn 'vakantiehuisje' in Noordwijk. "Ik heb alleen maar leuke dingen te vertellen."

EEN OPSTEL OVER DE TROPEN

Dermatoloog Arjan Hogewoning wist al jong wat hij wilde worden: tropenarts. "Toen ik tien was, schreef ik een opstel met daarin dat ik later dokter in Afrika wilde worden." Dat idee kwam niet direct bij zijn ouders vandaan, vader was gynaecoloog en moeder secretaresse van de maatschap, maar van de buurman denkt Hogewoning: "Hij vertelde me altijd over Albert Schweitzer en dat vond ik als jongetje erg interessant. Toen ik jaren later naar Afrika ging, kreeg ik een mooie foto van Schweitzer van hem. Die hangt nog steeds boven mijn bureau." Hogewoning startte in 1980 met zijn studie geneeskunde aan de Universiteit van Leiden en pakte volgens eigen zeggen alle zijpaden aan om naar de tropen te kunnen. In 1983 vertrok hij voor onderzoek voor zijn kandidaatsexamen naar Ghana om daar onder leiding van prof. dr. Hugo van der Kaay zes maanden onderzoek te doen naar de gevoeligheid van de malariaverwekker *Plasmodium falciparum* voor chloroquine en mefloquine. "Het was heel anders dan in Nederland, maar ook ontzettend leuk en ik wist zeker dat ik terug zou gaan. Dat heb ik ook gelijk gezegd tegen mijn vrouw, die ik aan het eind van mijn studie tegenkwam." Zo gezegd, zo gedaan, Hogewoning volgde tweeënhalf jaar onderwijs op het gebied van de gynaecologie, chirurgie en tropische geneeskunde en vertrok vervolgens met zijn vrouw Door Plantenga naar Botswana. Hij werd tropenarts, zij gaf haar baan bij Heineken Nederland op en ging werken bij een plaatselijke brouwerij in Gaborone.



ZELF INFUSEN CHECKEN

Vanuit hartje Amsterdam vertrok Hogewoning naar het platteland van Botswana. Eigenlijk niet te vergelijken, antwoordt Hogewoning op de vraag om de grootste verschillen. "De gezondheidszorg is compleet anders in de tropen en veel meer gericht op de acute zorg." Hij ging aan de slag als tropenarts in het Deborah Retief Memorial Hospital te Mochudi, een zogenaamd districtsziekenhuis met zo'n 250 bedden. Hogewoning werd *medical superintendent* (medisch directeur) van dit ziekenhuis en was actief betrokken bij het verbeteren van de faciliteiten, naast zijn dagelijkse bezigheden als arts. Zo werden er nieuwe operatiekamers en een verloskundeafdeling op één niveau gebouwd. "Eerst moesten barendende vrouwen, die onverwachts een keizersnede moesten ondergaan, van de verloskundeafdeling boven op de heuvel met een trolley naar de beneden gelegen operatiekamer vervoerd worden. Ik vond het wel romantisch, maar mijn vrouw die het zelf meemaakte, vertelde dat dat echt niet het geval was." Helaas worden financiële middelen in Afrika vaak niet gestopt in het verbeteren van de basisgezondheidszorg, maar meer in technologische hoogstandjes zoals een CT-scan of het uitvoeren van hartoperaties, weet Hogewoning. "En ook is het merkwaardig dat de motivatie van veel verpleegkundigen in Botswana te wensen overliet. Natuurlijk zaten er ook goede bij, maar ik checkte altijd diverse malen zelf mijn geopereerde patiënten. Dan keek ik of de infusen nog goed zaten, of de bloeddruk

goed was, of er urine geproduceerd was en dat soort dingen. Op een verpleegkundige kon je niet altijd bouwen, dat is echt heel anders in Nederland.”

EVEN TERUG NAAR LEIDEN

In de vijf jaar dat Hogewoning in Botswana verbleef, had hij nog regelmatig contact met Hollandse collega's en kreeg hij op een gegeven moment het aanbod om in opleiding te komen tot dermatoloog in het LUMC. “Ik kwam bij de dermatologie uit omdat ik, onder andere door mijn werk voor de Aids Working Party van de Association of Botswana Medical Missions, veel met hiv had gewerkt. Dan kom je vanzelf bij de geslachtsziekten uit, en die zijn heel vaak gerelateerd aan de huidziekten. De eerste paar dagen op de afdeling liep ik echt met mijn ziel onder mijn arm, het was zo'n grote overgang. Gelukkig begreep mijn opleider, prof. dr. Bert Jan Vermeer, die ook tropenarts geweest was, mijn unheimische gevoel goed.” Hogewoning vertelt dat hij het bijvoorbeeld lastig vond om ineens weer de jongste assistent te zijn. Hij moest weer onderaan de ladder beginnen terwijl hij in Botswana regelmatig contact had met de minister van gezondheid. “Als ik dacht dat iets anders moest of beter kon, besprak ik dat direct met de minister. In Leiden moest ik me een nieuw vakgebied eigen maken en thuis samen met mijn vrouw weer alles zelf doen, zoals de kinderen naar de crèche brengen en die dingen. Dat was ik helemaal niet meer gewend. Het went snel dat je een nanny en kok hebt en je makkelijker veel kunt werken omdat je thuis niets meer hoeft te doen.” Na de aanvankelijke aanpassingen werd de opleiding in het LUMC met veel plezier voltooid. Hogewoning nam volgens eigen zeggen zijn vrouw, en inmiddels twee kinderen twee keer mee op sleeptouw, maar hij beloofde dat hij de volgende keer met haar mee zou gaan.

EEN PRIVÉKLINIEK VOOR EXPATS

En die belofte kon hij al snel waarmaken. Na het afronden van zijn opleiding werd Hogewoning staflid op de afdeling Dermatologie in het LUMC, maar dat was maar voor kort. Zijn echtgenote kreeg een baan in Ghana aangeboden en “belofte maakt schuld, ik ben meegegaan,” glimlacht Hogewoning. “Ik had me wel wat vergist en dacht in al mijn arrogantie dat de rode loper in Ghana voor me uit zou liggen: een net opgeleide dermatoloog uit Nederland. Maar dat was toch wel even anders. Ik moest eerst een toelatingsexamen doen voordat ik als dermatoloog geregistreerd kon worden. Een groep van zo'n twaalf professoren stelde vragen over van alles en nog wat, ook over niet-dermatologische aandoeningen. Gelukkig had ik een tijd als tropenarts gewerkt en wist ik wel het één en ander over malaria, bilharzia en dergelijke te vertellen. Overigens was alles toen ik eenmaal geregistreerd werd, helemaal goed. We hebben een ontzettend leuke tijd gehad in Ghana. Het warme weer, de vriendelijke mensen, en mijn vrouw en ik genoten

allebei van ons werk. Ik ben soms wat humeurig 's ochtends, maar ik werd in Ghana bijna altijd fluitend wakker.” Hogewoning was staflid op de afdeling Dermatoveneerologie in het Korle Bu Teaching Hospital in Accra, het universiteitsziekenhuis en gaf ook onderwijs. Later werd hij ook adjunct-hoofd van de zogenaamde *Fevers unit* waar hij zich weer veel bezighield met hiv en aids. “Gouden tijden”, zegt hij erover: “Ik had drie fijne Ghanese collega's, maar helaas was de polikliniek een puinhoop. Ik ben weer aan het bedelen geslagen en heb genoeg geld bij elkaar gekregen zodat er een nieuwe polikliniek gebouwd kon worden met drie behandelkamers, een kleine operatiekamer en een archief. Vorig jaar was ik er nog eens op bezoek en het liep nog steeds goed. Er worden nu jonge dermatologen opgeleid. Fantastisch.”

De dermatologen waren niet dik gezaaid destijds en Hogewoning kreeg geregeld dermatologische vragen die hij buiten werktijd behandelde. “Dat begon met vragen van bevriende expats, maar het werden er steeds meer. Op een gegeven moment hield ik, net als mijn Afrikaanse collega's, na mijn werk in het ziekenhuis een privéspreekuur. Ik vroeg daar een geldbedrag voor in cedi's, de lokale munteenheid, en aan het einde van een middag had ik dan een la vol papieren geld verdiend. Niet dat het veel waard was, maar het gaf wel een rijk gevoel. Daar moest ik dan ook iets voor bieden, vandaar dat ik onze oude garage in de tuin heb laten verbouwen tot privékliniek, 'Le Garage' genaamd.”

DERMATOLOGIE IN GHANA

“Een verschil tussen de Nederlandse en Ghanese dermatologie is dat Ghanese patiënten vaak pas in een heel laat stadium bij de dermatoloog komen,” aldus Hogewoning. “Ze gaan eerst naar de *traditional healer* en je ziet dus vergevorderde problematiek. Veel grote bacteriële-, schimmel- en virale infecties die vaak hiv-gerelateerd zijn. Maar het is niet altijd spectaculair hoor, er zijn ook veel mensen die voor kleine dingen komen. In Nederland worden die allemaal mooi door de huisarts opgelost, maar in Ghana, althans in het Korle Bu Teaching Hospital, komen alle huidaandoeningen gelijk door naar de dermatoloog. Ook is de hiërarchische structuur echt verschillend, de dokter staat op een enorm voetstuk. Maar daar ben ik niet zo van.”

Hogewoning is opgeleid in Nederland, maar ging vrij snel aan de slag in een tropisch land. Had hij wel voldoende kennis van de huidaandoeningen aldaar? “Je ziet in de tropen wel andere huidziekten, ook de gepigmenteerde huid is vaak heel anders. Ik zag in Ghana naast de reeds genoemde hiv-gerelateerde aandoeningen ook regelmatig tuberculose van de huid, buruli ulcera en ook lepra. Maar in die tijd kwam de mogelijkheid van teledermatologie en had ik regelmatig contact met Nederlandse collega's die veel ervaring hadden in de tropen en kon ik altijd hun advies vragen. Er bestond een heel netwerk, waaronder dr. Ben Naafs en dr. Colette van Hees uit het LUMC met wie ik regelmatig foto's uit-

wisselde. Bovendien stuurden diverse tropenartsen, aan wie ik destijds onderwijs gaf in Nederland, me regelmatig foto's door."

EN RWANDA

Na Ghana vertrok Hogewoning met zijn vrouw en hun drie kinderen naar Rwanda om daar als dermatoloog te gaan werken in het King Faisal Hospital in Kigali. Hier genoot hij van het heerlijke klimaat en de prachtige natuur maar werd hij ook geconfronteerd met de schrijnende gevolgen van de genocide. "De verschrikkingen uit die periode in 1994 zijn met geen pen te beschrijven. En hoewel Rwanda erg schoon is en er nu vrede heerst word je iedere dag met die gevolgen geconfronteerd. Ik zag veel enorme keloïden als gevolg van macheteslagen, en heel veel psycho-dermatologie." Hogewoning hield zich deze jaren ook bezig met hiv en aids, onder andere binnen het nationale aids behandelingscentrum TRAC (*Treatment and Research AIDS Centre*). Meerdere keren per week was hij consultant voor de dermatologische probleemgevallen. Verder gaf hij ook les en voorlichting over seksueel overdraagbare aandoeningen aan jonge collega's en verpleegkundigen.

ECZEEMONDERZOEK BIJ KINDEREN

Hogewoning begon in 2004 onder leiding van dr. Sjan Lavrijsen en met dr. Jan Nico Bouwes Bavinck, beiden stafid op de afdeling Dermatologie in het LUMC, met zijn onderzoek bij schoolkinderen in Ghana, Gabon en Rwanda. Dit onderzoek focuste zich op eczeem, acne vulgaris, tinea capitis en andere huidaandoeningen en werd gestart in samenwerking met de afdelingen Parasitologie (prof. dr. Maria Yazdanbaksh) en Dermatologie (prof. dr. Rein Willemze) van het LUMC. Er werden in totaal zo'n vijfduizend kinderen gezien en tot nu toe volgden er drie publicaties uit de studie. Ook werd er een case control onderzoek gedaan om risicofactoren voor eczeem bij kinderen te kunnen opsporen. Vorig jaar beschreef hij in de *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* dat Ghanese schoolkinderen met eczeem beduidend hogere concentraties antistof IgE tegen kakkerlakkenantigenen hebben en dat veel wassen met zeep een grote risicofactor is voor het ontstaan van eczeem.

KINDERDERMATOLOOG IN SLOWAKIJE

Na drie jaar als dermatoloog in Rwanda gewerkt te hebben, vertrok Hogewoning bijna twee jaar geleden naar Slowakije, waar hij als dermatoloog in het Academic Pediatric Hospital (Detska Facultna Nemocnica's Poliklinikou) in Bratislava werkt. "Ontzettend leuk en weer compleet anders dan Ghana, Rwanda en Nederland. Kenmerkend voor Slowakije is het opnamebeleid, hier worden patiënten veel sneller opgenomen. Op onze afdeling staan

25 bedden, en die zijn altijd vol. De aandoeningen die ik zie, zijn vergelijkbaar met die in andere Europese landen, maar misschien worden ze hier wel wat uitgebreider bekeken. Vaak worden kinderen ook opgenomen die je in Nederland gewoon poliklinisch zou volgen. Overigens hanteren wij hier al jaren een elektronisch patiëntendossier." De dermatoloog is stafid bij de afdeling Dermatovenereologie en begeleidt drie assistenten. "Ik denk dat de opleiding tot dermatoloog vergelijkbaar is met de Nederlandse. Het is natuurlijk een Europees land, al duurt de opleiding hier wel langer. Zelf geef ik ook onderwijs aan studenten in tropische dermatologie, kinderdermatologie en hiv-gerelateerde huidaandoeningen." De verhuizing naar Slowakije maakte het afreizen naar geboorteland Nederland wat eenvoudiger, en daar is Hogewoning blij mee. "Ik kan zo beter contact onderhouden met de afdelingen Dermatologie en Parasitologie in het LUMC waar ik overigens sinds een paar jaar een o-aanstelling heb. In samenwerking met hen werk ik verder aan de gegevens uit Afrika en hoop ik dat dit tot iets moois gaat leiden."

NEDERLAND

Dermatoloog Hogewoning is inmiddels al zo'n elf jaar weg uit Nederland, maar is zeker nog nauw verbonden met de Nederlandse dermatologie. "Ik ben buitengewoon lid van de NVDV en heb dit jaar, net als vorig jaar de Dermatologendagen bezocht. In november ben ik met de Nederlandse werkgroep voor Tropische Dermatologie in Suriname geweest. Ik vind het altijd heel plezierig om mijn maatjes weer te zien en de wederzijdse ervaringen uit te wisselen. Tijdens de jaren in Afrika zijn er ook regelmatig Nederlandse co-assistenten en assistenten langs geweest voor enkele weken of maanden, altijd zeer gezellig. En ik gaf bijna tien jaar les aan het Koninklijk Instituut voor de Tropen aan toekomstige tropenartsen, het lukte gelukkig altijd om het in mijn verlof te plannen." Hogewoning heeft veel zin om naar Nederland terug te komen, vertelt hij, en die plannen heeft hij dan ook. "Binnen twee jaar, hopen we als gezin terug te komen. Op een moment dat het voor de kinderen gunstig is wat betreft studie en als mijn vrouw haar contract als managing director bij Heineken Slovensko beëindigd heeft. Het zal voor mij nog wel wat bijscholen worden, zeker de flebologie heeft de laatste jaren weinig aandacht gekregen. Maar dat gaat lukken, ik doe graag leuk werk, geef graag onderwijs en ben bereid me telkens weer aan te passen. Het is bekend dat tropenartsen eigenwijs zijn, maar ze passen zich ook makkelijk aan", glimlacht Hogewoning. "Natuurlijk zal ik Afrika blijven bezoeken, binnen het kader van mijn werk voor de Pharmaccess Foundation ben ik daar nu nog geregeld. Ook al wordt het misschien iets minder, zonder kan écht niet."

ARTIKELLEN

Het concept van de 3D-histologie in de behandeling van maligne huidtumoren

Vormen van micrografische chirurgie

M.T. Bastiaens¹, W. Blomjous²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, TweeSteden ziekenhuis, Tilburg

² Patholoog, Laboratorium Klinische Pathologie Midden Brabant, Elisabeth ziekenhuis, Tilburg

Correspondentieadres:

Dr. M.T. Bastiaens

Afdeling Dermatologie

TweeSteden ziekenhuis

Postbus 90107

5000 LA Tilburg

E-mail: mbastiaens@tsz.nl

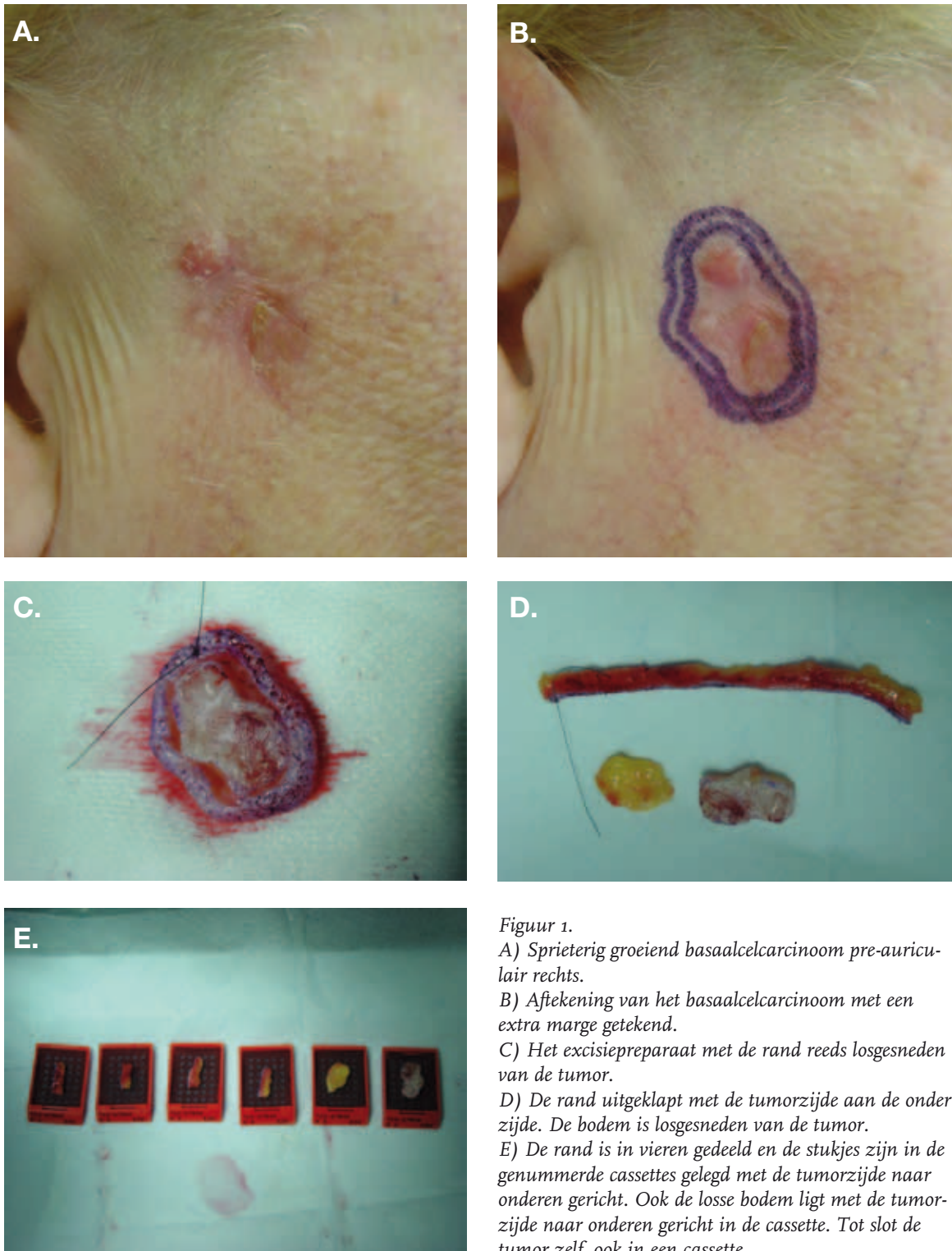
INLEIDING

Chirurgie is voor veel van de maligne huidtumoren de meest gebruikte behandeling.^{1,3} De mate van radicaliteit, behoud van gezond weefsel, cosmetisch eindresultaat en kosten zijn belangrijke factoren bij deze behandeling. De conventionele chirurgie en histopathologie (waarbij slechts 1-2% van de tumorranden wordt onderzocht) kunnen hun beperkingen hebben. Bij het basaalcelcarcinoom (BCC) bijvoorbeeld wordt bij grote tumoren, sprieterig groeiende tumoren of recidieftumoren, een hoger percentage irradicale excisies gevonden.^{4,5} Mohs micrografische chirurgie (MMC) is een vorm van chirurgie die met name geschikt is voor het behandelen van dit type BCC's in het gelaat.^{6,7} Bij deze techniek wordt 100% van de excisieranden histopathologisch onderzocht. In de loop van de tijd zijn meerdere zogeheten driedimensionale histopathologische benaderingen van de buitenkant van verwijderd tumorweefsel beschreven waarbij wordt gesproken van 3D-histologie.^{8,9} Een hiervan is de Tübinger Torte-methode die is ontwikkeld aan de universiteit van Tübingen in Zuid-Duitsland.¹⁰ De operatieve techniek die het mogelijk maakt 100% van de excisieranden histologisch te onderzoeken wordt ook wel micrografische chirurgie genoemd.

MOHS MICROGRAFISCHE CHIRURGIE VOOR HET BASAALCEL CARCINOOM EN ANDERE TUMOREN

Frederic Mohs en Tromovitch waren de eersten die het histologische onderzoek van seriële chirurgische wondranden beschreven in de oncologische huidchirurgie.¹¹⁻¹³ In de literatuur wordt deze techniek later Mohs micrografische chirurgie (MMC) genoemd.¹⁴ De techniek is in de loop van de decennia verder ontwikkeld, waarbij tegenwoordig gebruik wordt gemaakt van vriescoupes.¹⁵ Zonder uitgebreid op de techniek in te gaan wordt de tumor bij de huidige techniek topografisch gemarkeerd, komvormig uitgesneden, worden horizontale coupes gemaakt van het vers gevroren weefsel waardoor een driedimensioneel beeld van de buitenkant van het excisiemateriaal wordt verkregen, en worden de coupes bekeken door de operateur. Gebieden van tumor in excisieranden worden topografisch in kaart gebracht en er worden verdere seriële excisies gedaan tot alle randen vrij zijn van tumormateriaal. Deze techniek maakt het mogelijk 100% van de excisieranden histologisch te onderzoeken met behoud van zo veel mogelijk gezond weefsel.

MMC geeft significant minder recidieven dan conventionele chirurgie in de behandeling van recidief-BCC's in het gelaat: 2,4% bij MMC versus 12,1% bij conventionele chirurgie.¹⁶ Dit lijkt een bevestiging van eerdere bevindingen uit andere niet-vergelijkende studies.^{17,18} Bij het primaire hoogrisico-BCC in het gelaat (groter dan 1 cm, in de H-zone gelokaliseerd) is een kleiner verschil gevonden: 2,5% bij MMC versus 4,1% bij conventionele chirurgie.¹⁶ In deze studie waren echter bij 88 agressieve BCC's (onder andere sprieterig groeiend) 21 tumoren niet radicaal conventioneel geëxideerd (24%) die weer een re-excisie nodig hadden. Lage recidiefpercentages bij conventionele chirurgie voor het primaire BCC in het gelaat worden ook door anderen beschreven hoewel bij deze studies ook kleinere tumoren geïnccludeerd waren.^{19,20}



Figuur 1.

A) Sprieterig groeiend basaalcelcarcinoom pre-auriculair rechts.

B) Aftekening van het basaalcelcarcinoom met een extra marge getekend.

C) Het excisiepreparaat met de rand reeds losgesneden van de tumor.

D) De rand uitgeklaapt met de tumorzijde aan de onderzijde. De bodem is losgesneden van de tumor.

E) De rand is in vieren gedeeld en de stukjes zijn in de genummerde cassettes gelegd met de tumorzijde naar onderen gericht. Ook de losse bodem ligt met de tumorzijde naar onderen gericht in de cassette. Tot slot de tumor zelf, ook in een cassette.

De histologische diagnostiek bij MMC op vriescoupes kan haar beperkingen hebben. Zij kan bijvoorbeeld worden bemoeilijkt door slecht gedifferentieerde tumorcellen, tumorcellen in een dicht ontstekingsinfiltraat of in fibreus weefsel, en tumoren met perineurale invasie.²¹ Gebruik van immunohistochemie kan de kans op het missen van tumorcellen in de seriële coupes verminderen.²¹ Deze techniek wordt routinematig op paraffinegefixeerd weefsel toegepast. Het is echter ook mogelijk dit op vriescoupes toe te passen waardoor de procedure bij MMC met (minder dan) negentig minuten

wordt verlengd. Behalve het verlengen van de operatietijd, zijn andere nadelen van het gebruik van immunohistochemie bij MMC het extra werk voor het laboratoriumpersoneel en de extra forse kosten van de reagentia.

Hoewel Mohs zijn techniek al beschreef bij de behandeling van het melanoom en plaveiselcelcarcinoom, kan door het gebruik van immunohistochemie MMC met meer succes worden toegepast bij andere tumoren dan het BCC.^{22,23} De techniek is beschreven bij sommige gevallen van het melanoom en bij de behandeling van het lentigo-malignamelanoom.^{21,24}

	Mohs micrografische chirurgie	Tübinger Torte-methode
Operatie	Verwijderen tumor, histologisch onderzoek en sluiten defect in één sessie. Topografische <i>mapping</i> tumor, komvormige snedes.	Patiënt moet dagelijks terugkomen tot radicaliteit is bereikt en het defect gesloten kan worden. Tumor, tumorrand en bodem los van elkaar onderzocht.
Histologie	Horizontale coupes. Gebruik van vriescoupes, beoordeeld door de operateur (later alsnog door de patholoog). Identificatie van tumorcellen op vriescoupes soms moeilijk. Gebruik van immunohistochemie heeft beperkingen.	Horizontale coupes van bodem, verticale van de rand. Gebruik van paraffinecoupes, beoordeeld door de patholoog (bij voorkeur samen met de operateur). Minder kans op missen tumorcellen bij gebruik paraffinecoupes. Immunohistochemie makkelijker toepasbaar.

Tabel 1. Verschillen tussen MMC en Tübinger Torte-methode.

Bij deze laatste tumor worden variaties van MMC toegepast waarbij paraffinecoupes worden gebruikt en de patiënt de dag erna terug wordt gezien voor de volgende seriële excisie of sluiting.²⁵ Achtergebleven delen van het melanoom zouden door gebruik te maken van paraffinecoupes beter zichtbaar zijn. Maar ook bij het BCC worden paraffinecoupes gebruikt waarbij de diagnostiek 24 tot 48 uur in beslag kan nemen en de patiënt dus hoogstens pas de dag erna terugbesteld kan worden. Dit wordt algemeen *slow Mohs* genoemd.^{26,27}

MICROGRAFISCHE CHIRURGIE VOLGENS DE TÜBINGER TORTE-METHODE

Breuninger beschreef de techniek van de Tübinger Torte in de jaren tachtig van de vorige eeuw.^{10,28} Bij deze techniek worden zowel horizontale als verticale coupes van de excisie randen gemaakt. Om dit te kunnen bewerkstelligen wordt, na fixatie met formaline, van de rand van het excisiepreparaat kloksgewijs 360 graden rond verticaal een dunne rand afgesneden. Het begin wordt topografisch op 12 uur relatief ten opzichte van de lichaamsas gelegd. De verwijderde strip wordt platgelegd en in stukken gesneden. Deze stukken worden topografisch in kaart gebracht en genummerd en in cassettes gelegd voor histologisch onderzoek met de tumorzijde aan de onderkant. Vervolgens wordt een horizontaal stuk van de bodem van het excisiepreparaat gesneden en ook met de tumorzijde onder in een histologiecassette gelegd. Ten slotte wordt de tumor zelf ook in een cassette gelegd. Na formalinefixatie en doorvoer gedurende de nacht, worden de volgende ochtend paraffinecoupes gesneden en gekleurd met H-E. Van de stukjes van de randen van het excisiepreparaat zijn dit verticale coupes beginnend van binnen (tumorzijde) naar buiten. Van het stuk van de bodem worden horizontale coupes gemaakt, ook van binnen (tumorzijde) naar buiten. Zo wordt een compleet driedimensionaal overzicht van de excisie randen verkregen.²⁸ De tumor zelf wordt op conventionele wijze histologisch onderzocht. De Tübinger Torte-techniek voorkomt grote excisiemar-

ges wat leidt tot sparing van gezond weefsel en een beter cosmetisch eindpunt. Deze techniek is vooral geschikt voor tumoren groter dan 1,5 cm. In een niet-vergelijkende studie van het BCC met deze operatietechniek wordt een recidiefpercentage opgegeven van 0,23% bij primaire BCC's en 1,2% bij recidief-BCC's.²⁹ In deze studie wordt de lokalisatie van de BCC's niet vermeld. Recentere studies zijn niet voorhanden. Buiten de operatietechniek is het verschil tussen de Tübinger Torte-methode en MMC dat bij de eerste methode paraffinecoupes worden gebruikt met minder kans op het missen van tumorcellen (tabel 1).³⁰ Het histologisch onderzoek kan meestal binnen 24 uur plaatsvinden waardoor de patiënt de dag erna weer verder geopereerd kan worden. Binnen deze 24 uur kan ook immunohistochemie toegepast worden. Dit maakt de weg vrij voor het behandelen van andere tumoren dan het BCC met deze techniek, zoals beschreven is voor plaveiselcelcarcinoom, lentigo-malignamelanoom, melanoom van het oor, acrolentigineus melanoom en dermatofibrosarcoma protuberans.³⁰⁻³⁴

ANDERE VORMEN VAN MICROGRAFISCHE CHIRURGIE (3D-HISTOLOGIE)

Een andere vorm van micrografische chirurgie is de muffintechniek waarbij van het excisiepreparaat de rand en bodem in één stuk van de tumor worden losgesneden. De randen worden opengeklaapt en het hele stuk wordt in een histologische cassette gelegd en gefixeerd als bij de Tübinger Torte met paraffine. Er worden horizontale coupes gemaakt, beginnend van de tumorzijde.³⁵ De centrale tumor wordt apart conventioneel histologisch onderzocht. Deze techniek is vooral geschikt voor tumoren kleiner dan 1,5 cm. Bij de *square procedure* wordt de tumor geometrisch (in een rechthoek) uitgesneden door middel van verticale excisielijnen. Met een tweebladig mes wordt een dunne rand van de tumor afgesneden en deze strip wordt gefixeerd met paraffine en onderzocht.³⁶ De bodem wordt niet apart onderzocht.

De tumor wordt met een marge verticaal uitgesneden bij de quadrantentechniek waarbij na fixatie door de pathologielaorant laterale strips in vier kwadranten van de tumor worden afgesneden en met paraffinetechniek verder worden onderzocht.³⁷ Bij de moat-en-perimetertechniek wordt een kleine strip rond de tumor uitgesneden door middel van verticale incisielijnen terwijl de tumor nog in situ blijft. De strip wordt met paraffine gefixeerd en histologisch onderzocht. De tumor wordt pas verwijderd als tumorvrije excisie randen zijn gevonden en dan kan pas de bodem worden beoordeeld.^{38,39}

BESPREKING

Bij 100% histologische controle van de excisie randen van verwijderde huidtumoren wordt ook wel gesproken van 3D-histologie. De operatietechnieken die dit mogelijk maken, kunnen geclusterd worden onder de term micrografische chirurgie. Deze vorm van huidchirurgie is vooral zinvol bij primaire hoogrisico-BCC's (sprieterig groeiende en grote tumoren) en recidief BCC's in het gelaat leidend tot een lager recidiefpercentage en sparing van gezond weefsel. Echter ook andere huidtumoren kunnen hiermee behandeld worden, zoals het plaveiselcelcarcinoom, het lentigo-malignamelanoom en het dermatofibrosarcoma protuberans.

De eerste en in Nederland meest gebruikte techniek is de Mohs micrografische chirurgie (MMC). Het voordeel van deze behandeling is dat patiënten op dezelfde dag de uitslag weten en het defect gesloten kan worden. Andere vormen van micrografische chirurgie worden met name in het buitenland gebruikt waarvan de techniek van de Tübinger Torte het meest beschreven is. Het voordeel van deze techniek zit in het gebruik van paraffinecoupes en de betere mogelijkheid van gebruik van immunohistochemie (tabel 1). Dit laatste is vooral van belang bij andere tumoren dan het BCC.

Bij MMC worden de coupes bekeken door de operateur. Later worden de coupes alsnog door de patholoog bekeken. Wanneer de Tübinger Torte-techniek gebruikt gaat worden, dienen goede afspraken met de patholoog gemaakt te worden. Bij voorkeur worden de coupes samen met de patholoog bekeken. De patholoog dient kennis en ervaring te hebben in de dermatopathologie van met name maligne huidtumoren. De patholoog moet ook gedegen kennis hebben van de operatietechniek. In Tilburg hebben wij de werkwijze van Breuninger op één punt gemodificeerd. In plaats van op het lab worden tumorrand en -bodem al door onszelf, op de operatiekamer, van het preparaat afgesneden en in formaline gefixeerd. Dan gaan de cassettes naar het pathologisch laboratorium. De dikte van de af te nemen rand kan zelf bepaald worden, meestal tussen de 2 en 5 mm. Maar hoe dunner de rand, hoe meer sparend geopereerd wordt.

Het verwijderen van een rand van de tumor levert meestal geen problemen op. Een stuk van de bodem verwijderen kan moeilijk zijn als de huid (en dus

het excisiepreparaat) dun is, zoals op sommige plaatsen in het gezicht. Dan kan overwogen worden geen stuk van de onderkant van het excisiepreparaat te verwijderen maar de tumor als geheel horizontaal te laten opsnijden, beginnend aan de epidermiszijde. Naar de subcutis toe dient de tumor dan te verdwijnen uit de horizontale coupes.

Ook organisatorisch moet er op de poli een en ander geregeld worden: de patiënt moet bij voorkeur op maandag geopereerd worden en dagelijks teruggezien kunnen worden tot de huid gesloten kan worden.

Micrografische chirurgie heeft zijn plaats gekregen in de oncologische huidchirurgie in Nederland.

Een van de alternatieven voor MMC is de Tübinger Torte-techniek die – hoewel vergelijkend onderzoek ontbreekt – wat betreft recidiefpercentages niet lijkt onder te doen voor MMC. De techniek is vrij eenvoudig in te voeren; de histologie wordt bij voorkeur samen met de patholoog, met aandachtsgebied in de oncologische dermatopathologie, verricht.

LITERATUUR

1. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;1:CD003412
2. Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Tweed JA, Bath-Hextall FJ. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Apr 14;4: CD007869
3. Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC). Richtlijn Melanoom van de huid, 2005.
4. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol surg Oncol* 1991;17:574-8.
5. Smeets NWJ, Krekels GAM, Ostertag JU, Essers BAB, Dirksen CD, Nieman FHM, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766-72.
6. Schriener DL, McCoy DK, Golberg DJ, Wagner RF. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:79-97.
7. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:424-31.
8. Moehrle M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H. Conventional histology versus three dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 2006;154:453-9.
9. Moehrle M, Breuninger H, Röcken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *JEADV* 2007;21:591-5.
10. Breuninger H, Schaumburg-Lever G. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 1988;154:167-71.
11. Mohs FE. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg* 1941;42:279-81.

12. Tromovitch TA, Stegeman SJ. Microscopically controlled excision of skin tumors. *Arch Dermatol* 1974;110:231-2.
13. Mohs FE. Chemosurgery of the skin: fixed tissue and fresh tissue techniques. *Arch Dermatol* 1976;112:211-5.
14. Hanke CW, Temofeew RK, Miyamoto RT, Lingeman RE. Chemosurgical report: basal cell carcinoma involving the external auditory canal – treatment with Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:1189-94.
15. Swanson NA. Mohs surgery, technique, indications, applications and future. *Arch Dermatol* 1983;119:761-73.
16. Mosterd K, Krekels GAM, Nieman FHM, Ostertag JU, Essers BAB, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomized controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol* 2008;9:1149-56.
17. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:452-7.
18. Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face – results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol* 2004;151:141-7.
19. Rhodes LE, Rie M de, Leifsdottir R, et al. Five-year follow-up of a randomized prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007;143:1131-6.
20. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100-6.
21. Strahanan D, Cherpelis BS, Glass F, Ladd S, Fenske NA. Immunohistochemical stains in Mohs surgery: a review. *Dermatol Surg* 2009;35:1023-34.
22. Mohs FE. Microscopically controlled surgery for peri-orbital melanoma: fixed-tissue and fresh techniques. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:285-91.
23. Mohs FE, Snow SN. Microscopically controlled surgical treatment for squamous cell carcinoma of the lip. *Gynec Obstet* 1985;160:37-41.
24. Whalen J, Leone D. Mohs micrographic surgery for the treatment of malignant melanoma. *Clin Dermatol* 2009;27:597-602.
25. Shumaker PR, Kelley B, Swann MH, Greenway HT. Modified Mohs micrographic surgery for periocular melanoma and melanoma in situ: long-term experience at Scripps Clinic. *Dermatol Surg* 2009;35:1263-70.
26. Morris DS, Elzaridi E, Clarke L, Dickinson AJ, Lawrence CM. Periocular basal cell carcinoma: 5-year outcome following slow Mohs surgery with formalin-fixed paraffin-embedded sections and delayed closure. *Br J Ophthalmol* 2009;93:474-6.
27. Lawrence CM, Haniffa M, Dahl MGC. Formaline-fixed tissue Mohs surgery (slow Mohs) for basal cell carcinoma: 5-year follow-up data. *Br J Dermatol* 2009;160:573-80.
28. Breuninger H. Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal-cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:724-8.
29. Breuninger H, Rassner G, Schaumberg-Lever G, Steitz A. Langzeiterfahrungen mit der Technik der histologischen Schnitttrandkontrolle (3-D-Histologie). *Hautarzt* 1989;40:14-8.
30. Häfner HM, Moehrl M, Eder S, Trilling B, Röcken M, Breuninger H. 3D-histological evaluation of surgery in dermatofibrosarcoma protuberans and malignant fibrous histiocytoma: Differences in growth patterns and outcome. *J Dermatol Surg Oncol* 2008;34:680-6.
31. Breuninger H, Gutknecht M, Dietz K, Rassner G. Das lokale infiltrative Wachstum von Plattenepithelkarzinomen der Haut und daraus resultierende Behandlungsrichtlinien. *Hautarzt* 1991;42:559-63.
32. Moehrl M, Dietz K, Garbe C, Breuninger H. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 2006;154:453-9.
33. Jahn V, Breuninger H, Garbe C, Moehrl M. Melanoma of the ear: prognostic factors and surgical strategies. *Br J Dermatol* 2006;154:310-8.
34. Lichte V, Breuninger H, Metzler G, Haefner HM, Moehrl M. Acral lentiginous melanoma: conventional histology vs. Three-dimensional histology. *Br J Dermatol* 2009;160:591-9.
35. Möhrle M, Breuninger H. Die Muffin-Technik – eine Alternative zur Mohs' Chirurgie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:1080-4.
36. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, Lowe L. Usefulness of staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the square procedure. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:758-64.
37. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:288-94.
38. Blum A, Moehrl M. The moat technique. A two-step surgical technique for extensive basal cell carcinoma of the lip. *Hautarzt* 2004;55:869-73.
39. Mahoney MH, Joseph M, Temple CL. The perimeter technique for lentigo maligna: an alternative to Mohs micrographic surgery. *J Surg Oncol* 2005;11:120-5.

SAMENVATTING

Chirurgie is voor de meeste huidtumoren de behandeling van eerste keus. De mate van radicaliteit, behoud van gezond weefsel, cosmetisch eindresultaat en kosten zijn belangrijke factoren bij deze keuze. Met betrekking tot het basaalcelcarcinoom zijn hoogrisicotumoren, zoals sprieterig groeiende, grote en recidief tumoren in het gelaat, minder geschikt voor conventionele chirurgie gezien het hogere recidiefpercentage. Hierbij heeft micrografische chirurgie met 100% histologische wondcontrole (ook wel 3D-histologie genoemd) de voorkeur als behandelingsmethode. De meest gebruikte vorm is de Mohs micrografische chirurgie, waarbij gebruik wordt gemaakt van vriescoupes die bekeken worden door de operateur. Er zijn echter meerdere vormen van micrografische chirurgie zoals de Tübinger Torte-methode waarbij formalinecoupes worden gebruikt die beoordeeld worden door de dermatopatholoog, bij voorkeur samen met de dermatoloog. Door gebruik te maken van formalinecoupes is het gemakkelijker immunohistochemie toe te passen en kunnen ook andere tumoren zoals plaveiselcelcarcinoom, lentigo maligna en dermatofibrosarcoma protuberans, geopereerd worden.

TREFWOORDEN

huidtumoren - micrografische chirurgie - 3D-histologie

SUMMARY

Surgery is for most of the skin malignancies the treatment of choice. Radical tumour removal, preservation of healthy tissue, aesthetic outcome, and costs are important factors to consider. In the treatment of high risk basal cell carcinomas of the face, such as infiltrative, large and recurrent tumours, conventional surgery leads to higher recurrences. For these tumours, micrographic surgery with 100% histologic control of excised tissue edges (also called 3D-histology) is the preferable treatment option. In the most common used form of micrographic surgery, Mohs' micrographic surgery, fresh frozen section slides are used and assessed by the dermatologist. There are alternative methods of micrographic surgery, such as the Tübinger Torte method. In this method, formalin fixed slides are made and assessed by the dermatopathologist, preferably together with the dermatologist. When using formalin fixed slides, it is not only easier to employ immunohistochemistry but also other skin tumours can be treated, such as squamous cell carcinoma, lentigo maligna and dermatofibrosarcoma protuberans.

KEYWORDS

skin tumours - micrographic surgery - 3D-histology

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

Ervaringen met de behandeling van acne vulgaris met fotodynamische therapie

A. Navadeh

Dermatoloog-venereoloog, Nationaal Huidcentrum, Bussum en Diaconessen Ziekenhuis, Meppel

Correspondentieadres

Dr. A. Navadeh

E-mail: navadeh@diacmeppel.nl

INLEIDING

Acne vulgaris treft miljoenen individuen ieder jaar en overall in de wereld. In tegenstelling tot wat veel gedacht wordt, is acne niet alleen een aandoening van de jeugd. 12% van de vrouwelijke patiënten en 3% van de mannelijke patiënten houden hun

klachten tot 45-jarige leeftijd.¹ Voor veel patiënten is acne dan ook geen tijdelijk probleem, maar leidt de aandoening tot een substantiële vermindering van de kwaliteit van leven. Behandeling is daarom veelal gewenst.

De pathofysiologie van acne is complex. Meerdere interne factoren beïnvloeden het haarfollikelalgklierapparaat. Androgene en oestrogene stimulatie en modulatie van de sebumproductie, toename van het aantal *Propionibacterium acnes* in de haarfollikel en de aanwezigheid van andere anaerobe bacteriën, zoals *P. granulosum*, *P. parvum* in deze regio en genetische predispositie zijn de belangrijkste factoren in de pathofysiologie van acne.²⁻⁴ Voldoende kennis van de rol en het effect van deze factoren is van essentieel



Figuur 1. Vóór en na PDT-behandeling.



Figuur 2. Vóór en na PDT-behandeling.

belang voor de keuze van de behandeling. Ondanks het feit dat er veel lokale en systemische middelen beschikbaar zijn (tabel 1) en dat isotretinoïne een zeer effectief middel is voor de behandeling van ernstige acne, is men vaak terughoudend met het voorschrijven van effectieve medicatie in verband met bijwerkingen. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd geldt dat isotretinoïne relatief gecontraïndiceerd is. Hier kan fotodynamische therapie (PDT) een goed alternatief zijn voor de behandeling van hardnekkige acne. Deze behandeling kan ook bij minder ernstige varianten op alle locaties van het lichaam worden toegepast. In dit artikel beschrijf ik mijn ervaringen bij de behandeling van acne met PDT. Ondanks dat in deze studie alleen patiënten met ernstigere acneklachten zijn behandeld, kan fotodynamische therapie bij elk stadium van acne toegepast worden.

PATIËNTEN EN PROCEDURE

24 patiënten (14 vrouwen en 10 mannen) deden mee met deze open studie. Alle patiënten voldeden aan stadium IV-VI van de burtonclassificatie (zie tabel 2). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 22 jaar. Drie uur na applicatie van aminolevo-linezuur (ALA) 20% werd de aangedane locatie (bij 24 patiënten het gelaat en bij 6 patiënten ook rug en thorax) met rood licht (630 nm, 35 J/cm), gedurende 7',17" minuten belicht. Patiënten werden in drie groepen verdeeld. Groep I met een wekelijkse frequentie, groep II met één behandeling per twee

Indicatie	Behandeling
Antiseborroïsch	Systemisch Oestrogenen Cyproteronacetaat Isotretinoïne Lokaal Alcoholische oplossingen Lokale reinigingsmiddelen Fotodynamische therapie
Comedolytisch	Systemisch Isotretinoïne Lokaal Diverse retinoïden Benzoylperoxide Azelaïnezuur Salicylzuur
Antimicrobieel	Systemisch Tetracyclines Erytromycine Andere orale antibiotica Lokaal Erytromycine Clindamycine Benzoylperoxide Azelaïnezuur
Anti-inflammatoir	Systemisch Corticosteroïden Antibiotica Isotretinoïne Lokaal UV-lichttherapie Fotodynamische therapie

Tabel 1. Acnetherapie.

Graad 0	Geen eruptie
Graad I	Enkele comedonen, alleen zichtbaar bij onderzoek van dichtbij
Graad II	Comedonen en milde inflammatie
Graad III	Milde aanwezigheid van papels en inflammatie
Graad IV	Matige papulopustuleuze eruptie
Graad V	Ernstige acne met papulopustuloze eruptie en enkele noduleuze laesies
Graad VI	Ernstige acne met veel nodulocystische laesies

Tabel 2. Acnestadiëring volgens Burton.

Toename acne klachten	0
Geen duidelijke verbetering	2
Opvallende verbetering	14
Drastische verbetering	8

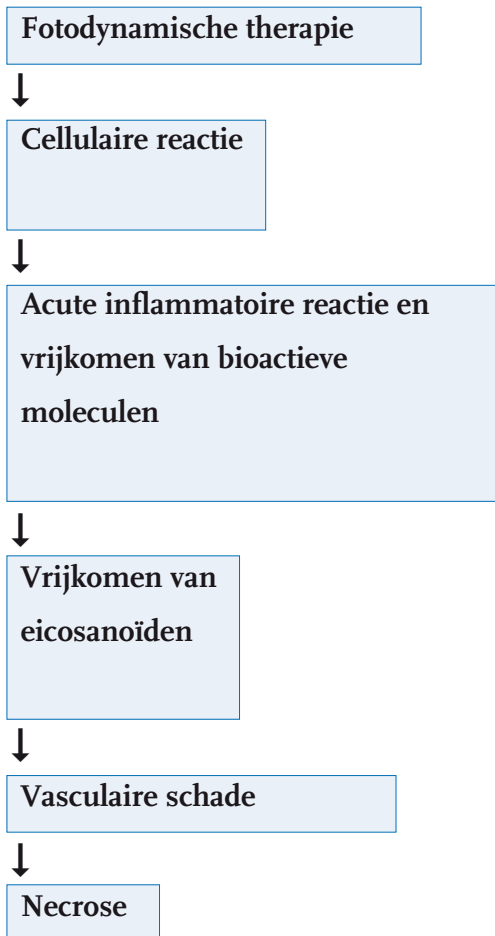
Tabel 3. Effect van PDT-ALA bij 24 behandelde patiënten.

weken en groep III werd met een maandelijks frequentie behandeld. Alle patiënten werden in vier sessies behandeld. De verbetering werd gescoord op basis van reductie van papulopustuleuze elementen en sebumproductie. Bij patiënten met herpessimplexinfektie in de anamnese schreven wij profylactisch orale antivirale medicatie voor (24 uur vóór het starten van PDT en gedurende 5 dagen daarna).

RESULTATEN

De gemiddelde reductie van de efflorescenties was na de eerste sessie opvallender in het gelaat dan op de rug en thorax. Na de tweede sessie was remissie van de laesies op de romp gelijk aan in die van het gezicht. Bij geen enkele patiënt werd de eruptie erger. Bij 8,3% van de patiënten trad geen duidelijke verbetering op, bij 58,3% was een duidelijke verbetering zichtbaar en 33,4% van de patiënten had een drastische remissie van hun acne-eruptie (zie figuur 1, 2 en tabel 3). Bijna alle patiënten hebben de behandeling goed verdragen, hoewel vier van hen last hadden van branderigheid en pijn tijdens de behandeling. Alle patiënten ontwikkelden na de behandeling een erytheem, dat binnen twee tot vijf dagen verdween. Er was een milde zwelling van het gezicht bij zes patiënten, die na 48 uur verdween. Een à twee dagen na PDT was een toename van nieuwe pustelvorming en hypersecretie van sebum zichtbaar, geduid als een reactie op de behandeling, eliminatie van de bacteriën en destructie van de talgklieren. Bijna al onze patiënten met acne in het gelaat hadden een reactieve verhoging van de talgklierproductie gedurende enkele dagen. Hierna nam de sebumproductie weer snel af. Optredend erytheem, oedeem en reactieve seborroe waren met name na de eerste sessie van PDT opvallend. Deze symptomen waren bij de volgende sessies aanzienlijk minder.

Herpessimplexinfektie op de lip ontstond bij één patiënt drie dagen na de behandeling. Milde hyper-



Figuur 3. Werkingsmechanisme PDT.

pigmentatie in het gelaat trad bij twee patiënten op met wat donkerdere huid (huidtype IV). Deze hyperpigmentatie was na vier weken totaal hersteld. Lichte branderigheid en pijn tijdens de behandeling, erytheem en zwelling van het gelaat gedurende één tot vijf dagen na de behandeling en reactieve kortdurende toename van talgproductie zijn de andere passagere bijwerkingen van fotodynamische therapie.

DISCUSSIE

Een belangrijke oorzaak van acne-inflammatie is de toename van perilaesionale pathogene bacteriën, met name *P. acnes*. De behandeling van acne vulgaris

met PDT is gebaseerd op de productie van porfyrienen, met name coproporfyrine III, door *P. acnes*, de anaerobe bacterie die inflammatie in geobstrueerde talgklieren veroorzaakt. Dat is de reden dat PDT succesvoller is bij het elimineren van *P. acnes* dan andere bacteriën.^{2,4} De endogene porfyrienen zijn fotosensitief en stimuleren de PDT-respons na de belichting. Deze reactie genereert zuurstofradicalen en bacteriële destructie.

De lichtbron voor PDT bij acnebehandeling kan gevarieerd zijn. Blauw licht is minder effectief wegens de beperkte penetratie in de huid. Ondanks dat de porfyrienefotosensitiviteit voor rood licht minder is dan voor blauw licht, is rood licht bij de behandeling van acne effectiever dankzij de diepere penetratie in de huid.² In onze studie zijn alle patiënten behandeld met de Omnilux-PDT rood licht 630 nm, ALA 20%, met een afstand van 20 cm tussen de lamp en behandelde locatie.

Vóór het starten van fotodynamische therapie is het belangrijk om erachter te komen of de voornaamste bacterie in de acnelaesies uit *P. acnes* bestaat of een andere bacterie (bijvoorbeeld *Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis*). De aanwezigheid van deze bacteriën in acnelaesies vereist langere en intensievere procedures. Hiervoor kan men gebruikmaken van een ultraviolet(UV)-test. Deze UV-test kan de accumulatie van porfyriene (PpIX), na lokale applicatie van aminolevulinezuur (ALA 20%), door fluorescentie demonstreren. Hier betekent fluorescentie de aanwezigheid van porfyriene, met name coproporfyrine, geproduceerd door *P. acnes*. Sommige patiënten met ernstige acne vertonen een zeer lichte fluorescentie door deze test. Dit betekent dat de acne-eruptie met name door andere bacteriën dan *P. acnes* ontstaan is.⁵

Naast de vasculaire schade door fotodynamische therapie is een belangrijk effect van ALA-PDT bactericide. PDT beïnvloedt de activering van de talgklieren. De activering van de talgklierunit resulteert in sebumproductie, overmatige verhoorning en proliferatie van *P. acnes*. Het serumgehalte van dihydrotestosteron, dehydro-epiandrosteronsulfaat beïnvloedt de sebumproductie en correleert met de ernst van de acnelaesies. Een exogene ALA resulteert in PpIX-fluorescentie in acnelaesies en accumulatie van porfyriene in *P. acnes*. Dit proces leidt tot de afname van de

grootte van de talgklieren. Het effect van PDT is ook gerelateerd aan directe thermale beschadiging van talgklieren en vernietiging van *P. acnes*.¹

Fotodynamische therapie kan met zowel systemisch als lokaal aminolevulinezuur (ALA) bij de behandeling worden toegepast. De applicatie van exogeen ALA is gebaseerd op de bevinding dat endogene *P. acnes*-porfyrienen alleen in kleine hoeveelheden aanwezig zijn en dat exogeen ALA zich ophoopt in de talgklier. Intraperitoneale injecties van ALA resulteerden in accumulatie van fotosensitieve protoporfyrine IX (PpIX) in de talgklieren van de normale huid van albinomuizen. Licht met een geschikte golflengte bleek vervolgens deze talgklieren te vernietigen. Conclusie was dat de exogene applicatie van ALA de PDT-reactie op de talgklieren versterkt.^{2,3,6} In onze studie hebben wij ook gekozen voor exogene applicatie van ALA. In de toekomst zullen meer studies moeten worden verricht om de meerwaarde van exogeen ALA bij de behandeling van acne met fotodynamische therapie vast te stellen.

LITERATUUR

1. Alster TS. Photodynamic therapy with topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser irradiation for sebaceous hyperplasia. *Journal of Drugs in Dermatology* 2003;2:501-4
2. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clinics in Dermatology* 2006;24:16-25.
3. Gold MH, Bradshaw VL. The use of a novel intense pulsed light and heat source and ALA-PDT in the treatment of moderate to severe inflammatory acne vulgaris. *Journal of drugs in Dermatology* 2004;3(suppl 6):S15-S19.
4. Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *British Journal of dermatology* 2000;142:855-6.
5. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 2000;142:973-8.
6. Gold MH. The utilization of ALA-PDT and a new photoclearing device for the treatment of severe inflammatory acne vulgaris. *Journal of Lasers in Surgery and Medicine* 2003;5:46.

SAMENVATTING

ALA-PDT (fotodynamische therapie na applicatie van aminolevulinezuur) is een goede, werkzame behandeling voor acne vulgaris van alle typen en locaties met minimale complicaties. De therapie is vooral een geschikt alternatief voor isotretinoïne, met name bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd of bij patiënten bij wie isotretinoïne gecontraïndiceerd is.

TREFWOORDEN

nieuwe acnebehandeling – fotodynamische therapie

SUMMARY

ALA-PDT is efficacious in the treatment of acne. It has been shown to be a safe and effective treatment for all types of acne and in all locations with minimal side effects. It provides a good alternative to isotretinoin, especially in female patients, or patients with a contraindication for isotretinoin.

KEYWORDS

new acne treatment – PDT

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Colloïdmilium bij een 65-jarige blanke patiënt met excessieve zonexpositie

K.G.M.E. Broekhof¹, S.K. van der Velden², A.J.W. Stavast-Kooij³, P.J.M. Berretty⁴

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Coassistent, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Elisabeth ziekenhuis, Tilburg

⁴ Dermatoloog, Catharina ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

Kirsten Broekhof

Afdeling Dermatologie

Erasmus MC

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

E-mail: k.broekhof@erasmusmc.nl

INTRODUCTIE

Door zonlicht kunnen velerlei huidafwijkingen dan wel veranderingen in de huid tot ontwikkeling komen. Het colloïdmilium is een minder bekende degeneratieve aandoening die door overmatige zonexpositie kan ontstaan. Deze aandoening ontwikkelt zich op de delen van de huid die aan

de zon zijn blootgesteld en presenteert zich als multipole geel doorschijnende papels van ongeveer 0,5-5 mm. Klinisch kan soms door het glanzende aspect verwarring bestaan over de diagnose en kan gedacht worden aan een benigne adnextumor, een basaalcelcarcinoom, talgklierhyperplasie of een cysteuze afwijking. Omdat we toenemend met zonlicht gerelateerde afwijkingen worden geconfronteerd, wordt het, niet overall bekende, colloïdmilium aan de hand van een 65-jarige patiënt besproken.

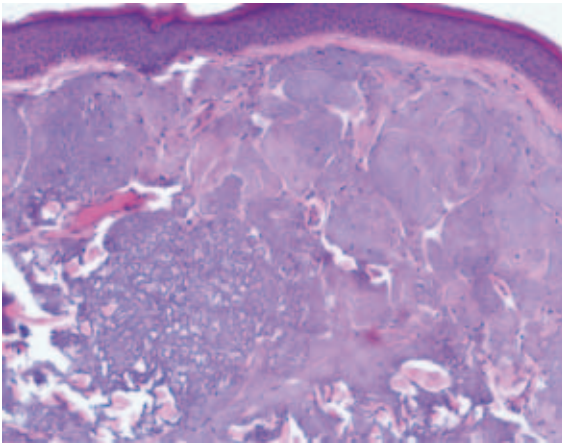
CASUS

Een gezonde Nederlandse man presenteert zich met een hinderlijk jeukende afwijking op de linkerwang. De afwijking bestaat sinds zes maanden en is ontstaan na een bezoek aan Nieuw-Guinea. Bij dermatologisch onderzoek worden op de linkerwang multipole lineair gegroepede, 2-3 mm grote huidkleurige glanzende papels aangetroffen (figuur 1). In de rest van het gelaat zijn geen huidafwijkingen zichtbaar.

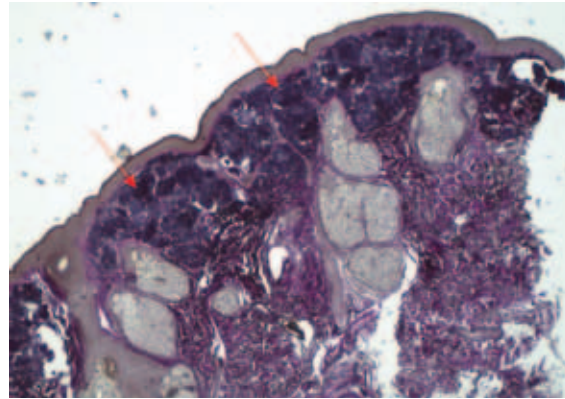
Histopathologisch onderzoek van het eerste biopt laat in eerste instantie een ernstige elastinedegeneratie zien, geen prominente nodulaire structuren. In verband met de aanhoudende jeuk en het cosmetisch storende aspect van de huidafwijking wordt besloten deze in toto te excideren. Hernieuwd histopathologisch onderzoek toont uitgebreide gebieden met colloïdale noduli, met daarin colloïddegeneratie, passend bij een colloïdmilium (figuur 2). Zowel de congorood (amyloïd) kleuring als de kleuring volgens von Kossa zijn beide negatief. De elastica-van giesonkleuring is eveneens negatief, echter de nodulaire structuren kleuren zwart, wat duidt op elastine (figuur 3). Aanvullend onderzoek met elektronenmicroscopie bevestigt voorgaande diagnose van een colloïdmilium.



Figuur 1. Op de linkerwang zijn multipole lineair gegroepede, 2-3 mm grote huidkleurige glanzende papels zichtbaar.



Figuur 2. Vergroting 100x: HE-kleuring laat een normaal brede epidermis zien. In de onderliggende papillaire dermis worden uitgebreide gebieden aangetroffen met daarin colloïdale noduli. Onder deze noduli is een normale elastosis solaris van het weefsel zichtbaar.



Figuur 3. Vergroting 25x: Elastica-van giessonkleuring. De elastinevezels kleuren zwart aan. In de colloïdale noduli is een accumulatie van gedegenererde elastinevezels zichtbaar. Pijlen: aangekleurde colloïdale noduli.

DISCUSSIE

Degeneratieve huidafwijkingen van de dermis die door zonlicht zijn geïnduceerd komen frequent voor. Bekend is de solaire elastose waarbij degeneratie van elastine optreedt. Het aan zonlicht gerelateerde ziektebeeld colloïdmilium berust op een degeneratieve verandering in de huid waarbij een specifieke neerslag wordt gevormd, het zogeheten colloïd. De huidafwijkingen presenteren zich vooral op de aan zon geëxposeerde gebieden.

Er bestaan drie verschillende vormen van het colloïdmilium: het adulte, het juveniele en het nodulaire type. Het adulte type komt het meest voor en wordt voornamelijk bij mannen gezien.¹ Het juveniele type is zeldzaam en presenteert zich vaak voor de puberteit.

Histologisch is er sprake van een colloïdale neer-

slag die wordt veroorzaakt door abnormale elastinevezels in de papillaire dermis.^{2,3} Deze abnormale vezels worden geproduceerd door abnormale fibroblasten die ontstaan na chronische zonexpositie of PUVA-therapie.^{1,2} Ook frequent gebruik van oliën, petroleum en hydrochinonbleekcrèmes in combinatie met excessief UV-licht wordt in de literatuur gemeld als mogelijke oorzakelijke factor.^{4,5} Colloïdmilium veroorzaakt door gebruik van hydrochinonbleekcrèmes wordt ook wel *pigmented colloid milium* genoemd.

De diagnose kan alleen door histopathologisch onderzoek worden gesteld. De laesies zijn niet zelflimiterend. Er zijn geen casus bekend waarbij sprake is van maligne onttaarding.

Histopathologisch is het colloïdmilium lastig van nodulaire cutane amyloïdose te onderscheiden.⁶ Omdat nodulaire cutane amyloïdose in zeldzame

	Colloïdmilium (adulte type)	Nodulaire cutane amyloïdose
HE-kleuring	Eosinofiele homogene massa's	Idem
Lokatie	Deposities papillaire dermis, incidenteel ook reticulair dermis	Deposities gehele dermis en eventueel subcutis
Infiltraten	Afwezig	Plasmacellulair infiltraat
PAS-kleuring	Positief	Positief (intensier)
E. van gieson	Zwarte aankleuring elastinevezels	Negatief
Congorood, thioflavine T, crystal violetkleuring	Negatief	Idem
Elektronenmicroscopie	Korte, smalle vertakkende filamenten, 1,5-2,0 nm	Rechte, niet-vertakkende filamenten, 7,5-8,0 nm

Tabel 1. Overzicht kenmerken histopathologie.

Bronnen: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*, second edition.

Lai KW, Lambert E, Coleman S, Scott G, Mercurio MG. Nodular amyloidosis: differentiation from colloid milium by electron microscopy. *American Journal of Dermatopathology* 2009;31:472-4.

gevallen over kan gaan in een systemische amyloidose, is het van belang beide histologisch van elkaar te onderscheiden.⁷ Colloïd heeft in vergelijking met amyloïd niet een typisch kleurend karakter. Alleen in de colloïddegeneratie van het adulte type kleuren de nodulaire gebieden zwart bij de elastica-van giessonkleuring. De overige colloïdmiliumtypes en nodulaire cutane amyloidose laten geen accumulatie van gedegeneerde elastinevezels zien. De gouden standaard om nodulaire cutane amyloidose en colloïdmilium van elkaar te onderscheiden is met behulp van elektronenmicroscopie. Hiermee kunnen de structuur en de grootte van de filamenten zichtbaar worden gemaakt. Amyloïdfilamenten zijn recht, hebben geen vertakkingen en hebben een gemiddelde diameter van 7,5-8,0 nm. Colloïdfilamenten daarentegen zijn kort, vertakken zich en hebben een diameter van 1,5-2,0 nm.⁶ Een overzicht van de histopathologische kenmerken vindt u terug in tabel 1.

BELOOP

De behandeling van de patiënt bestond uit het verwijderen van de gehele afwijking door middel van een excisie. Aangezien hij klachten bleef houden van jeuk ter plaatse werd eenmalig een kenacortinjectie toegediend. De laesies verdwenen in zijn geheel na de verrichte excisie en de patiënt had na de kenacortinjectie geen jeukklachten meer. Er is geen recidief van de afwijking tot ontwikkeling gekomen.

In de literatuur worden verschillende behandelingen beschreven naast chirurgische verwijdering. Behandeling met *intense pulsed light* toonde regressie van de huidlaesies.⁸ Ook wordt behandeling met retinoidencreme en dermabrasie beschreven.^{9,10} De effectiviteit is echter vaak matig. Er is geen consensus over de meest effectieve behandeling voor colloïdmilium; er is geen voorkeursbehandeling.

SAMENVATTING

Colloïdmilium is een huidaandoening die ontstaat ten gevolge van chronische zonexpositie. De klinische presentatie kan verwarrend zijn, aangezien het soms lastig is te onderscheiden van een benigne adnextumor, talgklierhyperplasie of zelfs een basaalcelcarcinoom. Het aantal patiënten met zonlichtgerelateerde aandoeningen groeit exponentieel, en niet alle aandoeningen behoeven dezelfde aanpak. Wij beschrijven een 65-jarige patiënt met een overmatige zonexpositie in de voorgeschiedenis die een jeukende huidafwijking ontwikkelt in het gelaat passend bij een colloïdmilium.

TREFWOORDEN

colloïdmilium – zonexpositie – nodulaire cutane amyloidose – histopathologie van colloïdmilium

LITERATUUR

1. Innocenzi D, Barduagni F, Cerio R, Wolter M. UV-induced colloid milium. *Clinical and Experimental Dermatology* 1993;18: 347-350.
2. Kobayashi H, Hashimoto K. Colloid and elastic fibre: ultrastructural study on the histogenesis of colloid milium. *Journal of Cutaneous Pathology* 1983;10:111-22.
3. Hashimoto K, Black M. Colloid milium: a final degeneration product of actinic elastoid. *Journal of Cutaneous Pathology* 1985;12:147-56.
4. Muscardin LM, Bellocci M, Balus L. Papuloverrucous colloid milium: an occupational variant. *British Journal of Dermatology* 2000;143:884-7.
5. Findlay GH, Morrison JG, Simson IW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *British Journal of Dermatology* 1975;93:613-22.
6. Lai KW, Lambert E, Coleman S, Scott G, Mercurio MG. Nodular amyloidosis: differentiation from colloid milium by electron microscopy. *American Journal of Dermatopathology* 2009;31:472-4.
7. Moon AO, Calamia KT, Walsh JS. Nodular Amyloidosis: review and long-term follow-up of 16 cases. *Archives of Dermatology* 2003;139:1157-9.
8. Raham SB, Arfan Ul Bari, Mumtaz N. Colloid milium: a rare cutaneous deposition disease. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2008;58:207-9.
9. Dummer R, Laetsch B, Stutz S, Schärer L. Elastosis colloidalis conglomerata (adult colloid milium, paracolloid of the skin): a maximal manifestation of actinic elastosis? *European Journal of Dermatology* 2006;16:163-6.
10. Netscher DT, Sharma S, Kinner BM, Lyos A, Griego RD. Adult-type colloid milium of hands and face successfully treated with dermabrasion. *Southern Medical Journal* 1996;89:1004-7.

SUMMARY

Colloid milium is an ultraviolet related skin disorder, which presents on the sun exposed areas. The clinical presentation can be confusing as this eruption is often difficult to distinguish from a benign adnexal skin tumour, sebaceous gland hyperplasia or even a basal cell carcinoma. We present a 65 year old patient with a history of excessive sun exposure and a pruritic facial skin disorder consistent with colloid milium.

KEYWORDS

colloid milium – sunexposure – nodular cutaneous amyloidosis – histopathology of colloid milium

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

Allergische contactdermatitis op bètablokkers in oogdruppels: relevantie van patchtesten versus open use testing (ROAT)

L. Vandebuerie¹, S. Kerre²

¹ Geneesheer-specialist in opleiding, specialisatie Dermatologie, Universitaire ziekenhuizen Leuven campus Sint Raphael, Leuven

² Dermatoloog, Imeldaziekenhuis, Bonheiden

Correspondentieadres

Dr. Lien Vandebuerie

Dienst Dermatologie

Universitaire Ziekenhuizen Leuven campus Sint Raphael

Kapucijnenvoer 33

3000 Leuven

Telefoon: 0032 (0)16 33 78 70

E-mail: lien.vandebuerie@uz.kuleuven.ac.be

CASUS

Een 72-jarige patiënte presenteert zich met een op- en afgaande jeukende zwelling en roodheid van de beide bovenste en onderste oogleden sinds een zestal maanden. Deze dermatose gaat gepaard met milde conjunctivitis klachten.

Patiënte wordt al sedert meerdere jaren behandeld voor openhoekglaucoom door middel van oogdruppels op basis van timolol 5%, brimonidine 2% en benzalkoniumchloride 0,005% (Combigan®).



Figuur 1. Oedeem en erytheem met epidermale afwijkingen van de onderste en de bovenste oogleden.

Daarnaast werden tevens Hyabak® 0,15% oogdruppels (onder andere hyaluronaat 0,15%) en Hylo-Care® oogdruppels (onder andere hyaluronaat, dexpanthenol) dagelijks gebruikt. Verder gebruikt ze geen topica. Er zijn anamnestic geen duidelijke argumenten voor een airborne oorzaak van het probleem.

De dermatologische voorgeschiedenis van patiënte is blanco. Atopieanamnese is zowel van patiënte als familiair negatief voor eczeem, astma en hooikoorts. Uit de medische voorgeschiedenis selecteren we hypercholesterolemie, hyperthyroïdie, polsfractuur en chemische verbranding van de oesofagus. Als chronische medicatie neemt zij atorvastatine (Lipitor), L-thyroxine en omeprazol.

Dermatologisch onderzoek toont een patiënte met uitgesproken oedeem en erytheem met milde epidermale afwijkingen van de onderste en de bovenste oogleden, zoals weergegeven in figuur 1.

Gezien het beeld van een eczeem worden epicutane testen uitgevoerd met de Europese standaardreeks, farmaceutische en cosmetische ingrediënten, waaronder ook benzalkoniumchloride, en de drie bovenvermelde oogdruppels. Deze testen bleven zowel na 48 uur als na 96 uur negatief.



Figuur 2. Positieve repeated open application test Combigan® oogdruppels.

De kliniek en anamnese zijn echter dermate suggestief voor een allergisch contacteczeem op de gebruikte oogdruppels met bètablokkers dat overgegaan wordt op een *repeated open application test* (ROAT). Patiënte appliceert in de rechter elleboogplooi Combigan® oogdruppels tweemaal per dag gedurende zeven dagen, resulterend in een ++-reactie zoals aangetoond in figuur 2. Tabel 1 toont een overzicht van de resultaten van patchtesten en *open use testing*.

De behandeling met Combigan® oogdruppels werd stopgezet en de dermatitis werd behandeld met topische steroïden en emollientia. Na enkele dagen was patiënte letselvrij. De timolol bevattende oogdruppels werden vervangen door oogdruppels op basis van een prostaglandineanaloog (latanoprost (Xalatan®)). Sinds het gebruik van deze oogdruppels bleef patiënte letselvrij.

DISCUSSIE

Allergische contactdermatitis op topisch timolol als non-selectieve bètablokker in oogdruppels, gebruikt in de eerste lijn voor behandeling van openhoekglaucoom, is een goed beschreven, maar zeldzame bijwerking van deze vaak gebruikte oogdruppels.^{1,3} Patchtesting is een onmisbare diagnostische tool om allergenen op te sporen die verantwoordelijk zijn voor allergische contactdermatitis. Een van de praktische problemen hierbij kan zijn dat een patchtest voor een verdacht allergeen commercieel niet beschikbaar is, zoals het geval is bij bètablokkers in oogdruppels.

Een mogelijke oplossing voor dit probleem is een patchtest met de gebruikte oogdruppels.¹ Deze testen kunnen echter aanleiding geven tot fout-negatieve resultaten.^{1,2,4-6} Men dient immers rekening te houden met het feit dat de gebruikte concentraties laag zijn en de testen uitgevoerd worden op de huid van de rug die in tegenstelling tot de perioculaire huid beduidend dikker is.

Meerdere auteurs suggereerden daarom patchtesting uit te voeren met hogere concentraties van bètablokkers dan aanwezig in de oftalmologische preparaten,³ het testoppervlak te vergroten,^{5,7} patchtesten uit te voeren op gescarifieerde huid,^{6,8} gebruik te maken van intradermale testing⁹ en het uitvoeren van *open use testing*.^{1,2} In een perifere setting lijkt de ROAT de meest aangewezen methode.

Open use testing – ROAT of *provocative use test* (PUT) – kan worden gebruikt als hulpmiddel in de evaluatie van twijfelachtige patchtesten omdat deze een meer natuurlijke expositie aan een allergeen nabootsen dan een occlusieve eenmalige epicutane patchtestapplicatie.^{10,11}

Onze casus toont aan dat met name bij sterk klinisch en anamnestic vermoeden van een contactdermatitis aan topische bètablokkers, de ROAT een significant potentieel heeft in het bevestigen van de diagnose, ook bij negatieve patchtestresultaten. Eerder werd in dit tijdschrift de brede toepasbaarheid van de ROAT voor het aantonen van contactallergie voor gebruiksproducten als oogdruppels

Patchtest	D2	D4	D7
Europese standaardreeks	-	-	
Truncus communis	-	-	
Cosmeticareeks	-	-	
Combigan oogdruppels	-	-	
Hyabak 0,15% oogdruppels	-	-	
Hylocare oogdruppels	-	-	
Benzalkonium chloride 0,1% aq	-	-	
Repeated open application test			
Combigan oogdruppels			++

Tabel 1. Patchtest en repeated open application test: resultaten casus.

maar ook *stay-on* cosmetica, hobbyproducten als muurverf en voor planten als klimop uitvoerig beschreven.¹² Ook bij het aantonen en detecteren van allergenen in cosmetica heeft de ROAT reeds zijn nut bewezen.¹³

Naast de voordelen en het nut van de ROAT blijven er echter ook een aantal pijnpunten bestaan bij het gebruik van deze test. Zo is er behoefte aan een goede standaardisatie wat betreft de lokalisatie van de test, duur van de testperiode, grootte van het testoppervlak en het aantal applicaties per dag. De differentiatie tussen allergische contactdermatitis en cumulatieve irritatieve contactdermatitis is bovendien moeilijk.¹⁰

Stopzetten van het verdachte allergeen en re-expositie hieraan kan bij blijvende twijfel het al dan niet aanwezig zijn van een allergische contactdermatitis ondersteunen.

LITERATUUR

- Jappe U, Uter W, Menezes de Padua CA, Herbst RA, Schnuch A. Allergic contact dermatitis due to beta blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993-2004. *Acta Derm Venereol* 2006;86:509-14.
- Holdiness MR. Contact dermatitis to topical drugs for glaucoma. *Am J Contact Dermat* 2001;12:217-9.
- Groot AC de, Ginkel CJW van, Bruynzeel DP, Smeenk G, Conemans JMH. Contactallergie voor oogdruppels met beta-blokkers. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142:1034-9.
- Statham BN. Failure of patch testing with levobunolol eyedrops to detect contact allergy. *Contact Dermatitis* 2000;43:365-6.
- Gailhofer G, Ludvan M. Beta-blockers: sensitizers in periorbital allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990;23:262.
- Wilkinson SM. False-negative patch test with levobunolol. *Contact Dermatitis* 2001;44:264.
- Carrière M, Giordano-Labadie F, Schwarze HP, Loche F, Bazex J. Difficulties in the interpretation of patch test reactions to ophthalmic beta blockers. *Contact Dermatitis* 1998;39:319.
- Nino M, Napolitano M, Scalvenzi M. Allergic contact dermatitis due to the beta blocker betaxolol in eyedrops, with cross sensitivity to timolol. *Contact Dermatitis* 2010;62:319-20.

9. O' Donnell BF, Foulds IS. Contact allergy to beta-blocking agents in ophthalmologic preparations. *Contact Dermatitis* 1993;28:121-2.
10. Nakada T, Hostynek JJ, Maibach HI. Use tests: ROAT (repeated open application test)/PUT (provocative use test): an overview. *Contact Dermatitis* 2000;43:1-3.
11. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986;14:221-7.
12. Ginkel CJW van. De ROAT (elleboogplooiest) als een eenvoudige en breed toepasbare screeningstest voor het bestaan van contact-allergie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2004;10:382-4.
13. Kerre S. Allergic contact dermatitis to pentylene glycol in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2008;58:122-3.

SAMENVATTING

Wanneer een allergisch contacteczeem op oogdruppels wordt vermoed, wordt vaak op de eerste plaats gedacht aan de hierin gebruikte conserveringsmiddelen zoals thiomersal en benzalkoniumchloride. Allergische contactdermatitis op bètablokkers in oogdruppels is minder bekend, mogelijk door praktische problemen bij het testen. Commerciële patchtesten met deze bètablokkers zijn immers niet beschikbaar en bovendien kunnen patchtesten met de oogdruppels zelf fout-negatief zijn. Aan de hand van deze casus wordt het nut van open use testing (ROAT) in dergelijke gevallen aangetoond.

TREFWOORDEN

allergische contactdermatitis – oogdruppels – bètablokkers – repeated open application test – provocative use testing – patchtest

SUMMARY

When allergic contact dermatitis is suspected due to the use of eye drops, one commonly thinks of preservatives such as thiomersal or benzalkoniumchloride as the causative agents.

Allergic contact dermatitis due to betablocker agents in eye drops is a less known side-effect, possibly due to practical issues concerning testing. After all, betablocker agents in collyria are not commercially available for patch testing and patch testing with the patients' collyria themselves can lead to false-negative results.

The importance of open use testing (ROAT) in these patients is emphasized in this case report.

KEYWORDS

allergic contact dermatitis – eye drops – bètablokkers – repeated open application test – ROAT – provocative use testing – patch testing

**GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING**
geen

Calcifylaxie: vasculaire calcificatie, een update

G.A.G. van de Laar¹, C. Sobczak², A.M.W. van Marion³, M.J.M. Schonck⁴, G.A.M. Krekels⁵

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

² Medisch student, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

⁴ Internist-nefroloog, afdeling Interne Geneeskunde, Catharina Ziekenhuis

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

Drs. G.A.G. van de Laar

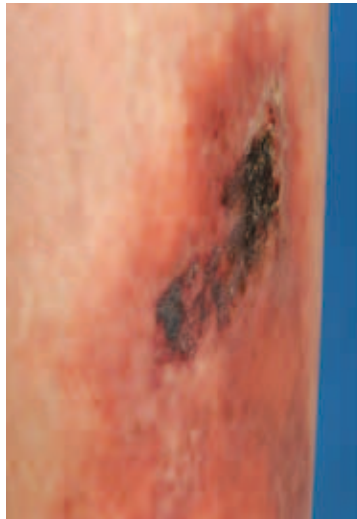
E-mail: g.vandelaar@erasmusmc.nl

Calcifylaxie, ook wel *calcific uremic arteriopathy* (CUA) genoemd, is een syndroom van snel progressieve metastatische calcificaties van zowel subcutaan vetweefsel als subcutane en viscerale kleine tot middelgrote arteriën. Calcifylaxie leidt tot ischemische necrose of gangreen. Het ziektebeeld kent een meer distale vorm waarbij vooral eindarteriën zijn aangedaan (acra, penis) met een relatief gunstige prognose (gemiddelde mortaliteit 23%), en een meer proximale vorm waarbij een mortaliteit van 63% wordt gemeld.¹

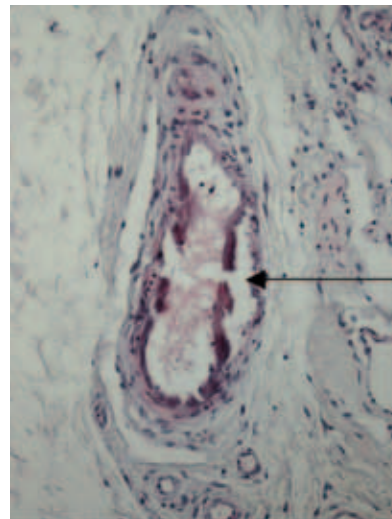
Het ziektebeeld komt voornamelijk voor bij patiënten van middelbare leeftijd met een nierfunctiestoornis klasse IV-V, met een prevalentie van 1-4%. De belangrijkste risicofactoren naast uremie zijn:



Figuur 1.



Figuur 2.



Figuur 3.

hyperfosfatemie, hypercalciëmie, hyperparathyreoïdie en diabetes mellitus. Daarnaast lijkt een relatie te bestaan met het gebruik van vitamine-K-antagonisten (coumarinederivaten)² en vitamine-D-preparaten. Bekendheid met het ziektebeeld, adequate behandeling van de risicofactoren en herkenning van de symptomen van calcifylaxie vormen de basis voor preventie en vroegtijdig ingrijpen.

CASUS

Een 61-jarige man presenteert zich via de vaatchirurg op de polikliniek Dermatologie met een sinds enkele weken bestaande zeer pijnlijke plaque op de dorsale zijde van het rechter onderbeen en de glans penis. De pijn is zo heftig en progressief dat via de huisarts inmiddels is gestart met tramadol. De voorgeschiedenis vermeldt hypertensie, jicht, multiple TIA's en een decompensatio cordis bij een slechte linkerventrielfunctie op basis van ischemische hartziekte. Hierbij is ook sprake van een ernstige mitralisinsufficiëntie met pulmonale hypertensie en een hartritmestoornis waarvoor pacemakerimplantatie. Voorts heeft patiënt een chronische nierinsufficiëntie met een creatinineklaring van 25 ml/min, toegeschreven aan atherosclerotisch vaatlijden en een sinds 1999 bestaande slecht gereguleerde insulinebehoefte diabetes mellitus type II. Patiënt heeft zich de laatste achttien maanden onttrokken aan poliklinische controle. De medicatie bestaat naast tramadol uit: bumetanide, losartan, novorapid®, insulatard® en acenocoumarol. Patiënt rookt niet en gebruikt twee eenheden alcohol per dag.

Het lichamelijk onderzoek toont een slanke, niet-zieke man met een bloeddruk van 130/80 mmHg en een irregulaire pols. Op de rechterkuit wordt een handpalmgrote, drukpijnlijke, geïndureerde, livide tot rood verkleurde plaque gezien met centraal enkele sclerotische lichenoid noduli en ulceraties (figuren 1 en 2). Op de glans penis is een identiek defect zichtbaar van twee centimeter in diameter. Voor de differentiële diagnose wordt gedacht aan cutane infarcten, vasculitis, cholesterolembolieën, dan wel een polyarteriitis nodosa.

Een huidbiopt wordt genomen uit de rand van de afwijking aan de rechterkuit (figuur 3). De patholoog stelt vervolgens de diagnose vasculaire calcificatie, calcifylaxie, op basis van een subcutaan gelegen, licht gedilateerd bloedvat, met in de vaatwand aanwezige circulaire calcificaties. De overige vaatlumina zijn gedilateerd en tonen eveneens een gezwollen endotheel. Daarnaast is er een gering perivasculair rondkernig ontstekingsinfiltraat met extravasatie van erytrocyten en ijzerpigment in de dermis. Er wordt geen cholesterolembolus of fibrinoïde necrose gezien.

Het laboratoriumonderzoek is vermeld in tabel 1. Samenvattend is er sprake van lichte anemie, een milde acutefasereactie, preterminale nierinsufficiëntie met een ernstige, mogelijk nog secundaire hyperparathyreoïdie en een matig gereguleerde diabetes mellitus.

Op grond van de histologie en de kliniek wordt de diagnose calcifylaxie gesteld bij preterminale nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, ernstige hyperparathyreoïdie en coumarinegebruik. Patiënt wordt met spoed opgenomen op de afdeling Inwendige geneeskunde en na multidisciplinair overleg tussen dermatoloog, nefroloog en chirurg wordt er gestart met dagelijkse hemodialyse over een jugularislijn. Er volgt lokale wondbehandeling met debridement en adequate pijnstilling.

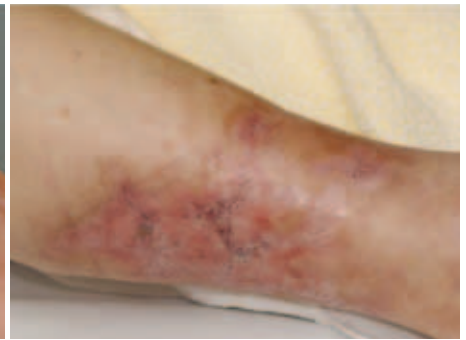
De chirurg voert na enkele dagen een subtotaal parathyreoïdectomie uit met autotransplantatie van een bijnier in de musculus sternocleidomastoideus rechts. Het parathormoon daalt hierop tot waarden < 5 pmol/l. De cardioloog wordt geraadpleegd in verband met het acenocoumarolgebruik, hetgeen niet kan worden gestaakt vanwege de aritmie en de slechte ventrielfunctie. Onder dit regime treedt over een periode van zes maanden een langzaam maar progressief herstel op van de ischemische ulcera met demarcatie van de glans penis (figuur 4, 5 en 6). Er hebben zich geen secundaire infecties voorgedaan. Patiënt is dialyseafhankelijk gebleven en inmiddels volledig pijnvrij zonder medicatie. Aan de onderhoudsmedicatie zijn een



Figuur 4. Voor debridement.



Figuur 5. Na debridement.



Figuur 6. Na zes maanden.

multivitaminpreparaat, statine en een fosfaatbinder toegevoegd.

BESCHOUWING

Calcifilaxie, ook wel *calcific uremic arteriopathy* (CUA) genoemd, is een syndroom van vasculaire calcificaties en huidnecrose, dat bij 1-4% van de patiënten met terminaal nierfalen voorkomt. Andersom blijkt circa een derde van de patiënten met calcifilaxie een chronische nierinsufficiëntie te hebben. Daarnaast wordt het calcifilaxiesyndroom ook gezien bij patiënten met maligniteiten, alcoholische leverziekte, inflammatoire darmziekten en systemische lupus erythematoses.

Het beeld is voor het eerst beschreven door Bryant en White in 1898.³ In 1962 wordt door Selye et al. de term calciphylaxis geïntroduceerd.⁴ Zij beschrijven calcifilaxie aan de hand van diermodellen als een hypersensitieve conditie van het *milieu interieur*, waarbij in aanwezigheid van zogeheten *sensitizing agents* (uremie, vitamine D, bijschildklierhormoon,

verhoogd calciumfosfaatproduct), onder invloed van luxerende factoren, *challengers*, zoals trauma of albumine-infusie, een proces van calcificatie ontstaat gevolgd door inflammatie, sclerose en necrose. Deze multifactoriële pathogenese van het calcifilaxiesyndroom wordt nog steeds aangehouden en is ondanks de identificatie van nieuwe risicofactoren nog steeds niet goed begrepen.

In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de meest voorkomende risicofactoren. Geen van deze factoren mag echter worden beschouwd als een *conditio sine qua non* voor het ontstaan van het calcifilaxiesyndroom. Vasculaire calcificatie is een dynamisch proces waarbij naast de beschreven risicofactoren tal van modulerende eiwitten een rol lijken te spelen. Interessant in deze is het voortschrijdend inzicht in de rol van coumarinederivaten en vitamine-D-preparaten.

Coumarinederivaten worden veelvuldig voorgeschreven als orale antistollingsmiddelen.

Coumarinederivaten remmen de bloedstolling, als

Bloed			
Hemoglobine (Hb)	7,2	mmol/l	(N 8,5-11 mmol/l)
Leukocyten	8,0	/nl	(N 4,0-10,0/nl)
C-reef proteïne (CRP)	34,0	mg/l	(N < 6,0 mg/l)
Alkalische fosfatase	114	IU/l	(N 40,0-120 IU/l)
Creatinine	300	μmol/l	(N 60-110 μmol/l)
Creatinineklaring (MDRD)	20	ml/min	(N > 60 ml/min)
Kalium	3,8	mmol/l	(N 3,5-5,0 mmol/l)
Natrium	143	mmol/l	(N 135-145 mmol/l)
Calcium	2,45	mmol/l	(N 2,20-2,65 mmol/l)
Fosfaat	1,25	mmol/l	(N 0,80-1,50 mmol/l)
Albumine	44,0	g/l	(N 35-50 g/l)
Parathormoon (PTH)	107	pmol/l	(N 1,48-7,63 pmol/l)
Hemoglobine A1c	7,6	%	(N 4,0-6,0%)
Cholesterol	4,3	mmol/l	(N < 5,0 mmol/l)
Urine			
Proteinurie	48-210	μg/l	(N < 14,0 μg/l)

Tabel 1. Laboratoriumonderzoek.

nierinsufficiëntie
hypercalciëmie
hyperfosfatemie
hyperparathyreoïdie
diabetes mellitus
calciumhoudende fosfaatbinders
Kaukasisch ras
obesitas
coumarinegebruik
vitamine-D-gebruik

Tabel 2. Risicofactoren calcifylaxie.

antagonist van vitamine K, door de carboxylering en daarmee de synthese in de lever van stollingsfactor II, VII, IX en X te blokkeren. Vitamine-K-antagonisten blokkeren evenwel ook de carboxylering en daarmee activering van het matrix γ -carboxyglutamaat (Gla) proteïne (MGP).⁵ Dit eiwit werkt als lokale *scavenger* ('stofzuiger') voor vrije Ca-ionen en is daarmee een potente remmer van calcificatie in kraakbeen en slagaders; het wordt gesynthetiseerd door chondrocyten en vasculair glad spierweefsel. Langs deze route leidt coumarinegebruik/vitamine-K-deficiëntie tot onvoldoende vorming van gecarboxyleerd MGP, waardoor het proces van arteriële calcificatie niet wordt geremd. Het serum-ucMGP (uncarboxylated MGP) zou mogelijk gebruikt kunnen worden als biomarker voor de identificatie van patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van vasculaire calcificatie. Bij patiënten met calcifylaxie alsook patiënten met coronaire arteriecalcificatie in combinatie met hemodialyse⁶ zijn significant lagere waarden van circulerend ucMGP gevonden vergeleken met een gezonde controlegroep. Aanvullend onderzoek is nodig om de exacte correlatie tussen ucMGP en vasculaire calcificatie te bepalen en om uitspraken te doen over de voorspellende waarde van ucMGP-bepalingen. Fetuïne-A, ofwel α -heremans-schmid-glycoproteïne, is een ander modulerend eiwit dat een rol speelt in de preventie van vasculaire calcificatie. Het eiwit bevindt zich in de circulatie en draagt door binding van overtollig calcium en fosfaat bij aan de controle van de serumspiegels van deze mineralen.⁷ Hypercalciëmie, verhoging van het serumcalcium x fosfaatproduct en hyperparathyreoïdie zijn bekende risicofactoren voor vasculaire calcificatie. Vitamine-D-suppletie leidt naast een direct effect op deze factoren tot downregulatie van de serum fetuïne-A-spiegels bij proefdieren, waarbij toename van vasculaire calcificatie wordt gezien. In cross-sectioneel onderzoek bij dialysepatiënten is een associatie gevonden tussen verlaagde fetuïne-A-spiegels en toegenomen cardiovasculaire mortaliteit. De diagnose calcifylaxie moet worden overwogen bij patiënten die zich presenteren met acuut ontstane, niet-specifieke violette verkleuring van de huid eventueel gecombineerd met erythemateuze papels, plaques, noduli en necrose. De ischemische necrose is meestal in de dermis of in het subcutane vet gelokaliseerd; minder vaak is het spierweefsel aange-

cellulitis
vasculitis
cholesterolembolie
pyoderma gangrenosum
perifeer atherosclerotisch lijden
necrotiserende fasciitis
warfarinenecrose
cryoglobulinemie
NFD (<i>nefrogenic fibrosing dermatopathy</i>) ¹⁰
scleromyxoedeem
antifosfolipidensyndroom

Tabel 3. Differentiële diagnose calcifylaxie.

daan.⁸ De afwijking wordt vooral gezien in gebieden met veel subcutaan vet zoals het abdomen, de dijen en nates (proximale vorm), maar komt ook voor op de extremiteiten en de acra (distale vorm). Heftige pijnklachten staan hierbij op de voorgrond. Het huidbeeld kan snel verslechteren met de ontwikkeling van ulceraties, gangreen en sepsis, leidend tot een hoge mortaliteit variërend van 23-63%.⁹ Voor de differentiële diagnose moet rekening worden gehouden met aandoeningen die zijn vermeld in tabel 3.

De behandeling van het calcifylaxie syndroom is multifactorieel en wordt in belangrijke mate bepaald door de aanwezige risicofactoren in de individuele patiënt. Er is geen sprake van een uniform behandelplan; gecontroleerde prospectieve studies ontbreken. Hoeksteen van de behandeling is lokale wondverzorging, pijnstilling en regulatie van metabole stoornissen. Van groot belang is de correctie van een gestoord calcium-fosfaatmetabolisme, alsmede hyperparathyreoïdie. Hierbij gaat de voorkeur uit naar het gebruik van niet-calciumhoudende fosfaatbinders, het gebruik van calcimimetica en het vermijden van vitamine-D-analogen. Parathyreoïdectomie lijkt geïndiceerd bij refractaire en of tertiaire hyperparathyreoïdie. In geval van terminale nierinsufficiëntie, MDRD <15 ml/min, of inadequate kwaliteit van bestaande dialysebehandeling wordt intensieve, lees dagelijkse hemodialysebehandeling geadviseerd. Het gebruik van coumarinederivaten wordt ontraden. Vooral in de Amerikaanse literatuur wordt melding gemaakt van intraveneuze toediening van natriumthiosulfaat. Deze stof werkt als chelator voor calcium, heeft een antioxidante werking en blijkt in staat tot correctie van het klinische beeld.

CONCLUSIE

Wij beschrijven aan de hand van een casus het ziektebeeld calcifylaxie. Het betreft een ernstig, doorgaans snel progressief invaliderend ziektebeeld met een hoge mortaliteit. De pathogenese is multifactorieel en hoewel een grote groep patiënten lijkt te behoren tot de risicogroep voor het ontwikkelen van calcifylaxie wordt de diagnose niet vaak gesteld. Het complexe, interactieve en onvoorspelbare gedrag van de diverse risicofactoren lijkt hierin een belangrijke rol te spelen.

LITERATUUR

1. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997;122:1083-90.
2. Meissner M, Gille J, Kaufmann R. Calciphylaxis: no therapeutic concepts for a poorly understood syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:1037-44.
3. Bryant J, White W. A case of calcification of the arteries and obliterative endarteritis associated with hydronephrosis in a child aged six months. *Guy's Hosp Rep* 1898;55:17-20.
4. Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 1962;71:554-8.
5. Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, Boumans ML, Hackeng TM, Bouwman FG, et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res* 2008;45:427-36.
6. Cranenburg EC, Brandenburg VM, Vermeer C, Stenger M, Muhlenbruch G, Mahnken AH, et al. Uncarboxylated matrix Gla protein (ucMGP) is associated with coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Thromb Haemost* 2009;101:359-66.
7. Suliman ME, Garcia-Lopez E, Anderstam B, Lindholm B, Stenvinkel P. Vascular calcification inhibitors in relation to cardiovascular disease with special emphasis on fetuin-A in chronic kidney disease. *Adv Clin Chem* 2008;46:217-62.
8. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:384-91.
9. Chakrabarti S, Williamson D. A rapidly enlarging necrotic ulcer on the right calf. Diagnosis: calciphylaxis (calcific uremic arteriopathy) associated with chronic renal failure. *Arch Dermatol* 2007;143:791-6.
10. Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:785-90.

SAMENVATTING

Calcifilaxie, ook wel calcific uremic arteriopathy (CUA) genoemd, is een syndroom van vasculaire calcificaties en huidnecrose dat bij 1-4% van de patiënten met terminaal nierfalen voorkomt. Het is een levensbedreigende aandoening, waarbij calcificaties zich ophopen in cutane en viscerale kleine tot middelgrote arteriën, met of zonder intima proliferatie, waarbij weefsel kan infarceren. De pathogenese is slecht begrepen en lijkt multifactorieel, waarbij de behandeling doorgaans niet effectief is. Behandeling is gericht op lokale wondverzorging, adequate pijnstilling en regulatie van metabole stoornissen.

TREFWOORDEN

calcifilaxie – behandeling – vitamine-K-antagonisten

SUMMARY

Calciphylaxis, also called calcific uremic arteriopathy (CUA), is a syndrome of vascular calcification and tissue necrosis, affecting around (1-4%) of patients with end stage renal disease (ESRD). It is a life threatening condition in which calcifications accumulate in cutaneous and visceral small and medium sized vessels, with or without intimal proliferation, leading to tissue infarction. The pathology is poorly understood and seems to be multifactorial, while treatment is usually not effective. Therapy focuses on local wound care, adequate analgesia and regulation of metabolic disorders.

KEYWORDS

calciphylaxis – treatment – vitamine K antagonists

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

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 11

Man, 64 jaar, met sinds één jaar bestaande, donker wordende laesies op de onderlip. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. De los van elkaar liggende individuele laesies op de onderlip in deze casus pleiten voor een benigne aandoening.

- a. juist
- b. onjuist

2. Er worden esdoornbladachtige structuren (ash leaves) gezien.

- a. juist
- b. onjuist

3. In de laesie worden streaks gezien.

- a. juist
- b. onjuist



INLEIDING

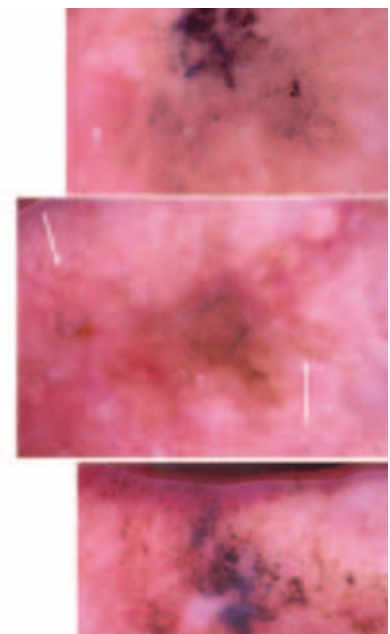
Met deze tweede serie van 10 x 2 casus, verpakt in een quiz, laten wij nu de dermatoscopie van bijzondere lokalisaties (onder andere nagels, handpalmen, voeten, gelaat, slijmvliezen) aan bod komen. De antwoorden op deze casus zijn in consensus gevonden.

4. Het 'fingerprint'-patroon van de slijmvliezen (zie witte pijlen) is een benigne kenmerk.

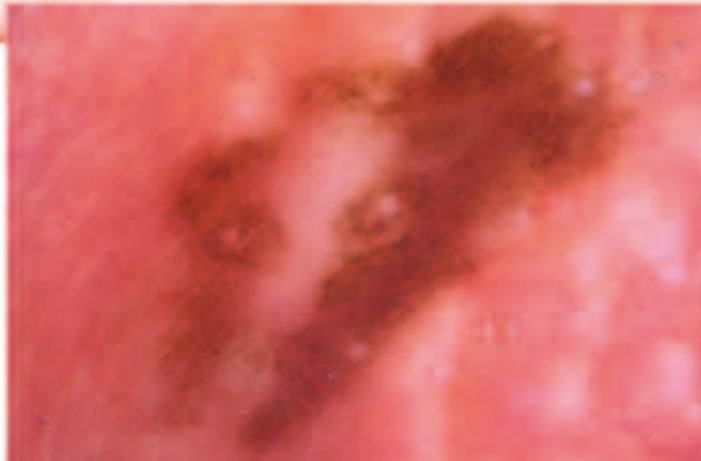
- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis
- b. dysplastische naevus
- c. lentigo solaris of lentigo benigna
- d. (idiopathische) melanose van de mucosa
- e. melanoom
- f. basaalcelcarcinoom
- g. hemorrhagie / hematoom
- h. hemangioom



CASUS 12



Vrouw, 29 jaar, met een sinds jaren bestaande, niet veranderende laesie bij de labia. De voorgeschiedenis vermeldt een dysplastischnaevussyndroom met een melanoom van de rechterpols. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. In de laesie worden lineair gerangschikte globules gezien.

- a. juist
- b. onjuist

2. Er worden pseudohoorn cysten gezien in de laesie.

- a. juist
- b. onjuist

3. De globules corresponderen met nesten melanocytair cellen.

- a. juist
- b. onjuist

4. Er is een indicatie voor biopt.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis
- b. dysplastische naevus
- c. lentigo solaris of lentigo benigna
- d. (idiopathische) melanose van de mucosa
- e. melanoom
- f. basaalcelcarcinoom
- g. hemorragie / hematoom
- h. hemangioom

De antwoorden vindt u op pagina 355.

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect? Deel VI: Bilaterale rotatieplastiek

J.V. Smit¹, A. van Rengen², R.I.F. van der Waal³

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate, Arnhem/Velp/Zevenaer
- ² Dermatoloog, Mohs klinieken, Dordrecht
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

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 de moderne dermatologie, 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 buitenisige plastieken.

Een 67-jarige patiënte presenteerde zich met een naevus op de kruin die door haar kapster was bemerkt. Gezien de grootte van de pigmentlaesie, de nog onduidelijke diagnose en het feit dat een excisie

sowieso lastig zou zijn, werd in overleg met patiënte besloten eerst een biopt te nemen, in plaats van een primaire diagnostische excisie te verrichten, zoals de richtlijn melanoom bij verdachte pigmentlaesies feitelijk voorschrijft. Het histopathologisch beeld toonde een melanoma in situ. Hierop werd een excisie verricht met 5 mm marge (figuur 1).

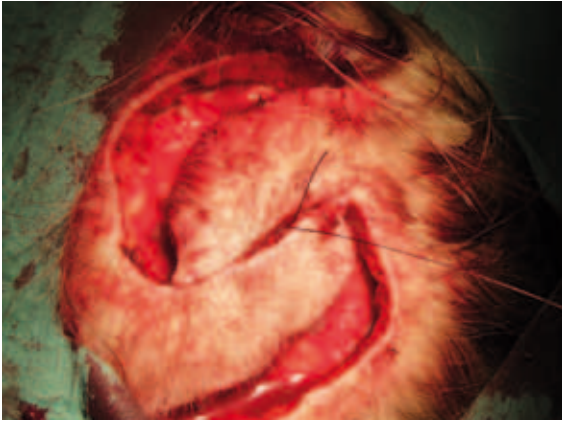
Na beoordeling van het excisiepreparaat bleek dat er centraal toch al sprake was van een melanoom met rondom een in-situcomponent. De nieuwe diagnose luidde superficieel spreidend melanoom, breslowdikte 0,65 mm, clarklevel II, in toto verwijderd. Besloten werd een protocollaire re-excisie te verrichten tot op de fascie met nog eens 5 mm marge.



Figuur 1. Suspecte pigmentlaesie occipitaal op het behaarde hoofd.



Figuur 2. Bilaterale rotatieplastiek uitgetekend met twee burrowdriehoekjes en centraal het defect na primaire excisie.



Figuur 3. Subcutane hechting met Vicryl Plus® 3×0 en Vicryl Rapide® 4×0



Figuur 4. Na gefestonneerd doorlopende hechting met Ethilon® 4×0.

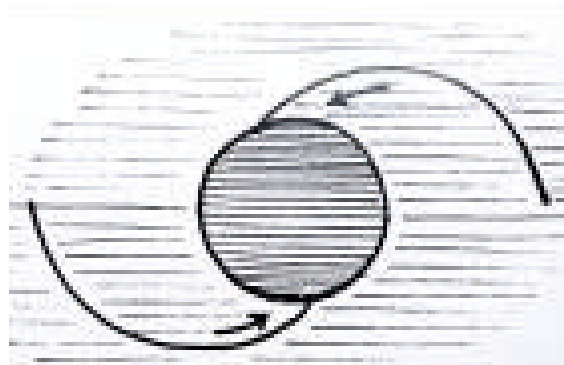
Hierbij zou het defect meteen gesloten kunnen gaan worden. Maar hoe kon dat op het behaarde hoofd het beste gebeuren?

Een vrij huidtransplantaat was een optie, maar dan zou patiënte een kale plek overhouden die met haar eigen haar moeilijk te camoufleren zou zijn. Ook wanneer gekozen werd voor genezing per secundam intentionem, zou een onbehaard litteken persistieren, met bovendien een langere periode van ongemak voor de patiënte en risico op een wondinfectie. Het had dus de voorkeur om het defect te sluiten en wel met behaarde (hoofd)huid. Gezien de grootte van het defect (diameter 3,8 cm) en het feit dat de beharing de excisielittekens uiteindelijk zou camoufleren, werd gekozen voor een ruime, bilaterale rotatieplastiek met een tweetal burrowdriehoekjes (figuur 2). Met deze plastiek kon de benodigde vrije huid eenvoudig verkregen worden en werd tegelijkertijd de tractie mooi rondom de kruin verdeeld.

Enkele subcutane steunhechtingen werden gezet met Vicryl Plus® 3×0; verder werd subcutaan



Figuur 5. Het defect één jaar postoperatief.



Figuur 6. Schematische weergave van de bilaterale rotatieplastiek.

gehecht met Vicryl Rapide® 4×0 en werd transcutaan gesloten met een doorlopende, gefestonneerde Ethilon® 4×0 (figuren 3 en 4). Na één jaar was het defect nagenoeg restloos genezen, waarbij de kruin heel natuurlijk oogde en patiënte geen haarstukje nodig had (figuur 5). Hiermee was een fraaier eindresultaat ontstaan dan bij initiële presentatie van patiënte.

Een bilaterale rotatieplastiek is een plastiek waarmee kleine, maar ook grotere defecten eenvoudig gesloten kunnen worden. Eventueel kan daarbij gebruikgemaakt worden van één of twee burrowdriehoekjes. Het litteken dient bij voorkeur te vallen in de huidlijnen (*relaxed skin tension lines*) (figuur 6). De twee flaps mogen desgewenst iets asymmetrisch dan wel van verschillende grootte zijn.

REFERAAT

Het antimicrobiële peptide LL-37: Vriend of Vijand?

E.M. Baerveldt¹, H.B. Thio²

¹ Agiko, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:
 E.M. Baerveldt
 Erasmus MC
 Afdeling Dermatologie
 Burgemeester 's Jacobplein 51
 3015 CA Rotterdam
 Telefoon: 06 18662379
 E-mail: e.baerveldt@erasmusmc.nl

INLEIDING

Als eerste lijn van verdediging tegen potentieel pathogene micro-organismen gebruikt het epitheel waaronder de huid zowel het adaptieve als het aangeboren immuunsysteem. Het aangeboren deel, ook wel het 'innate' immuunsysteem genaamd, verdedigt de huid non-specifiek waarbij het gebruik maakt van antimicrobiële peptiden (AMP) zoals cathelicidines waaronder het humaan bekende cathelicidine hCAP18. Dit 8-kDa-kationisch (= positief geladen) peptide heeft een antimicrobieel actief deel: het C-terminaal 37-aminozuurdomein, genaamd LL-37.¹

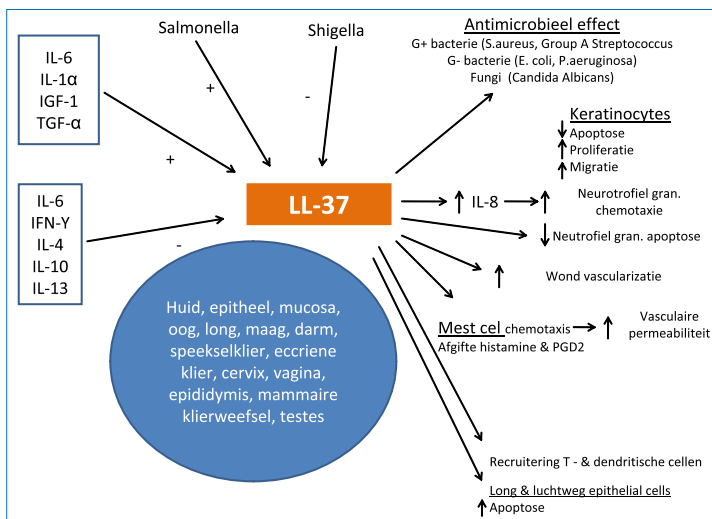
De productie van LL-37 werd aanvankelijk toegedicht aan de neutrofiële granulocyten², maar later bleek dat LL-37 ook tot expressie komt in bijna alle epithelia, in sereuze en muceuze cellen van submucosaal klierweefsel, lymfocyten en monocytten. Bovendien wordt LL-37 tot expressie gebracht in keratinocyten tijdens huidinflammatie zoals wondgenezing en psoriasis.³ Het sterke en brede antimicrobieel spectrum⁴ is te danken aan verstoring van de microbiële celmembraan.⁵ Naast de antimicrobiële werking, beschikt LL-37 over een keur van biologische eigenschappen, zoals het inhiberen van biofilmformatie, chemotaxis, mestceldegranulatie, het induceren van cytokineproductie, het versterken van migratie en proliferatie van keratinocyten en het versterken en verruimen van lokale vascularisatie.⁶ Al deze aspecten zijn van belang voor een adequaat verlopende wondgenezing (figuur 1).

De verhoogde expressie van LL-37 tijdens wondgenezing en in psoriasis plaques wijst op een rol van LL-37 bij huidinflammatie. In psoriasis blijkt LL-37 een belangrijke schakel te zijn in het zogehete interferoncascade.⁷ Samen met eigen DNA en RNA (bijvoorbeeld afkomstig van beschadigde huidcellen ontstaan na trauma) kan LL-37 een complex vormen dat vervolgens deze specifieke antigeen presenterende cel, namelijk de plasmacytoïde dendritische cel, aanzet tot het aanmaken van interferon.

LL-37 vertoont contrasterende eigenschappen wat betreft apoptose in verschillende celtypen; bijvoorbeeld, LL-37 onderdrukt apoptose in neutrofiële granulocyten maar bevordert daarentegen apoptose in bepaalde epitheliale cellen.⁸ Het biologische effect van LL-37 lijkt concentratieafhankelijk te zijn, maar ondanks het brede werkingsprofiel is het specifieke effect op keratinocyten echter niet eerder bestudeerd.

APOPTOSE

In 1975 beschreven Olsen en Everett voor het eerst apoptose in de normale huid.⁹ Sindsdien zijn vele multipelen en onderling verbonden apoptotische routes en regulerende factoren ontdekt. Cellen reageren op omgevings-, extracellulaire- en interne 'cellood'-signalen. De extrinsieke route wordt gestimuleerd



Figuur 1. Centrale rol LL-37.

via binding van het Fas-ligand, TNF of gerelateerde cytokinen aan 'celdood'-receptoren. De intrinsieke route wordt geactiveerd via cytotoxische substanties en DNA-schade (bijvoorbeeld door UV). In beide routes spelen, deels overlappend, diverse regulerende factoren een rol. Een voorbeeld hiervan is apoptosinhibitor (IAP= inhibitor-of-apoptosis (IAP)); in de via intrinsieke route verlopende apoptose, wordt IAP geblokkeerd door middel van het door mitochondriën uitgescheiden eiwit Smac/DIABLO resulterend in apoptose. Leden van de Bcl-2-familie zijn in staat om apoptose te bevorderen en te onderdrukken. Het p53-tumorsuppressoreiwit is betrokken bij het bevorderen van apoptose. Uiteindelijk is caspase-3 het eindproduct van zowel de intrinsieke en extrinsieke apoptoseroute (figuur 2).¹⁰

Chamorro et al. toonden aan dat LL-37 een onderdrukkend effect heeft op camptothecin (CAM) geïnduceerde apoptose.¹¹ Twee methoden werden gebruikt om de membraanintegriteit te onderzoeken. Via YO-PRO-1 en propidium iodidekleuring werd aangetoond dat LL-37 effectief is in het beschermen van keratinocyten ten opzichte van CAM-geïnduceerde celdood. Verder werd aangetoond dat LL-37 een verlagend effect heeft op caspase-3.

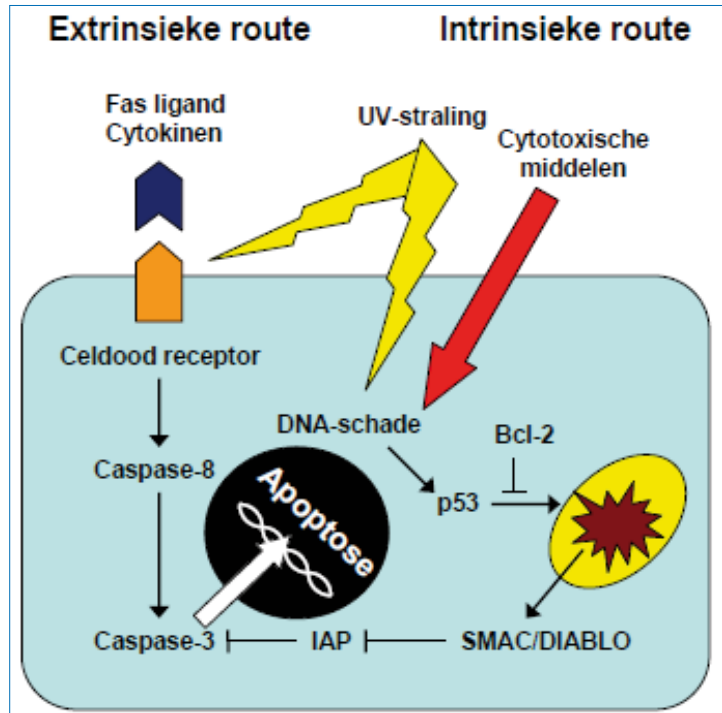
Vervolgens werd onderzocht welke verschillen er qua genexpressie optraden tussen LL-37-gestimuleerde en niet-gestimuleerde keratinocyten. Met name de expressie van het apoptosegerelateerde COX-2-gen bleek toe te nemen tijdens stimulatie. Deze verhoogde expressie werd bevestigd met behulp van realtime PCR. Overeenkomstig werd een COX-2-afhankelijke stijging van prostaglandine E-2 waargenomen ten gevolge van het toevoegen van LL-37 aan keratinocyten. Ten slotte werd aangetoond dat inhibitie van COX-2 op zijn beurt de anti-apoptotische effecten van LL-37 sterk kon onderdrukken, hetgeen aantoont dat de anti-apoptotische effecten van LL-37 (ten dele) verlopen via COX-2.¹¹

KLINISCH BELANG

In geen enkel ander orgaan lijkt apoptose een dusdanig belangrijke rol te spelen als in de huid. Apoptose is met name van belang voor de balans in de proliferatie van keratinocyten en de vorming van het stratum corneum.⁹ Een verhoogde mate van apoptose in keratinocyten is een belangrijk kenmerk van meerdere huidziekten, waaronder toxische epidermale necrolyse, zonverbranding, *graft-versus-host disease*, alopecia areata, het syndroom van Kindler, lichen planus, incontinentia pigmenti en diverse cutane virale infecties. Een verlaging van apoptose wordt met name in verband gebracht met epidermale hyperplasie en hyperkeratose zoals bij psoriasis en huidmaligniteiten.

LL-37 IN KANKER

De anti-apoptotische werking van LL-37 is een mogelijk onderdeel van de prominente en complexe invloed van LL-37 in carcinogenese. Dit AMP



Figuur 2. Overzicht apoptoseroutes. De extrinsieke route wordt gestimuleerd door binding van het Fas ligand en/of gerelateerde cytokinen aan zogenaamde 'celdoodreceptoren'. De intrinsieke route wordt geactiveerd door cytotoxische middelen en DNA-schade, die beide kunnen leiden tot een cascade van geprogrammeerde celdood.

komt zeer sterk tot expressie in meerdere soorten maligniteiten waaronder het mammacarcinoom. Normale borstklieren produceren LL-37 wat mogelijk bijdraagt aan de anti-infectieuze eigenschappen van moedermelk. In mammacarcinomen blijkt LL-37 versterkt tot expressie te komen en bovendien vertonen hooggradige tumoren een extra verhoogde expressie. In muizen lijkt LL-37 tevens betrokken te zijn bij metastasering van het mammacarcinoom.

In tegenstelling tot de carcinogene effecten van LL-37 in mammacarcinomen lijkt bij het maagcarcinoom dit AMP een beschermende werking te hebben. Exogene toediening van LL-37 lijkt namelijk een suppressief effect te hebben, hoofdzakelijk gebaseerd op inhibitie van proliferatie van maagcarcinoomcellen. Deze weefselafhankelijke functie van LL-37 is momenteel verre van opgehelderd.¹²

LL-37 ALS IMMUNOTHERAPEUTICUM

Het direct beïnvloeden van apoptose door middel van LL-37 kent momenteel een geringe toepasbaarheid in de humane situatie. Toch zijn op basis van diermodellen diverse mogelijkheden geopperd en worden meerdere mogelijkheden momenteel verder ontwikkeld voor klinische toepassing.¹³ Het LL-37-peptide kan mogelijk als behandeling worden ingezet bij huidaandoeningen waarbij de mate van apoptose verhoogd is, zoals bij toxische epidermale necrolysis. Het verhogen van de LL-37-genexpressie door middel van adenovirale transfer, een techniek die momenteel wordt toegepast bij cystic fibrosis,¹⁴

zou kunnen worden toegepast bij huidandoeningen met een hoge mate van apoptose. Aangezien vitamine D₃ betrokken is bij het verhogen van de LL-37-expressie, kan dit indirect van belang zijn bij dit soort huidandoeningen. Daartegenover staat dat een verlaging van LL-37-productie in de huid potentieel van toepassing kan zijn bij psoriasis en huidkanker. Meerdere studies laten zien dat inhibitie van COX-2 potentieel therapeutisch werkt bij diverse soorten kanker. Een recentelijk gepubliceerd casus toont remissie aan van een gemetastaseerd melanoom door behandeling van de COX-2-inhibitor rofecoxib.¹⁵ COX-2 lijkt een sturende rol te spelen in de respons van keratinocyten op IL-17.¹⁶ Het inhiberen van COX-2 plus een eventueel hiermee gepaarde verlaging van LL-37-expressie, kan dus mogelijk van therapeutisch belang zijn bij psoriasis. Vooralsnog staan diverse problemen toepassingen in de weg, zoals hoge productiekosten, de stabiliteit van LL-37-peptide, kennis van de farmacokinetiek en mogelijke bijwerkingen en/of toxiciteit. Toekomstig onderzoek zal dan ook gericht zijn op het effect van LL-37 op eventuele andere apoptoseroutes in keratinocyten zoals het p38 mitogeen geactiveerd proteïnekinase (MAPK), welke verloopt via p53 en Bax.

LITERATUUR

1. Braff MH, Gallo RL. Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;306:91-110.
2. Sørensen O, Arnljots K, Cowland JB, et al. The human antibacterial cathelicidin, hCAP-18, is synthesized in myelocytes and metamyelocytes and localized to specific granules in neutrophils. *Blood* 1997;90:2796-2803.
3. Agerberth B, Gunne H, Odeberg J, et al. FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:195-9.
4. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin antimicrobial peptides active against group A *Streptococcus*. *J Invest Dermatol* 2001;117:91-7.
5. Oren Z, Lerman JC, Gudmundsson GH, et al. Structure and organization of the human antimicrobial peptide LL-37 in phospholipid membranes: relevance to the molecular basis for its non-cell-selective activity. *Biochem J* 1999;341(Part 3):501-13.
6. Koczulla R, Degenfeld G von, Kupatt C, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest* 2003;111:1665-72.
7. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *JEM* 2009;206:1983-94.
8. Barlow PG, Li Y, Wilkinson TS, et al. The Human cationic host defence peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system. *J leukoc Biol* 2006;80:509-20.
9. Olsen RL, Everett MA. Epidermal apoptosis: cell deletion by phagocytosis. *J Cutan Pathol* 1975;2:53-7.
10. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Derm* 2006;126:243-57.
11. Chamorro CI, Weber G, Gronberg A, et al. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes. *J Invest Derm* 2009;129:937-44.
12. Wu WKK, Wang G, Coffelt SB, et al. Emerging roles of the host defense peptide LL-37 in human cancer and its potential therapeutic applications. *Int J of Cancer* 2010;127:1741-7.
13. Nijnik A, Hancock REW. The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications. *Curr Opin Hematol* 2009;16:41-7.
14. Bals R, Weiner DJ, Meegalla RL, et al. Transfer of cathelicidin peptide antibiotic gene restores bacterial killing in a cystic fibrosis xenograft model. *J Clin Invest* 1999;103:1113-7.
15. Lejeune FJ, Monnier Y, Rüegg C. Complete and long-lasting regression of disseminated multiple skin melanoma metastases under treatment with cyclooxygenase-2 inhibitor. *Melanoma Res* 2006;16:263-5.
16. Kanda N, Koike S, Watanabe S. IL-17 suppresses TNF-alpha-induced CCL27 production through induction of COX-2 in human keratinocytes. *J All Clin Immunol* 2005;116(5):1144-50.

SAMENVATTING

Recent inzicht is verkregen met betrekking tot de multifunctionele taken van antimicrobiële peptiden zoals defensines en het cathelicidine LL-37. Dit laatste peptide speelt onder meer een rol in immunologische huidaan- doeningen zoals psoriasis, waarbij LL-37 dendritische cel- len activeert door middel van het vormen van functionele complexen met eigen RNA en DNA. Chamorro et al. onderzochten een nieuw facet: LL-37 blijkt keratinocyten te beschermen tegen apoptose door middel van caspase-3-inhibitie en het stimuleren van prostaglandine E-2. Via dit mechanisme bevordert LL-37 de overleving van kera- tinocyten ten tijde van de inwerking van antimicrobiële en pro-inflammatoire stimuli zoals in psoriasis plaques. Tegelijkertijd biedt dit mechanisme een mogelijke verklar- ing voor de versterkte expressie van LL-37 in diverse car- cinomen. Deze anti-apoptose eigenschap van LL-37 biedt mogelijk een nieuw therapeutische aangrijpingspunt in huidziekten met verlaagde apoptose zoals psoriasis en huidkanker.¹¹

TREFWOORDEN

LL-37 – antimicrobieel – apoptose – therapie

SUMMARY

Antimicrobial peptides (AMPs) provide broad spectrum antimicrobial defense in both healthy and injured skin. The human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 is involved in various aspects of skin biology, including protection against infection, wound healing, and also in psoriasis. At high concentrations AMPs can damage normal human cells, resulting in necrosis or apoptotic death. Apoptosis is critical in tissue repair and its deregu- lation seems vital in psoriasis. Despite being involved in cell death of several cell types, virtually nothing is known about the function of LL-37 in keratinocyte apoptosis. Recently Chamorro *et al.* showed that LL-37 inhibits caspase-3 involving COX-2 and induction of prosta- glandin E-2. This explains how the keratinocyte, which secretes AMPs, can remain immune to self-inflicted AMP-induced apoptosis. Thus, overexpression of LL-37 may contribute to reduced keratinocyte apoptosis in con- ditions such as psoriasis and skin-cancer. Making use of this newly found anti-apoptotic ability could provide new therapeutic options in divers (skin) diseases with low- grade apoptosis like psoriasis and skin-cancer.

KEYWORDS

LL-37 – antimicrobial – apoptosis – therapy

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING geen

Verkorte productinformatie Humira® (maart 2011). Naam en samenstelling: Humira® 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / in voorgevulde pen. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab. **Indicaties:** Reumatoïde Artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op antireumatische geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, ontoereikend is gebleken en voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige en progressieve reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. **Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis** Humira is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere antireumatische middelen. **Artritis psoriatica** Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken. Het is aangetoond dat Humira® de progressie van perifere gewrichtsschade remt zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polyarticulaire symmetrische subtype van de aandoening en dat Humira® het lichamenlij functioneren verbetert. **Spondylitis ankylopoetica** Humira® is ook geregistreerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie. **Ziekte van Crohn** Daarnaast is Humira® geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn, bij patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroid en/of een immunosuppressivum; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. **Psoriasis** Humira is tevens geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties. Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV). **Waarschuwingen:** Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder zowel actieve als latente tuberculose, voor, tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling met Humira® omdat patiënten die TNF-antagonisten gebruiken vatbaarder zijn voor ernstige infecties. Een verminderde longfunctie kan het risico op het ontwikkelen van infecties vergroten. De behandeling met Humira® mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Bij patiënten die zijn blootgesteld aan tuberculose en patiënten die hebben gereisd in gebieden met een hoog risico op tuberculose of endemische mycosen dienen het risico en de voordelen van de behandeling met Humira® te worden afgewogen voordat de therapie wordt gestart. Voorzichtigheid is geboden bij recidiverende infecties of predispositie voor infecties. Bij optreden van een nieuwe ernstige infectie of sepsis tijdens de behandeling, dient toediening van Humira te worden stopgezet en een geschikte therapie te worden geïnitieerd tot de infectie onder controle is. Bij patiënten die werden behandeld met Humira® zijn ernstige infecties gerapporteerd, waaronder sepsis, pneumonie, pyelonefritis en septische artritis. In geval van vermoede latente tuberculose dient een arts met expertise op dit gebied te worden geraadpleegd. In geval van (vermoede) latente tuberculose moeten voordelen en risico's van de behandeling met Humira® zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Bij latente tuberculose dient antituberculose therapie te worden gestart vóór de start van de Humirabehandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculose therapie ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Opportunistische infecties zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira®. Patiënten die symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverslies, zweten, hoesten, dyspnoe, en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira® dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en de behandeling te worden gesteld en toediening van Humira® te worden gestaakt. Bij een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met systemische schimmelinfecties. Patiënten met risico op hepatitis B infectie dienen onderzocht te worden op aanwijzingen voor een eerder doorgemaakte hepatitis B infectie voor aanvang van de behandeling met Humira®. Dragere van het hepatitis B virus dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Bij reactivering van hepatitis B, dient Humira® te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij het gebruik van Humira® bij patiënten met bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Humira® onmiddellijk te worden gestaakt. De dop van de naald bevat plantaardig rubber (latex); dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor latex. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie en andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten. Maligniteiten, waarvan sommige fataal zijn, zijn in postmarketingverband gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) die werden behandeld met TNF-blokkerende middelen en bij wie de start van de behandeling bij een leeftijd ≤ 18 jaar was. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. Een risico op het ontwikkelen van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten. Na het in de handel brengen zijn er zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van heparosplenische T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met Humira®; enkele van deze gevallen deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor de ziekte van Crohn gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om patiënten met een achtergrond van maligniteiten met Humira® te behandelen en bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten en zwaar rokende patiënten. Alle patiënten dienen vóór en tijdens de behandeling te worden onderzocht op niet-melanoom huidkanker. Patiënten die Humira® gebruiken dient geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij symptomen ontwikkelen die duiden op bloedyscrasie. Stopzetten van het gebruik van Humira® dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen. Patiënten die Humira® gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis indien mogelijk vóór starten van Humira benodigde vaccinaties toedienen. Bij het gebruik van Humira® bij patiënten met mild hartfalen (NYHA klasse I/II) is voorzichtigheid geboden; bij nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen dient de behandeling met Humira® te worden gestaakt. Als een patiënt na behandeling met Humira® symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupsachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Humira® niet langer gegeven worden. De combinatie van Humira met ankinra wordt niet aanbevolen. De combinatie van Humira met abatacept wordt niet aanbevolen. Er dient rekening gehouden te worden met de halfwaardetijd van adalimumab (± 14 dagen) als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Humira® gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Bijzondere aandacht wordt het risico op infecties is geboden bij ouderen omdat de frequentie van ernstige infecties, waarvan enkele fataal, bij patiënten ouder dan 65 jaar hoger is. **Bijwerkingen:** Zeer vaak (≥1/10) komen voor: luchtweginfecties (waaronder lagere en hogere luchtweginfecties, pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumoniae), leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie, verhoogde lipiden, hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, braken, verhoogde leverenzymen, uitslag (waaronder schillerende uitslag), skeletspierpijn, reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats). Vaak (≥1/10, <1/10) komen voor: systemische infecties (waaronder sepsis, candidiasis en influenza), intestinale infecties (waaronder virale gastroenteritis), huid- en onderhuidinfecties (waaronder paronychia, cellulitis, impetigo, fasciitis necroticans en herpes zoster), oorontstekingen, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, benigne neoplasma, huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en epithelcelcarcinoom), trombocytopenie, leukocytose, hypersensitiviteit, allergieën (waaronder hooikoorts), hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglycëmie, hypofosfatëmie, verhoogd kalium, stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid, paresthesiën (waaronder hypoesthesie), migraine, ischias, visusstoornis, conjunctivitis, draaidruifigheid, tachycardie, hypertensie, blozen, hematoom, hoesten, astma, dyspnoe, maagdarmlaeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom, pruritus, urticaria, blauwe plekken (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatinifosfatase in het bloed), hematurie, nierfunctiestoornissen, pijn op de borst, oedeem, stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlegde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op antilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed, vertraagd herstel. Soms (≥1/1000, <1/100) komen voor: opportunistische infecties en tuberculose (waaronder candidiodermycose, histoplasmose en MAC-infectie (mycobacterium avium complex)), neurologische infecties (waaronder virale meningitis), ooginfecties, bacteriële infecties, gewrichtsinfecties, lymfoom, solide tumoren (waaronder borstkanker, longkanker en schildklierkanker), melanoom, idiopathische trombocytopenische purpura, dehydratie, tremor, blefaritis, zwelling van het oog, dubbel zien, doofheid, tinnitus, artmieën, congestief hartfalen, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), interstitiële longaandoeningen, pneumonitis, pancreatitis, sclerodermie, zwelling van het gezicht, cholecystitis, cholelithiasis, verhoogd bilirubine, hepatische steatose, nachtzweeten, lichte, rhadomyolyse, nycturie, erectiestoornissen, ontsteking. Zelden (≥1/10.000, <1/1000) komen voor: pancytopenie, multipale sclerose, hartstilstand, bloedvatafsluiting, tromboflebitis, aneurysma aortae, systemische lupus erythematosus. Additionele bijwerkingen waarvan de frequentie onbekend is: diverticulitis, heparosplenisch T-cellymfoom, leukemie, anafylaxie, sarcoidose, demyeliniserende aandoeningen, cerebrovasculair accident, longembolie, lungeffusie, longfibrose, darmporofatie, reactivering van hepatitis B, cutane vasculitis, Stevens-Johnson-syndroom, angio-oedeem, opnieuw voorkomen of verslechtering van psoriasis, erythema multiforme, alopecia, lups-achtig syndroom, myocardinfectie. Zie voor volledige productinformatie de goedgekeurde SmPC. **Farmacotherapeutische groep:** selectieve immunosuppressiva. **Afleveringsstatus:** U.R. **Registratienummers:** EU/1/03/256/001-10 **Vergoeding:** Humira® wordt, onder bepaalde voorwaarden, volledig vergoed in het kader van het GVS voor de indicaties reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ziekte van Crohn, visusbeperkende uveïtis, spondylitis ankylopoetica, plaque psoriasis en polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. **Registratiehouder:** Abbott Laboratories Ltd. Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4XE, Verenigd Koninkrijk. Neem voor vragen contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder: Abbott B.V., Wegalaan 9, 2132 JD Hoofddorp. Telefoonnummer: 088 - 82 22 688.

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

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

ANAMNESE

Een 57-jarige man laat u zijn rechter wijsvinger zien vanwege kleine knobbeltjes waar hij geen last van heeft. Deze patiënt leidt aan overgewicht, hypercholesterolemie/ hypertriglyceridemie en hoge bloeddruk. Hij gebruikt daarvoor al jaren simvastatine, hydrochloorthiazide en een ACE-remmer.

Lichamelijk onderzoek

Bij onderzoek ziet u op het distale-ventrale gedeelte van digitus II rechts een aantal kleine geelwitte papeltjes die vast aanvoelen.

VRAGEN

1. U denkt direct aan calcinosis cutis, maar dat is niet de aandoening waar het hier om gaat. Waar denkt u vervolgens aan?
2. Welke vragen stelt u dan aan de patiënt?
3. Vraagt u laboratoriumonderzoek aan en wat verwacht u te vinden?
4. Welke factoren kunnen aan dit beeld ten grondslag liggen?

De antwoorden vindt u op pagina 357.



Figuur 1.

VERENIGING

BESTUUR

Europa en de Nederlandse dermatoloog

Bibi van Montfrans

Het is al weer meer dan tien jaar geleden dat de European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) in Amsterdam plaatsvond. In 2014 hopen wij dat dit weer gebeurt. Binnen de EADV maakt een afvaardiging uit Nederland zich hier sterk voor en in oktober wordt in Lissabon naar verwachting hierover door het EADV-bestuur een beslissing genomen.

De EADV in Amsterdam, dat zou echt geweldig zijn voor ons aanzien in Europa. Waarom eigenlijk? Wat voor een banden hebben wij met Europa, hebben wij als het zover komt, een boodschap voor onze buitenlandse collega's, waarin verschillen we en wat hebben we eigenlijk gemeenschappelijk? Deze vragen stel ik aan u, lezer. U heeft nog even de tijd om erover na te denken.

Om u hierbij te helpen, sprak ik alvast met een aantal, internationaal actieve, Nederlandse dermatologen. Want eerlijk gezegd, zelf was ik, en waarschijnlijk velen met mij, tot nu toe vooral gericht op het hier en nu en dit binnen een straal van een aantal kilometers.

Wij verschillen ten eerste in onze 'dichtheid' van de buitenlandse dermatologen. In Nederland is 1 dermatoloog werkzaam op ongeveer 47.000 inwoners. Voor de meeste landen van de Europese Unie is deze ratio lager (Duitsland 1/21.000, België 1/16.000, Frankrijk 1/17.000, Denemarken 1/35.000, Zweden 1/26.000). Alleen in het Verenigd Koninkrijk en Ierland is deze ratio hoger (respectievelijk 1/120.000 en 1/206.000). En dat terwijl het takenpakket van de Nederlandse dermatoloog niet onderdoet voor dat van de dermatologen in de ons omringende landen. Wel liggen de accenten in elk land net even wat anders, soms zelfs per regio. Dit is vaak historisch zo gegroeid. Zo hoort bijvoorbeeld de andrologie tot het gebied van de Duitse dermatoloog en bestaan er in Frankrijk en België angiologen, die zich ook met veneuze pathologie bezighouden, waardoor de dermatologen dat minder doen. Chirurgisch zijn de Nederlandse en Duitse dermatologen vaak verder dan de collega's in de meer zuidelijker landen. Ook hangt de medi-

sche inhoud af van locale mores, afspraken met aanpalende specialisten en de wet- en regelgeving van ziektekostenvergoedingen.

Ten slotte zijn wij geneigd onderling goed en nauw met elkaar samen te werken op het gebied van onderwijs, opleiding, onderzoek en beroepsbelangen. Inmiddels werken er ook steeds meer buitenlandse dermatologen in Nederland. Van de 200 dermatologen die zich tussen 2000 en 2010 hebben ingeschreven in het Nederlands specialistenregister komen er 43 (3%) uit het buitenland (allen Europeaan). De afstanden zijn letterlijk en figuurlijk kort...

Nederland staat bovenaan de Euro Health Consumer Index, die jaarlijks de zorgstelsels van 33 landen in Europa vergelijkt en beoordeelt. Het is voor de tweede achtereenvolgende keer dat Nederland als beste uit de bus komt. Voor de Index worden 38 indicatoren onderzocht op het gebied van patiëntenrechten en informatie, e-health, wachttijden, uitkomsten, aanbod en dekking, en geneesmiddelen. We hebben dus best iets om trots op te zijn. Ook op het gebied van onderzoek scoren wij goed. Utrecht, Leiden en Amsterdam staan in de top 100 van de meest toonaangevende universiteiten, en van de medische faculteiten scoort het Erasmus MC het hoogst. Binnen de klinische vakgebieden is de dermatologie goed vertegenwoordigd met een hoog percentage internationale artikelen met Nederland als tweede land dat in het *Journal of Investigative of Dermatology* publiceert.

Onze banden met Europa worden met name gevormd door verschillende Europese verenigingen, zoals de European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), de European society for Dermatological research (ESDR), de European Dermatology Forum (EDF), de European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG), de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), de European Dermato-Epidemiology Network (EDEN), het comité européen de normalisation (CEN), de European society of Micrographic surgery, de

International Psoriasis Council (IPC) enzovoort. Met het lidmaatschap van een Europese vereniging stimuleren wij “*excellence in clinical care, research, education and training*” om met de woorden van de EADV te spreken. Nederlandse dermatologen hebben als founding members aan de wieg gestaan van belangrijke Europese verenigingen zoals de ESDR, de EDF, de skin Pharmacology Society, de EECDRG en de IPC. Van toonaangevende internationale dermatologische verenigingen zijn Nederlandse dermatologen *President of Secretary General* geweest. Ook bij grote dermatologische congressen hebben Nederlandse dermatologen de organisatie ter hand genomen, zoals het EADV-congres in 1996 in Amsterdam en de *tricontinental meeting* van ESDR, Society for Investigative Dermatology (SID) en Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID) te Keulen in 1998. Jarenlang werd de ESDR georganiseerd in de RAI te Amsterdam. In 2015 zal het ESDR-congres in Rotterdam gehouden worden, waar de Nederlandse bestuursleden zich sterk voor hebben gemaakt! Bij de belangrijkste internationale dermatologische tijdschriften vinden we Nederlandse dermatologen in de *editorial board*. Kortom de Nederlandse dermatologie is internationaal gekend.

Academische instituten met researchprogramma’s en samenwerkingsverbanden voor zowel zeldzame aandoeningen zoals lymfomen, blaarziekten of mastocytose maar ook voor veelvoorkomende aandoeningen zoals psoriasis, eczemen en flebologische problemen zijn er om de diagnostiek en behandeling te optimaliseren en eenduidig te maken.

Gezamenlijk met andere instituten of ziekenhuizen optrekken in onderzoek vergroot de patiëntenaantallen, de kennis en de betrouwbaarheid van onderzoeksresultaten. Door middel van (internationale) registratiesystemen kunnen langetermijneffectiviteit en bijwerkingen van bijvoorbeeld biologics in kaart gebracht worden. De EDF heeft een serie van Europese richtlijnen gerealiseerd en de Nederlandse betrokkenheid in zowel het bestuur van deze organisatie als in de richtlijncommissies (onder andere psoriasis, ulcus cruris en basaalcelcarcinoom) is groot. Hiermee trekken wij de patiëntenzorg naar een hoger plan.

Op het gebied van opleiding en onderwijs beginnen steeds meer Europese activiteiten, zoals de internationale cursus Psoriasis management te Nijmegen van de IPC, de Euroderm excellence course te Rome (EDF) of de Summer Academy of Dermatopathology te Graz, Oostenrijk. Internationale uitwisseling van aios tussen opleidingsklinieken vindt naar mijn weten – nog – slechts zelden plaats en zou gestimuleerd moeten worden om de kruisbestuiving tussen de verschillende Europese scholen te optimaliseren. Vele buitenlandse onderzoekers hebben geprofiteerd van een training in Nederlandse centra en vele Nederlanders hebben waardevolle kennis uit het buitenland mee terug genomen.

Met de manier waarop wij in Nederland samenwerken en onderzoek bundelen hebben wij veel bereikt, niet alleen op het gebied van onderzoek, maar ook wat betreft patiëntenzorg en opleiding. Het zou goed als we dat ook verder blijven uitdragen in Europa.

Urogenitale en anale *Chlamydia trachomatis* infecties

K.D. Quint

Afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentieadres:

Dr. Koen D. Quint

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Huidziekten B1Q

Postbus 9600

2300 RC Leiden

Telefoon: 071-5269111

E-mail: k.d.quint@lumc.nl

Op 26 mei 2011 promoveerde drs. K.D.Quint aan de Vrije Universiteit op het proefschrift getiteld *Urogenital and anal 'Chlamydia trachomatis' infections: a study into diagnostics, geno-epidemiology and the association with cervical dysplasia*. Het onderzoek is verricht op DDL Diagnostic Laboratory en de afdeling pathologie van het VU medisch centrum, onder begeleiding van de promotoren prof. dr. C.J.L.M. Meijer en prof. dr. H.J.C. de Vries (AMC) en de copromotor dr.S.A.Morré. Hieronder is een beknopte samenvatting te lezen.

INLEIDING

Het species *Chlamydia trachomatis* (Ct) kan worden onderverdeeld in negentien verschillende Ct-serovars, tegenwoordig ook wel genotypen genoemd. Deze genotypen worden in verband gebracht met infecties aan verschillende weefsels. Zo veroorzaken de genotypen A, B en C voornamelijk een folliculaire conjunctivitis, wat kan leiden tot trachoma. De genotypen D t/m K veroorzaken daarentegen met name infecties in het anogenitale gebied. De genotypen L1, L2 en L3 infecteren ook het anogenitale gebied, maar veroorzaken het meer serieuze ziektebeeld lymfogranuloma venereum (LGV). Sinds 2003 worden in Nederland regelmatig rectale LGV Ct-infecties onder (voornamelijk hiv+) mannen die seks hebben met mannen (MSM) gezien. Het is uitermate belangrijk om onderscheid te maken tussen een LGV en niet-LGV Ct-infectie, omdat voor een LGV Ct-infectie een langere behandeling noodzakelijk is. Het huidige proefschrift wordt onderverdeeld in 3 delen. In het eerste deel worden twee nieuwe Ct-genotyperingstesten vergeleken met commercieel verkrijgbare Ct-detectietesten



Koen Quint en zijn paranimfen. Aan zijn rechterzijde Maurits de Koning en aan zijn linkerzijde Wim Quint Jr.

en in-house-genotypering methoden. In het tweede gedeelte van de thesis worden verschillende Ct-genotypen distributiestudies besproken. In het laatste gedeelte wordt de relatie tussen Ct-infecties en de ontwikkeling van HPV geïnduceerde cervicale afwijkingen besproken. Het laatste deel zal hier niet besproken worden.

DE ONTWIKKELING VAN TWEE CT-DETECTIE- EN GENOTYPERINGSTESTEN

Op dit moment zijn er verschillende commerciële Ct-detectietesten beschikbaar, maar er zijn geen Ct-genotyperingstesten op de markt. In dit proefschrift worden twee Ct-detectie- en genotyperingstesten beschreven.^{1,2} Beide testen maken gebruik van dezelfde PCR. De PCR heeft twee targets, namelijk het genomische *OmpA*-gen waarop genotypering mogelijk is en het endogene Ct-plasmide, die de gevoeligheid van Ct-detectie vergroot. De eerste Ct-detectie- en genotyperingstest bestaat uit een DNA-Enzyme immunoassay (DEIA) die detecteert of er Ct is geamplificeerd tijdens de PCR-reactie, door middel van een enzymatische kleurreactie.

Indien de PCR-producten positief zijn met de detectiestap volgt verdere genotypering op basis van een reverse hybridisatiestap op een nitrocellulosestrip (RHA). Op deze nitrocellulosestrip zijn genotype specifieke probes geplaatst. Ook hier vind een kleurreactie plaats op een bepaalde plaats op de nitrocellulosestrip. De plaats bepaalt met welk Ct-genotype men te maken heeft en kan onderscheid maken tussen de veertien meest voorkomende genotypen (A, B/Ba, C, D/Da, E, F, G/Ga, H, I/Ia, J, K, L1, L2/L2a en L3). Een voordeel van deze techniek is dat deze handmatig kan worden uitgevoerd. Deze test is ook erg geschikt wanneer er alleen behoefte is aan Ct-detectie. De DEIA is namelijk vergeleken met andere commerciële Ct-detectietesten (COBAS TaqMan; Roche, Hybrid Capture; Qiagen) en bleek eenzelfde gevoeligheid te hebben. De tweede detectie- en genotyperingstest maakt gebruik van dezelfde PCR-producten, alleen wordt de Ct-detectie en -genotypering hier gecombineerd door gebruik te maken van een Luminex-platform. Bij het Luminex-platform wordt gebruik gemaakt van genotype specifieke probes gekoppeld aan gekleurde beads. Wanneer zo'n probe bindt aan een Ct-PCR-product is er fluorescentie te meten, die via computer software is te herleiden naar een bepaald genotype. Wanneer gebruik wordt gemaakt van deze Luminex-techniek is het rendabel om geen selectie van Ct-positieve samples te maken, omdat er geen relatief kostbare nitrocellulosestrips nodig zijn. Hierdoor is er dus sneller een Ct-genotyperingsresultaat beschikbaar is. Echter moet het laboratorium wel beschikken over een Luminex-platform.

DE CT-GENOTYPENDISTRIBUTIE WERELDWIJD

Wereldwijd zijn er verschillende Ct-genotyperingsstudies verricht. Over het algemeen komen de genotypen E, F en D/Da het meest frequent voor (70% van alle anogenitale Ct-infecties). In het huidige proefschrift worden de genotyperingsdistributies beschreven voor Costa Rica, Uganda, Rusland en Nederland.^{1,3,4}

In deze vier landen wordt een overeenkomende genotyperingsdistributie waargenomen, waarbij genotype E de meest voorkomende genotype was voor drie van de vier landen. Een uitzondering is Uganda, hier was genotype G/Ga het meest frequent aanwezig. Het aantal infecties met multiple genotypen in deze landen varieerde tussen de 2 en 4% van alle personen met een Ct-infectie. Verder wordt de genotyperingsdistributie beschreven

voor rectale uitstrijkjes van MSM, die de soa-kliniek van de GGD in Amsterdam bezochten.⁵ In deze specifieke groep komen de genotypen G/Ga, D/Da en J het meest frequent voor (70%), wat verschilt van de genotyperingsdistributie in de algemene populatie. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de homoseksuele gemeenschap een gesloten netwerk is waar een andere Ct-genotyperingsdistributie in aanwezig is. Daarnaast zouden bepaalde genotypen een 'tropiciteit' voor het rectale slijmvlies kunnen hebben.

CONCLUSIE

Samenvattend worden in dit proefschrift twee nieuwe Ct-detectie- en genotyperingsmethoden beschreven. Daarnaast worden er verschillende Ct-genotyperingsdistributiestudies beschreven, waarin naar voren komt dat wereldwijd de genotyperingsdistributie min of meer stabiel is en dat MSM een andere Ct-genotyperingsdistributie hebben in vergelijking met de algemene populatie.

LITERATUUR

1. Quint KD, Doorn LJ van, Kleter B, Koning MN de, Munckhof HA van den, Morre SA, et al. A highly sensitive, multiplex broad-spectrum PCR-DNA-enzyme immunoassay and reverse hybridization assay for rapid detection and identification of chlamydia trachomatis serovars. *J Mol Diagn* 2007;9(5):631-8.
2. Quint KD, Geraets DT, Munckhof HAM van den, Koning MNC de, Smelov V, Melchers WJG, et al. Evaluation of a novel Chlamydia trachomatis Microsphere Suspension assay for detection and genotyping of the different serovars in clinical samples. *J Mol Diagn* 2011;13(2):152-9.
3. Quint KD, Porras C, Safaeian M, Gonzalez P, Hildesheim A, Quint W, et al. Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group Evaluation of a novel PCR-based assay for detection and identification of chlamydia trachomatis serovars in cervical specimens. *J Clin Microbiol* 2007 Dec;45(12):3986-91.
4. Smelov V*, Quint KD*, Pleijster J, Savelkoul PHM, Shalepo K, Shipitsyna E, et al. Chlamydia trachomatis serovar distributions in the Russian men and women: a comparison to Dutch serovar distributions. *Drugs of Today* 45 Suppl B:33-38 2009. * both authors contributed equally to this manuscript
5. Quint KD, Bom RJ, Quint WG, Bruisten SM, Schim MF, Morre SA, de Vries HJ. Anal infections with concomitant Chlamydia trachomatis genotypes among men who have sex with men in Amsterdam, The Netherlands. *BMC Infect Dis* 2011; 11(1):63.

VERSLAG

East meets West: Indonesian-Dutch Tropical Dermatology meeting 2011

A. Glastra

*Correspondentieadres:
Auguste Glastra
E-mail: augusteglastra@planet.nl*

Anders dan de omslag van het programma suggereerde – dit was een foto uit Bali! – vond dit congres plaats in Jogjakarta, op Midden-Java. Een drukke stad, hoofdstad van de enige provincie met een sultan (rajah) als gouverneur, beroemd om de bezienswaardigheden als de Borobudur en de Prambanan-tempel. Deze zijn in het programma dan ook niet overgeslagen door de Nederlandse delegatie!

Allereerst een dankwoord aan de firma Abbott, voor de zeer adequate organisatie, logistieke ondersteuning en op het laatste moment noodzakelijke oplossingen voor het transport.

De aankomst in de stad verliep namelijk niet zonder problemen door forse vertragingen in de vluchten. Dat leidde tot een gespreid bezoek aan de Borobudur. Op dinsdagmiddag 5 april begaf een klein gezelschap van zes personen zich met een uitstekend Nederlands sprekende gids naar dit schitterende, uit de negende eeuw daterende heiligdom met fraaie reliëfs, het leven van Boeddha verbeeldend (Ramayana). Een serene plek, nodend tot contemplatie.



Woensdag 6 april vond er een rondgang plaats langs 'pukesmas', community health centers. Eerst werd door de directeur een inleiding gegeven over de aard van het werk en de doelstellingen, zoals de projecten betreffende algemene gezondheidszorg en voorlichting, soa-diagnostiek en -behandeling en een methadonprogramma. Tot heden zijn de diensten gratis, maar hoe lang nog? Vervolgens werd de groep in tweeën gedeeld en werden 'pukesmas' bezocht. Op een plek werd zelfs gevraagd of we met een heroïneverslaafde man wilden praten. Dit hebben we vriendelijk afgewezen. Privacy is kennelijk geen issue in Indonesië. Daarna op weg naar de enorme universiteitscampus van Jogjakarta, waar we de Medische Faculteit (Facultas Gadjah Mada) bezochten. Deze staat in Indonesië als beste aangeschreven. Met trots werd vermeld, dat de faculteit in 2010 op de 321^e plaats van de wereldranglijst stond. Vergelijk: Amsterdam (UvA) stond op de 56^e plek. Per jaar zijn er 12.000 aanvragen voor toelating, slechts 200 worden gehonoreerd. Het systeem is *Problem Based Learning*; gedurende de eerste 4 jaar worden echter geen patiënten gezien en vindt het onderwijs grotendeels plaats in skills labs. De duur van de opleiding is 6 jaar. Vervolgens is specialisatie mogelijk, mits zelf gefinancierd! Dus het is slechts weinigen gegeven.

De polikliniek dermatologie is relatief klein voor een academische setting. De outillage is redelijk te noemen, er wordt hard gewerkt en de kennis van zaken is prima. Er werkt een excellente kinderdermatoloog, zeer zinvol in een land als dit. Wederzijds kunnen we hier nog wat leren, bijvoorbeeld hoe met beperkte middelen veel werk verzet kan worden en er kan veel specifieke kennis uitgewisseld worden. De middag werd besteed - met de inmiddels voltallige groep - aan een bezoek aan de Merapi-vulkaan. De sporen van de uitbarsting in oktober 2010 zijn nog alom aanwezig, het landschap was desolaat, hoewel vele bewoners teruggekeerd waren en probeerden hun akkers opnieuw te beplanten. Aan groeikracht geen gebrek.

's Avonds werden presentaties gegeven over de historie van en de opleiding in de dermatologie in Indonesië en Nederland.

Donderdag 7 april begon het officiële programma. In de Oost wordt vroeg gestart, tussen 7 en 8 uur registreren en om 8 uur aan de slag. Een grote groep Nederlanders begaf zich donderdag echter al om 5 uur 's ochtend op weg naar de Borobudur, teneinde op tijd terug te zijn voor het congres. Deze trip mocht niet gemist worden!

De organisatoren van het congres kregen allen een batik blouse of overhemd uitgereikt. Dit is natuurlijk gefotografeerd... De zaal zat al vol Indonesische collega's, ruim driehonderd inschrijvingen uit het hele land! Opvallend was het grote aantal jonge vakzusters, net als in Nederland. Het programma liep uitstekend, de spreektijd werd nauwkeurig bewaakt door de voorzitters door het aanklikken van een soort stoplichten. Hetzelfde gold voor de volgende dagen. De voorzitter van deze middag, Colette van Hees, had voor de zekerheid veel vragen voorbereid. Deze hoefde zij gelukkig niet zelf te stellen, het kwam allemaal uit de zaal en er was een levendige discussie. Het diner stond in het teken van de verjaardag van collega Huijng, die verwend werd met een fraaie taart.

De presentatie over farmacogenetica op vrijdag 8 april werd ondanks het vroege uur zeer enthousiast ontvangen.



De ochtend stond in het teken van tropische infectieziekten, waarvan indrukwekkende beelden getoond werden. Een hard rennend, slechts 6 mm groot torretje (*Paederus*) kan een forse dermatitis veroorzaken, hebben we inmiddels geleerd.

Zaterdag 9 april was het aantal bezoekers uit de Oost aanzienlijk gereduceerd, hoewel het programma daar geen aanleiding toe gaf. Boeiende lezingen over hiv, aids en complicerende ziekten. De middag belooft een uitdaging: de collega's Sunardi Radiono en Koos Sanders hielden een quiz van 20 vragen, dikwijls een enorme puzzel. En tja...de Nederlanders kwamen als winnaars uit de bus, respectievelijk de collega's Jacqueline Engelen, Markus Starink en Colette van Hees. De beide voorzitters, Hardjono Soebono (ere-lid van de NVDV sinds 1996) en William Faber (ere-lid van de Indonesische zustervereniging Perdoski) besloten het congres met voordrachten over enkele nieuwe ontwikkelingen in de tropendermatologie. In hun slotwoord memoreerden zij het succes van dit congres, bijna 350 deelnemers en allerwegen grote waardering voor de inhoud en organisatie. Een 'wordt vervolgd' is een reële optie én ik zou willen zeggen: een aanrader. Het ontmoeten van collega's uit verschillende culturen kan over en weer tot begrip en nieuwe inzichten leiden.

De dag werd besloten met een diner en dansvoorstelling bij de Prambanan. Einde van een exotische tocht naar de Oost.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een clownsneus

M.Tebbe-Gholami¹, D. van der Zwaan², dr. J. H. Sillevius Smitt³¹ Aios dermatologie, afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere / Academisch Medisch Centrum, Amsterdam³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. M. Tebbe

Afdeling Dermatologie

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

1100 DD Amsterdam

E-mail: mtebbe@flevoziekenhuis.nl



Figuur 1.

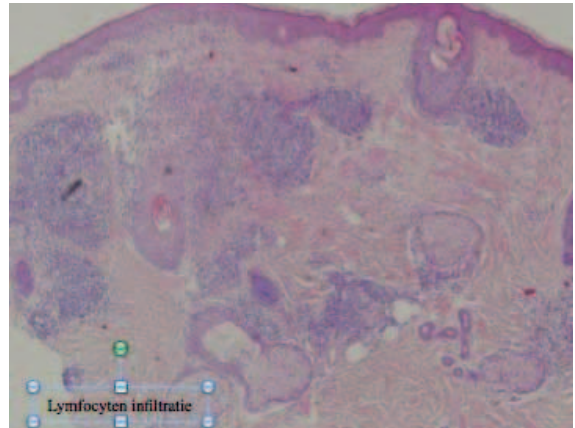
Een 29-jarige man presenteerde zich op onze polikliniek met een sinds drie maanden jeukende, niet-pijnlijke, erythemateuze nodus op de neuspunt. Hij was niet ziek geweest en had geen andere huidafwijkingen.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen we op de neuspunt een 2 × 2 cm, scherp begrensde, gladde, roodpaarse nodus. Deze voelde vast-elastisch aan en was niet pijnlijk bij palpatie (figuur 1).

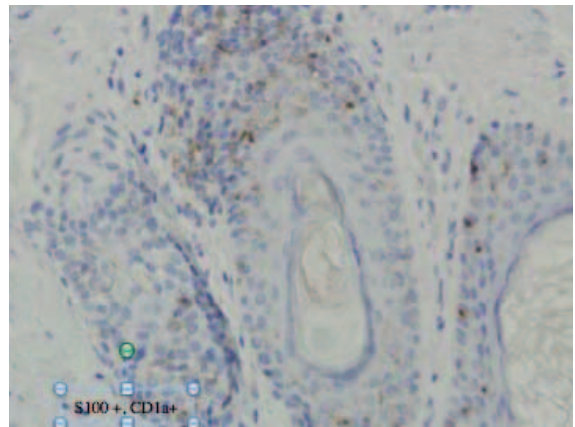
Histopathologisch onderzoek liet hypertrofische haarfollikels zien. Het omgevende lymfocytair infiltraat bleek bij immunohistochemie te bestaan uit polyklonale populaties B- en T-lymfocyten (figuur 2). Opvallend waren de in en rond de haarfollikels aanwezige S100+ en CD1a+-dendritische cellen (figuur 3).

Deze kliniek en histologie passen bij pseudolymfomateuze folliculitis (PLF).

PLF is een zeldzame, benigne entiteit, die zich mani-



Figuur 2.



Figuur 3.

festeert als een solitaire rode nodus op de neus, de wang, het ooglid of het voorhoofd. De oorzaak is nog onbekend.

De hier beschreven patiënt toont de in de literatuur gerapporteerde karakteristieke histologische kenmerken, zoals onregelmatige hyperplasie van het haarfollikel-talgklierepitheel met variabele lymfocytair infiltratie. Deze infiltratie bestaat uit een dicht en nodulair gemengd infiltraat van B- (CD20+ en CD79a+) en T- (CD3+ en CD5+) lymfocyten in combinatie met S-100+- en CD1a+-T-celgeassocieerde dendritische cellen in en rond de haarfollikels.

De literatuur vermeldt spontane regressie enkele weken na biopsie. Ook bij onze patiënt was dit het geval. Herkenning van dit klinisch, histopathologisch en immunohistochemisch kenmerkende beeld voorkomt onnodige excisie.

DERMATOSCOPIE

ANTWOORDEN

Casus 11

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

Diagnose: maligne melanoom, breslowdikte 1,8 mm, clarklevel IV zonder ulceratie of perineurale en vaso-invasieve groei.

Eenduidige karakteristieke dermatoscopische kenmerken van benigne of maligne pigmentlaesies op de mucosa zijn niet gepubliceerd. Benigne laesies, zoals idiopathische melanoses van de mucosa, lentigo senilis en melanocytair naevi, kenmerken zich klinisch door solide of multipole, ronde tot ovale, egaal gekleurde maculae. Maligne laesies daarentegen, zoals lentigo maligna of melanoom, tonen meestal polymorfie, meerdere kleuren, asymmetrie en kunnen ook nodulaire en/of ulcererende partijen bevatten. Dermatoscopische kenmerken van idiopathische melanose van de mucosa zijn: lineair gerangschikte of parallelle globules en/of streaks, welke een *fingerprint-like* patroon kunnen geven (niet te verwarren met een *fingerprint*-patroon bij verrucae seborrhoicae). Bij een lentigo solaris op de mucosa kunnen bruine tot grijze globules, streaks en een fijn pigmentnetwerk worden gezien. Melanocytair naevi op deze lokalisatie tonen meestal een homogeen patroon, symmetrie en een pigmentnetwerk. Dermatoscopische kenmerken van een mucosaal lentigo maligna of melanoom zijn onder andere: asymmetrie in kleur, vorm en structuur, wisselend scherpe begrenzing, blauwgrijze waas en het voorkomen van atypische vaatstructuren.

In deze laesie worden kenmerken gezien van een melanocytair naevus, namelijk streaks en globules (grotendeels lineair gerangschikt). De sterke asymmetrie in vorm, structuren en kleuren, de wisselend scherpe begrenzing, de multipole kleuren, de blauwgrijze waas en atypische vaatstructuren in deze laesie pleiten voor een melanoom.

Casus 12

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

Diagnose: (idiopathische) melanose van de vulva.

De grotendeels lineaire rangschikking van de bruine globules past bij mucosale melanose. De globules corresponderen met een toegenomen hoeveelheid melanine in de basale cellen (zonder hyperplasie van melanocyten of aanwezigheid van naevuscelnesten). Gezien het regelmatige benigne patroon zien wij geen indicatie voor aanvullend histologisch onderzoek. De witte stippen in de laesie zijn adnexstructuren en worden ook in de omgevende huid gezien.

TEST UW KENNIS

ANTWOORDEN

1. U zou hier kunnen denken aan tophi. Tophi zijn het gevolg van afzetting in de huid, gewrichten en pezen van het natriumzout van urinezuur, natriumuraat. Patiënten met deze aandoening leiden aan hyperurikemie, een te hoog urinezuurgehalte in het bloed. De bekendste manifestatie van hyperurikemie is jicht, dat in de beginfase gekenmerkt wordt door acuut optredende, heftig pijnlijke monoartritis, vooral van een grote teen. Tophi zijn in de beginfase witte tot geelwitte dermale en subcutane papels en noduli. Voorkeurslokalisaties zijn over de gewrichten van de handen en de voeten (vooral die welke ontstoken zijn geweest), de achillespezen, de helix van het oor en de wijsvingers. In een later stadium worden de tophi groter (figuur 2) en kunnen gaan ulcereren, waarbij een witte pasta-achtige substantie wordt ontlast die uraatkristallen bevat. Soms ontstaat slechts een kleine opening in de tophus waaruit regelmatig materiaal tevoorschijn komt (figuur 3). Het komt echter ook voor dat tophi een bulleus aspect krijgen met een overliggende necrotische epidermis die open knapt, waarna een ulceratie ontstaat die maanden of zelfs jaren uraatbevattend materiaal afscheidt alvorens te sluiten. Zolang als het serumurinezuurgehalte boven het verzadigingspunt ligt, ontstaan er nieuwe tophi. Met op verlaging van het urinezuurgehalte gerichte behandeling kunnen de tophi weer kleiner worden en verdwijnen, maar daar kunnen jaren overheen gaan. Incidenteel, zoals bij deze patiënt, ontstaan tophi voordat er andere manifestaties van hyperurikemie zijn opgetreden.
2. U vraagt de patiënt of hij ooit een jichtaanval heeft gehad of ontstoken gewrichten. Ook kunt u informeren naar nierproblemen, waaronder nierstenen en koliekaanvallen.
3. U laat het urinezuurgehalte bepalen in het bloed; u verwacht dat dit verhoogd is. Omdat veel gevallen van hyperurikemie berusten op nierafwijkingen, kunt u ook de nierfunctieparameters aanvragen.
4. Hyperurikemie kan het gevolg zijn van een verhoogde aanmaak van urinezuur of een verminderde uitscheiding daarvan. Ziekten die aan hyperurikemie ten grondslag kunnen liggen en risicofactoren voor verhoogd urinezuur zijn:
 - *ziekten*: het metabole syndroom (insulineresistentie, obesitas, hypertensie, hypertriglyceridemie), nierinsufficiëntie (door welke oorzaak dan ook), aandoeningen met verhoogde celdeling (psoriasis, myeloproliferatieve en lymfoproliferatieve aandoeningen, sikkkelcelziekte, sarcoïdose), dehydratie, melkzuuracidose, ketose, chronische loodvergiftiging, hyperparathyreoïdie, syndroom van Down;
 - *medicijnen*: acetylsalicylzuur (lage dosis), ciclosporine, diuretica (vooral thiazides), ethambutol, pyrazinamide, levodopa, nicotinezuur;
 - *enzymdefecten*: zeer zeldzaam;
 - *overige oorzaken*: alcoholgebruik, te veel inname van purine in de voeding (vis, kip met vel, lever, nier, zwezerik, erwten, bonen, bier), overgewicht.

Bij de hier gepresenteerde patiënt waren diverse risicofactoren aanwezig: obesitas, hypertensie, hypertriglyceridemie en het gebruik van een thiazidediureticum.

LITERATUUR

- Groot AC de, Toonstra J. *Casuïstiek in de dermatologie deel 1*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009, pp. 59-62.
- Neogi T. *Clinical Practice*. Gout. *N Engl J Med* 2011;364:443-52.
- Janssens HJEM, Lagro HAHM, Peet PG van, Gorter KJ, Pas P van der, Paardt M van der, et al. NHG-Standaard Artritis. *Huisarts Wet* 2009;52:439-53. Beschikbaar via: http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/NHGStandaard/Artritis-3.htm



Figuur 2. Multilobulaire tophus (of multipele tophi) aan de basis van de linker grote teen, die diverse malen ontstoken is geweest.



Figuur 3. Ontstoken tophus met klein ulcus, waar materiaal met uraatkristallen doorheen lekt.

HUID, SEKS EN CURIOSA

Gepast op de tast

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

¹ Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris
Regieraad Kwaliteit en 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

'De tastzin is het eerlijkste zintuig; we kunnen zien zonder gezien te worden, horen zonder gehoord te worden, ruiken zonder geroken te worden, maar we kunnen niet aanraken zonder zelf aangeraakt te worden,' aldus antropoloog Sjaak van der Geest.¹ Iedere aanraking heeft een wederkerig karakter.

De huid, ons grootste orgaan, is eigenlijk een en al zintuig. Receptoren detecteren in de huid aanraking, druk, trilling, temperatuur en pijn, zetten deze om in zenuwsignalen die richting hersenen gaan. Tastreceptoren bevinden zich overal op het lichaam. De meest voorkomende zijn vrije zenuweinden die ook pijn, druk en temperatuur waarnemen. Andere tastreceptoren zijn de lichaampjes van Merkel en Meissner die lichte aanraking waarnemen, en de lichaampjes van Pacini die diepe druk en trilling opsporen. Tast en pijn zijn vitale functies. Je kunt niet zonder. Er is een ziekte die dat duidelijk maakt: hereditaire sensorische en autonome neuropathie (HSAN), een aangeboren aandoening waarbij de dunne zenuwvezels die pijn geleiden ontbreken.



Foto gemaakt door Katy Batdorff, the Grand Rapids Press.
(Bron: www.mlive.com)

De roman *Huid & Haar* opent met een aanraking: 'Waar wacht je op?' vraagt Lea. Op haar knie ligt een hand. Maar een hand op een knie is nog geen intimiteit. Twee bladzijden verderop pakt ze de hand op en legt ze die op de knie van zijn eigenaar. De toon van dit boek over overspel en pervers plezier is gezet. De volgende zin spreekt boekdelen: 'Aan een hand op haar knie die daar blijft liggen, als kaas op een kaasplank, heeft ze geen behoefte.'

Huid & Haar, Arnon Grunberg⁴

Patiënten met deze aandoening leven hooguit twintig tot dertig jaar. Zij lopen zodanige beschadigingen op dat zij uiteindelijk niet overleven. Een soort ernstige lepra vanaf de geboorte.

De functie van de zenuwen die verantwoordelijk zijn voor het voelen van zachte aanrakingen, is moeilijk apart te onderzoeken, omdat iedere aanraking van de huid ook de gewone, snel geleidende tastzenuwen activeert. De NRC van 31-7-2002 haalt op de voorpagina een artikel aan uit *Nature Neuroscience* waarin Zweedse en Canadese neurologen een 54-jarige patiënte presenteren bij wie 23 jaar geleden door een acute ziekte de gewone tastzintuigen waren uitgeschakeld.² Als er met een kwastje over haar arm werd gestreken, kon ze dat wel voelen en gaf ze aan dat ze dat 'prettig' vond, maar ze kon het moeilijk lokaliseren en de richting van de beweging niet duiden. De zenuwen die hiervoor verantwoordelijk zijn, zijn langzaam geleidende ongemyliniseerde zenuwen die reageren op aanraking van behaarde huid. Zij zijn verbonden met het limbische, emotionele systeem in de hersenen. Men vermoedt dat deze 'gevoelige' zenuwen een belangrijke rol spelen bij allerlei emotionele processen, zowel bij hechtingsprocessen van kleine kinderen als bij seksuele opwinding.

PAPLEPEL

Het aanraken wordt ons met de moederborst ingegoten. Van alle zintuigen ontwikkelt een baby de tastzin als eerste. Voor het jonge kind is aanraken een belangrijke manier om de wereld te leren kennen. Het dagelijks taalgebruik laat eveneens zien hoe impliciet de huid in onze belevingswereld aanwezig is. Dermatopsycholoog John de Korte deed er onderzoek naar.³ Hij merkt op dat we er nauwelijks nog



Het aanraken wordt ons met de moederborst ingegoten en leidt soms tot oververzadiging.
(Bron: www.divano-ricardo.nl)

bij stilstaan dat woorden als 'ge-voelen', 'be-grijpen', 'ge-raakt zijn' en 'con-tact' naar tactiele ervaringen verwijzen. Een scala van zegswijzen duidt op de grote emotionele en sociale betekenis van de huid. Bijvoorbeeld in 'iemand op de huid zitten', 'iemand de huid vol schelden', 'iemand tegen de haren instrijken' en 'zijn huid wagen'. De Korte vervolgt: 'Aanraken en aaien is net als eten, drinken en slapen een eerste levensbehoefte voor een kind. Het kind beleeft de omgeving door aanraking van alles om zich heen en ontdekt zo ook dat de huid een lustorgaan is. Reeds op jonge leeftijd beleven wij het intense lichamelijke genot van aanraken, aaien en omhelzen. Duimzuigen, strelen van het eigen lichaam, spelen met de genitaliën zijn vroege vormen van auto-erotiek en behoren tot de normale vroegkinderlijke ontwikkeling. Met de jaren neemt de betekenis van het huidcontact voor het kind geleidelijk af. Andere contact- en communicatievormen - zoals praten, horen en zien - krijgen dan de overhand. Maar het elkaar aanraken, zoals iemand een hand geven ter begroeting, een arm om iemand heen slaan of iemand langs de wang strijken, blijft een belangrijk element in het sociaal contact met anderen.

TELEFOONCELTEST

Hoe belangrijk is aanraking? In *The definite book of bodylanguage* halen Allan en Barbara Pease een interessant experiment aan.⁵ In de zogenoemde telefoonceltest legden zij een munt op een richel in een telefooncel, verstopten zich achter een boom en wachtten tot een nietsvermoedende voorbijganger de telefooncel in zou gaan en de munt zou vinden. Wanneer dit gebeurde, benaderde een van de onderzoekers de betreffende persoon en vroeg: 'Hebt u toevallig mijn munt gevonden in die telefooncel? Ik moet nog een telefoontje plegen!' Slechts 23 procent van de betrokken personen bekende de munt te hebben gevonden en gaf hem terug. In het tweede deel van het onderzoek werd de munt weer in de telefooncel gelegd maar terwijl de onderzoekers de mensen aanspraken, raakten ze de mensen die de munt hadden gepakt eventjes aan - niet langer dan drie seconden - bij de elleboog en informeerden naar de munt. Deze keer bekende

'Waarvan bent u precies een kenner?' had een professor haar die avond tijdens een staande receptie gevraagd, terwijl hij schijnbaar terloops haar bovenarm aanraakte. Ze had het onprettig gevonden. De vraag en de aanraking.

Huid & Haar, Arnon Grunberg⁴

68 procent van de mensen dat ze de munt hadden gepakt. Ze waren verbaasd en zeiden dingen als: 'Ik keek net al rond om te zien wie de eigenaar was.' Wat is de verklaring van dit fenomeen? Men veronderstelt dat het aanraken van de elleboog van een onbekend persoon - wat in de meeste landen niet gebruikelijk is - zoveel indruk maakt dat je daar als het ware kortstondig een band mee creëert. Dat verschilt overigens wel per land. Toen de onderzoekers dit Amerikaanse experiment in andere landen herhaalden, ontdekten ze dat het aantal keren dat ze de munt terugkregen van land tot land verschilde. Duitsers scoorden het hoogst: 85% gaf de munt terug. Daarna kwamen de Engelsen met 70%, de Fransen met 50% en de Italianen met 22%. Die score zegt mogelijk iets over de goede inborst van het desbetreffende volk, maar waarschijnlijk heeft het meer te maken met de betekenis die men in een land toekent aan aanraking.

Die conclusie wordt gesteund door onderzoek van Jourard en medewerkers.⁶ Zij registreerden in verschillende landen de frequentie van aanrakingen in cafés. Zij noteerden 220 aanrakingen per uur in Rome, 142 in Parijs, 25 in Sydney, vier in New York en geen enkele in Londen. Het lijkt er op dat je als je van Engelse of Duitse afkomst bent anderen minder snel aan zult raken en dus eerder succes zult hebben met een elleboogaanraking.

Experimenten met bibliothecarissen, caissières en serveersters leverden soortgelijke bevindingen op. Mensen die worden aangeraakt reageren daar meestal positief op. Met de elleboog- en handaanraking vangt een serveerster 36% meer fooi dan een serveerster die dat niet doet en ook mannelijke



Helpt het als ik krab? (Prehistoric Bar scene door Michael Willmon, olieverf op paneel (14x18 inch), Arthur Roger Gallery, New Orleans (VS))



Tasten in het licht van de schepping. ('De Schepping van Adam'. Michelangelo, Sixtijnse Kapel, Vaticaanstad)

bedienden verhogen hun inkomsten met 22%. Het werd wel als negatief ervaren als iemand langer dan drie seconden aangeraakt werd, waarbij de betreffende persoon geschrokken naar de hand van de ander keek om te zien wat die hand daar uitspookte.

EROTISCHE FUNCTIE

De erotische functie van de huid verklaart waarschijnlijk ook waarom er in de meeste culturen een taboe op huidcontact aanwezig is. Aanraking van lichaamsgebieden die met erotische gevoelens verbonden zijn, kan leiden tot seksuele opwinding. In de ene cultuur wordt deze sterker afgeweerd dan in de andere. Simon Kuper schreef in *de Volkskrant* van 21 mei 2011 over de verschillen op dit gebied tussen Fransen en Amerikanen. Fransen raken je graag aan; zij flirten met Jan en alleman, ook als ze iemand niet leuk vinden. Amerikanen daarentegen zul je niet gauw zien flirten; zij seksualiseren het openbare leven zelden. Er is slechts één gangbare aanraking in Amerika: de hug. Een hug vinden Europeanen vaak erg intiem lijken, maar schijn bedriegt: een echte Amerikaanse hug is heel strikt, nooit borst tegen borst, maar alleen schouder tegen schouder en vervolgens wrijf je elkaar over de rug om te bevestigen dat je vooral geen seksueel getinte bijbedoelingen hebt. Ook wij kennen zo onze grenzen. Ouders en vrienden kunnen wel vrijelijk de handen, de armen, de schouders of het bovendee van het hoofd aanraken, maar het aanraken van de overige lichaamsgebieden leidt daarentegen meestal tot onlustgevoelens als irritatie, angst en schaamte. Deze gebieden zijn alleen toegankelijk voor de persoon zelf en voor de seksuele partner. In het vrijen mag de erotisch-seksuele opwinding volop gestimu-

Lectuur

Ik kan niet genoeg krijgen van je huid.
Als een blinde lees ik je met mijn vingers
het stille verhaal van je oppervlak.
In je ogen dreig ik te verzinken.
Op je huid bewandel ik alle wegen
zonder mij van jou te verwijderen.

Soms keer je je behulpzaam op je buik.
Je rug is een lang hoofdstuk uit een boek.
Ik spel je tepels, herlees je oren.
Ik laat je tenen op elkander rijmen.
Ik lees tussen de regels van je benen
en blader in de atlas van je hals.

Het is mij of mijn eigen vingers
je lichaam hebben uitgeschreven.
Eerst viel het mij als een klank te binnen,
toen lag het als een beeldspraak op mijn tong
en nu herhaal ik wat ik heb gestameld
in vloeiende bewoordingen.

*Adriaan Morriën*⁷

leerd worden door het aaien, strelen en kussen van intieme lichaamsdelen. Het liefdesspel is tenslotte een spel van huidbewegingen.

LITERATUUR

1. Geest S van der. Over de aanraking van de dokter. *Med Cont* 1994;49:1045-7.
2. Redactie Wetenschap NRC. Teder zenuwstelsel registreert strelingen. 31-07-2002.
3. Korte J de. Vers fluweel. In: *Omtrent de huid; cultuurhistorische verkenningen*. Th. van Joost, J.J.E. van Everdingen, redactie. Amsterdam: Boom/Belvédère, 1996.
4. Grunberg A. *Huid en haar*. Nijgh & Van Ditmar, Amsterdam, 2010.
5. Pease A, Pease B. *The definite book of bodylanguage*. Nederlandse vertaling: *Waarom mannen en vrouwen met hun lichaam zeggen wat ze eigenlijk niet vertellen*. Houten/Antwerpen: Spectrum, 2004.
6. Jourard SM. An exploratory study of body-accessibility. *Brit J Soc Clin Psychol* 1966;5:221-31.
7. Morriën A. Lectuur. In: *Verzamelde gedichten*. Van Oorschot, Amsterdam 1994: 122.