

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

ARTIKELEN

Dapson, nog steeds nuttig in de dermatologie? 362
Het spectrum van de angiokeratomen - van Fabry tot Fordyce 369

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Vulvaire lymphangioma circumscriptum of condylomata acuminata? 374
Lineaire atrofodermie van Moulin 376

DERMATOSCOPIE

380

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect? 383

REFERAAT

Dermatologische kwakzalverij: feiten en fabels 386

TEST UW KENNIS

390

VERENIGING

Conculega's 392
Transparantie in de dermatologische zorg: kwaliteit in zicht 393
Aios-dag zaterdag 5 november 2011 Save the Date! 396
Benen gepresenteerd als juweeltjes 397

PROMOTIES

Photo- and laser therapy in pigment disorders 398
Endovenous treatments of varicose veins 400
Unusual variants of subepidermal autoimmune bullous diseases 401

AFSCHEIDSSYMPIOSIUM DR. P.C. VAN VOORST VADER

Expertise en magie: afscheidssymposium over soa, syfilis, tropische dermatologie, cutane lymfomen, mastocytose en erfelijk melanoom 403

DERMATOLOGIE IN BEELD

Luieruitslag in de nek? 410

HUID, SEKS EN CURIOSA

Lijfspraak 414

AFBEELDING OMSLAG

Katerina Belkina – "Snow White and Rose Red or Envy"
Fotografie, 80 x 56 cm, oplage 9.
Courtesy of Galerie Lilja Zakirova, Heusden a/d Maas.

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

ARTIKELEN

Dapson, nog steeds nuttig in de dermatologie?

D. Kempeneers, P. De Haes

Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, UZ Leuven, België

Correspondentieadres:

Dr. D. Kempeneers

UZ Leuven

Campus Sint-Rafaël

Afdeling Dermatologie

Kapucijnenoever 33

3000 Leuven

België

E-mail: Dieter.kempeneers@uzleuven.be

INLEIDING

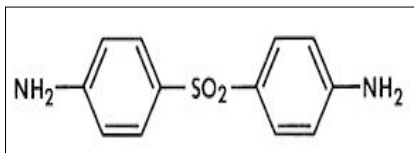
Dapson (figuur 1) werd voor het eerst gesynthetiseerd in het begin van de 20^e eeuw, bij de zoektocht naar azo-kleurstoffen voor industrieel gebruik.

Dapson heeft als chemische naam 4,4-diaminodifenylsulfone. Het is een wit, kleurloos poeder dat volgens zijn chemische structuur, met als basiskenmerk de sulfonylgroep (figuur 2), ingedeeld wordt in de categorie van de sulfonamiden.

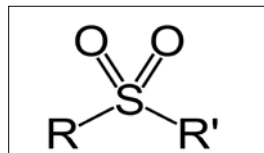
Van de sulfonamiden werden in de jaren dertig van de vorige eeuw de eerste antibacteriële eigenschappen vastgesteld en werden ze op de markt gebracht voor de behandeling van streptococceninfecties. In de jaren vijftig van de vorige eeuw werd de efficiëntie van dapson voor de behandeling van een aantal neutrofiele dermatosen, zoals dermatitis herpetiformis en subcorneale pustulose of de ziekte van Sneddon-Wilkinson aangetoond.

FARMACOLOGIE

Dapson is een vetoplosbaar molecuul dat door de bloed-hersenbarrière kan dringen. Bij moeders onder behandeling met dapson, wordt dapson aangetroffen in de moedermelk. De distributie van het



Figuur 1. De chemische structuur van dapson.



Figuur 2. De functionele sulfonylgroep.

molecule vindt naar alle organen plaats, maar voornamelijk naar de huid, de lever, de nieren en in de rode bloedcellen.

De orale beschikbaarheid bedraagt zo'n 86% wat zeer hoog is. Parenterale toediening levert dus slechts weinig bijkomende stijging van de biobeschikbaarheid op. De halfwaardetijd ligt tussen de twaalf en dertig uren. Dapson wordt via twee verschillende metabole wegen afgebroken in de erythrocyten.¹ Enerzijds is er acetylatie door het N-acetyltransferase mogelijk, wat zal leiden tot een niet-toxische metaboliet, namelijk acetyldapson. Ook hydroxylatie van dapson is mogelijk door het cytochrom P450-enzymencomplex, waarbij hydroxylamine gevormd wordt dat wel toxische effecten kan induceren. Beide metabolieten zullen uiteindelijk een conjugatie met glucuronzuur ondergaan en voor 85 % uit het lichaam verwijderd worden via urinaire excretie. De overige metabolieten zullen verwijderd worden via de gal.¹

Wanneer we met andere woorden kijken naar de mogelijke bijwerkingen van dapson dienen we vooral rekening te houden met de hoeveelheid toxisch metaboliet die ontstaat. Aangezien deze laatste gevormd wordt via metabolisatie door het P450-

Inductoren P450 (CYP2C6/CYP2C11 en CYP3A1)	Inhibitoren P450 (CYP2C6/CYP2C11 en CYP3A1)
Glucocorticoïden	Diltiazem
Rifampicine	Itraconazole
Carbamazepine	Ketoconazole
Phenytoïne	Metronidazole
Phenobarbital	Omeprazole
	Paroxetine
	Fluoxetine
	Amitryptiline
	Cimetidine
	Haloperidol
	Clarithromycine
	Erythromycine
	Macrolide
	Ritonavir

Tabel 1. Inductoren en inhibitoren van het cytochrom P450 (subtype CYP2C6/CYP2C11 en CYP3A1) systeem.

enzymencomplex, is het belangrijk in gedachten te houden dat er een interindividuele variabiliteit mogelijk is qua activiteit van dit enzymencomplex. Dit geldt voornamelijk voor de subtypes CYP2C6/CYP2C11 en CYP3A1. De activiteit hangt eveneens af van de leeftijd en van de gelijktijdige inname van medicatie die ook via deze enzymen wordt gemetaboliseerd.

Verder moet rekening gehouden worden met inname van andere medicatie, die eveneens een werking uitoefenen op het cytochroom P450-enzymencomplex (tabel 1).

Ook medicatie die de renale uitscheiding van metabolieten van dapson vermindert, kan de toxiciteit ervan verhogen. Zo zal probenecid een gedaalde excretie van de geconjugeerde metabolieten van dapson in de hand werken, wegens het gebruik van eenzelfde transportereiwit.

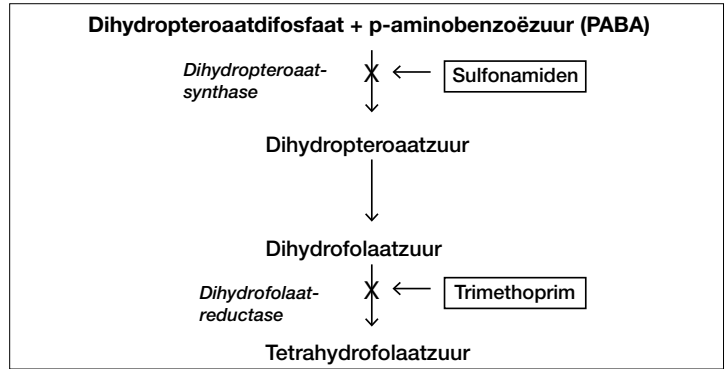
WERKING

Het antibacterieel werkingsmechanisme van dapson berust op een inhibitie van de foliumzuursynthese bij bacteriën (figuur 3). Dapson onderdrukt het dihydropteroate synthetase door competitie met zijn normale substraat para-aminobenzoaat. Hierdoor wordt de vorming van dihydrofoliumzuur verhinderd. Buiten zijn antibacteriële activiteit heeft dapson een anti-inflammatoire werking, voornamelijk op neutrofielen en in mindere mate ook op eosinofielen. Deze anti-inflammatoire werking is nog niet helemaal opgehelderd, maar verschillende mogelijke mechanismen zijn beschreven. Zowel interferentie met de chemotaxis² (figuur 4) als met het cytotoxisch vermogen van neutrofielen³ is beschreven. Ook zijn er aanwijzingen dat dapson eveneens de cytotoxiciteit van eosinofielen kan onderdrukken.⁴ Tot slot werd aangetoond dat dapson in staat is te binden aan het constante gedeelte (Fc) van zowel IgA als IgG, waardoor er een conformatieverandering ontstaat van deze immuunglobulines en neutrofielen hierdoor minder zullen kunnen binden.⁴ Uiteraard is dit effect voornamelijk belangrijk bij immuunglobuline gemedieerde dermatosen zoals lineaire IgA-dermatose.

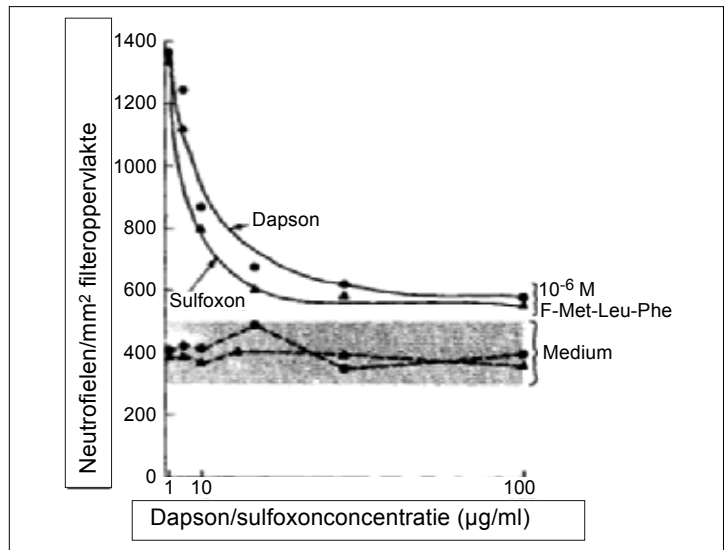
BIJWERKINGEN

De mogelijke bijwerkingen van dapson kunnen ingedeeld worden in twee categorieën: de dosisafhankelijke bijwerkingen en de dosisafhankelijke bijwerkingen.

Bij de dosisafhankelijke bijwerkingen zijn vooral methemoglobinemie en hemolyse de belangrijkste. 1. Door rechtstreekse inwerking van hydroxylamine, de toxische metaboliet van dapson, op de rode bloedcellen wordt via oxidatieve stress tweewaardig ijzer in hemoglobine omgezet naar driewaardig ijzer, waardoor methemoglobine ontstaat. Methemoglobine heeft een veel lagere zuurstofsbindingscapaciteit dan hemoglobine, waardoor het zuurstoftransport in het bloed bemoeilijkt wordt. Methemoglobine wordt terug omgezet naar hemoglobine door het methemo-



Figuur 3. De bacteriële aanmaak van foliumzuur.



Figuur 4. Het effect van dapson op de chemotaxis van neutrofielen op F-Met-Leu-Phe.¹⁵

globinereductase, maar dit gebeurt slechts aan een lage snelheid.

Dit proces kan reeds bij vrij lage concentraties (<5% van de totale hoeveelheid hemoglobine) klinische implicaties hebben bij cardiovasculaire en pulmonaal belaste patiënten. Bij gezonde patiënten zullen klinische symptomen optreden bij aanwezigheid van 10-15% methemoglobinemie, berekend op de totale hoeveelheid hemoglobine in het bloed. Het eerst optredende symptoom is cyanose ter hoogte van de orale mucosa, de lippen, de neus, de vingers en de tenen. Vanaf een gehalte van 20-45% methemoglobine in het bloed treden klachten van nausea, tachycardie, lethargie en hoofdpijn op. Bij nog hogere methemoglobinemie treden dyspneu, acidose, aritmie en coma op de voorgrond. Een relatieve hoeveelheid van 70% methemoglobine in het bloed wordt als fataal beschouwd. Bij afwezigheid van een glucose-6-fosfaat dehydrogenase(G6PD)-deficiëntie zullen patiënten, met behulp van supportieve therapie (voornamelijk zuurstoftoediening), in drie dagen spontaan herstellen van het verhoogd gehalte methemoglobine in het bloed.

2. Hydroxylamine zal niet alleen inwerken op het hemoglobine in de rode bloedcellen, maar zal via zijn oxidatieve eigenschappen eveneens tot een rechtstreeks vernietiging van de rode bloedcellen kunnen leiden en zo hemolyse veroorzaken. Een daling van

het hemoglobine met gemiddeld 2g/dL bij toediening van therapeutische doses dapson (100 mg) is te verwachten.

Bij het optreden van hemolyseparameters (gedaald hemoglobine, gestegen aantal reticulocyten, gestegen lactaatdehydrogenase (LDH) en gestegen indirect bilirubine) moet steeds de afweging worden gemaakt tussen de voordelen van het geven van dapson en de mogelijke nadelen die hemolyse kan induceren. Zo kan men bij jonge, gezonde patiënten met weinig comorbiditeit een verlaagd hemoglobine nog aanvaarden, waar dit bij cardiovasculair belaste patiënten niet meer zal kunnen.

Ook de aanwezigheid van het glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) speelt een belangrijke rol. G6PD is een enzym dat door middel van een constante productie van glutathion in de rode bloedcellen in staat is enige bescherming te bieden tegen oxidatieve stress. Personen die een deficiëntie vertonen van dit enzym zullen dus extra kwetsbaar zijn voor dapson geïnduceerde hemolyse. Mensen met een deficiëntie voor dit enzyme vertonen een tweemaal verhoogde gevoeligheid om hemolytische anemie te ontwikkelen. Voorafgaand aan toediening van dapson dient dan ook de activiteit van dit enzym te worden nagegaan.

Aangezien het optreden van hemolyse een dosisafhankelijke bijwerking is, zal een verlaging van de dosis dapson een vermindering van de hoeveelheid hemolyse veroorzaken. Wanneer echter de wens bestaat toch dezelfde dosis dapson aan te houden, kan men eerst opteren om medicatie te associëren. Zo is cimetidine, een H₂-receptorantagonist, een inhibitor van het enzym dat dapson omzet naar hydroxylamine. Men heeft aangetoond dat langdurige gelijktijdige inname van cimetidine bij eenzelfde concentratie dapson de concentratie van de hydroxylaminemetaboliet verlaagt en de plasmaconcentratie dapson verhoogt.

Ook vitamine E kan ingenomen worden om een hogere tolerantie voor dapson te krijgen, maar de werking hiervan berust op de antioxidatieve eigenschappen van het molecuul. Er zal dus geen rechtstreeks effect ontstaan op de metabolisatie van dapson en de hoeveelheid hydroxylamine, maar de schadelijke oxidatieve werking zal tegengegaan worden door de antioxidatieve eigenschappen. Een recente studie toont geen effect van vitamine C.⁵

Andere dosisafhankelijke bijwerkingen, zoals een distale motorneuropathie met soms lichte sensorische neuropathie optredend binnen de maand, psychose, gastro-intestinale klachten, toxische hepatitis, cholangitis en renale papillaire necrose zijn minder frequent.

De twee dosisafhankelijke, niet te voorspellen bijwerkingen die men het meeste vreest, zijn agranulocytosis en het zogenaamde *dapsone hypersensitivity syndrome* (DHS).

1. Agranulocytosis is een mogelijk ideosyncratisch effect dat kan ontstaan door een covalente binding van hydroxylamine aan granulocyt precursorcellen in het beenmerg, waardoor de normale uitrijping

van de granulocyten verstoord wordt. Het klassieke verhaal is dit van het optreden van onverklaarbare koorts zo'n 1-3 maanden na de inname van de eerste dosis dapson, gecombineerd met een neutrofilie van $<5 \times 10^9$ E/L. Bij het stoppen van inname van dapson zal het aantal neutrofielen zich binnen enkele dagen normaliseren. Bij het optreden van agranulocytosis dient de inname van dapson steeds volledig gestaakt te worden.

2. Het DHS wordt gekenmerkt door de triade van rash (zowel papulomaculaire rash als erythematosquameuze afwijkingen), koorts en orgaanverwikkelingen gemiddeld 27 dagen na de inname van de eerste dosis dapson. Als orgaanverwikkelingen worden zowel lymfadenopathie als hepatomegalie beschreven. Ook orale ulcera komen voor. Het DHS zou voorkomen bij 5% van de patiënten met dermatitis herpetiformis die behandeld worden met dapson. Het DHS wordt beschouwd als een onderdeel van het nog ergere drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)-syndroom en kan hier naar evolueren. Het DRESS-syndroom impliceert de aanwezigheid van een eosinofilie en het optreden van de systemische symptomen van het DHS, evenals myocarditis, interstitiële nefritis en pneumonie. De mortaliteit van het DRESS-syndroom bedraagt zo'n 10 procent. De standaard behandeling houdt het onmiddellijk stoppen van de inname van dapson in, in combinatie met het opstarten van 30-60 mg prednisolon en ondersteunende, supportieve maatregelen.

INDICATIES

In de dermatologie wordt dapson momenteel nog voor verscheidene indicaties gebruikt en dit dankzij zijn anti-inflammatoire eigenschappen. Voor bepaalde dermatosen is monotherapie met dapson zelfs de eerstelijnsbehandeling, voor andere aandoeningen daarentegen wordt dapson vooral gebruikt als een aanvullend, corticoïdsparend middel (tabel 2).

De oudste indicatie voor behandeling met dapson is de Ziekte van Hansen of lepra. Dapson is de eerstelijnsbehandeling voor alle vormen van lepra en dit zowel voor volwassenen als voor kinderen. Volgens de richtlijnen van de World Health Organisation (WHO) is de standaardbehandeling voor volwassenen met lepra een dagelijkse inname van 100 mg dapson gedurende vier weken in combinatie met twee capsules rifampicine van 300 mg op de eerste dag (voor de paucibacillaire vorm) of twee capsules rifampicine van 300 mg en drie capsules clofazimine 300 mg op de eerste dag, geassocieerd met dagelijkse inname van één capsule clofazimine 50 mg voor de overige dagen van de maand (voor de multibacillaire vorm).

Een andere groep van dermatosen die een indicatie kunnen zijn voor een behandeling met dapson is de groep van de neutrofiele dermatosen.

Dapson is een eerstelijnsbehandeling voor dermatitis herpetiformis. Een dosis van 1mg/kg/dag zou voldoende moeten zijn om het ontstaan van nieuwe blaren te voorkomen.⁶ Een gunstig klinisch effect kan verwacht worden al één dag na de eerste

Indicaties voor dapson	Eerstelijns therapie	Orphan Drug	Terug-betaald*
A. NEUTROFIELE DERMATOSEN:			
Dermatitis herpetiformis	X	X	X
Lineaire IgA dermatose en Chronic bullous disease of Childhood	X	X	
Erythema elevatum diutinum	X		
Subcorneale pustulosis (Sneddon Wilkinson disease)	X		
Sweet's syndrome	/		
Pyoderma gangrenosum	/		
Behçet	/		
Relapsing polychondritis	/	X	
Cicatricieel pemphigoid	/		
Leucocytoclastische vasculitis	/		
B. EOSINOFIELE DERMATOSEN:			
Eosinofiele fasciitis	X		
Eosinofiele cellulitis	X		
C. GRANULOMATEUZE DERMATOSEN:			
Granuloma annulare	/	X	X
Granulomateuze rosacea	/	X	X
D. ANDERE:			
Lepra	X	X	X
Bulleuze systemische lupus erythematosus	X	X	X
α 1-anti-trypsine deficiënte panniculitis	X		X
Pemphigus vulgaris/foliaceus	/		
Bulleus pemfigoid	/	X	

Tabel 2. Overzicht van indicaties voor gebruik dapson.

* = financiële tussenkomst door de mutualiteit in België. In Nederland wordt dapson voor alle indicaties vergoed.

inname van dapson. Een maximale klinische respons wordt bekomen in de eerste twee weken. Het optreden van een gunstige respons na één dag na inname wordt tegenwoordig vaak als een diagnostisch criterium gebruikt.

Ook bij lineaire IgA-dermatose en *chronic bullous disease of childhood* (CBDC), de variant bij kinderen, wordt een gunstige klinische respons onder monotherapie met dapson als een diagnostisch criterium gebruikt. Er wordt aangeraden te starten met een dosis van 25 mg/d bij volwassenen en 6 mg/d bij kinderen en op te drijven tot een onderhoudsdosis van 100-200 mg/d bij volwassenen en 25-50 mg/d bij kinderen, waarmee meestal een regressie kan ontstaan.⁷ Bij volwassenen wordt er een klinische respons verwacht in de eerste 72 uren. De meeste volwassenen zouden reeds een duidelijke regressie van de letsels moeten vertonen bij een dosis van 100 mg. Een volledige of partiële regressie bij kinderen (CBDC) kan verwacht worden gemiddeld dertien dagen na de inname van de eerste dosis dapson. Dapson geldt ook als eerstelijnsbehandeling voor erythema elevatum diutinum.⁸ Men ziet echter dat, ondanks goede regressie, vaak na afbouwen weer recidief optreedt. Dapson werkt voornamelijk goed wanneer de inname gestart wordt in het beginstadium van de aandoening, nog voor de letsels fibrotisch zijn geworden. De doses die gegeven moeten worden zijn gelijk aan die van dermatitis herpetiformis. Een beginnende regressie van de letsels kan reeds waargenomen worden vanaf twee dagen na

de start van inname van dapson en een complete regressie gemiddeld na zo'n tien dagen na de start.⁹ Het optreden van recidief na stoppen met dapson is beschreven na twee dagen.⁹

Subcorneale pustulosis of de ziekte van Sneddon-Wilkinson kan ook behandeld worden met dapson in monotherapie met een dosis van 50-150 mg/d.¹⁰ Dapson heeft ook een plaats in de behandeling van chronisch recidiverende cutane leukocytoclastische vasculitis. Een dosis van 50-15 mg/dag wordt in de literatuur gesuggereerd. Een klinisch effect kan verwacht worden na één week inname van dapson.

Voor andere neutrofile dermatosen zoals het sweet-syndroom, pyoderma gangrenosum en de ziekte van Behçet is eveneens een gunstig effect van dapson beschreven, maar dan als corticoïdsparend agens. De eerstelijnsbehandeling blijft daar een systemische behandeling met corticosteroiden. Relapsing polychondritis wordt in casereports gesuggereerd als een aandoening die in de tweede lijn te behandelen is met dapson als monotherapie.

Bulleuze systemische lupus erythematosus en α 1-antitrypsine deficiënte panniculitis zijn dermatosen die buiten de klassieke neutrofile dermatosen vallen, maar waarvoor dapson, op basis van beschikbare gerandomiseerde prospectieve studies, ook als eerstelijnsbehandeling wordt aanbevolen. Een gunstig klinisch effect kan bij bulleuze systemische

lupus erythematosus reeds bij kleinere doseringen (50 mg) verwacht worden dan bij α 1-antitrypsine deficiënte panniculitis.

Zoals vermeld kan ook verwacht worden dat dapson een rol zou kunnen spelen bij eosinofiele dermatosen. Men heeft dan ook aangetoond, voornamelijk in casereports, dat bij eosinofiele fasciitis en eosinofiele cellulitis dapson een effectieve behandeling kan zijn, vooral in associatie met systemische corticosteroiden, maar uitzonderlijk ook als monotherapie.

In de literatuur is ook een plaats beschreven voor dapson in de behandeling van granulomateuze aandoeningen. Er zijn casereports waarbij granuloma annulare succesvol werd behandeld met 100 mg dapson per dag. Een regressie van de letsels kan verwacht worden tussen de vier en twaalf weken behandeling.

Verscheidene blaarziekten, zoals pemphigus vulgaris en foliaceus, bulleus pemfigoïd en cicatrificerend pemfigoïd worden in eerste instantie met corticosteroiden behandeld. Aangezien soms hoge doses en langdurige inname van corticosteroiden nodig zijn om een remissie te krijgen en te behouden, kan dapson hier als een corticoïdsparend middel gebruikt worden. De efficiëntie hiervan is aangegevoerd in een aantal prospectieve studies, waarbij verschillende doseringsschema's gehanteerd werden (figuur 5). Voor epidermolysis bullosa acquisita is dapson beschreven zowel als monotherapie, met wisselende resultaten, maar ook in combinatie met systemische corticosteroiden.

In het algemeen raadt men aan om dapson in monotherapie bij volwassenen te starten met een dosis van 50 mg per dag en gaandeweg te verhogen tot maximaal 150 mg per dag bij gezonde patiënten. Bij patiënten die cardiovasculair belast zijn of een G6PD-deficiëntie vertonen, moet men uiteraard met een lagere dosis beginnen en een goede opvolging garanderen om de kans op ernstige bijwerkingen zoveel mogelijk te vermijden. Bij kinderen raadt men in de meeste studies aan te starten met een dosis van 0,5 mg à 1 mg/kg/dag, te verhogen tot een maximale dosering van 2 mg/kg/dag.

CONTRA-INDICATIES

Er is een beperkt aantal contra-indicaties waarbij men een behandeling met dapson niet mag instellen of enkel mits zeer intensieve opvolging. Zo mag men aan patiënten, gekend met een hypersensitiviteit voor dapson, natuurlijk geen dapson meer toedienen. Er wordt ook aangeraden de nodige voorzichtigheid in acht te nemen bij het instellen van een behandeling met andere sulfonamiden wegens de mogelijkheid van een kruisallergie.

Wat betreft zwangerschap, wordt dapson door de U.S. Food and Drug Administration (FDA) ingedeeld in categorie C. Dit impliceert dat studies met dieren weliswaar geen nadelige effecten op de foetus hebben

Succes en falen van dapson versus placebo bij het reduceren van de steroiddosering tot 7,5 mg/dag of minder.*

Eerste behandeling	Nr(%)		Totaal
	Dapson	Placebo	
Succes	5 (55.6)	3 (30.0)	7 (36.8)
Falen	4 (44.4)	7 (70.0)	12 (63.2)
Totaal	9 (100)	10 (100)	19 (100)

Figuur 5. De resultaten van het gebruik van dapson als corticoïdsparend geneesmiddel in vergelijking met associatie van een corticosteroid met placebo.

*Een intension to treat-analyse.

aangetoond, maar dat er geen adequate of gecontroleerde studie is gebeurd bij mensen. Daarom wordt aangeraden geen dapson voor te schrijven aan zwangere vrouwen. Vrouwen die borstvoeding geven zijn ook een contra-indicatie voor het gebruik van dapson, aangezien dapson in de moedermelk terug te vinden is. Behandeling is mogelijk mits intensieve opvolging bij patiënten met een G6PD-deficiëntie of bij patiënten die cardiaal, pulmonaal of hematologisch belast zijn wegens het risico op methemoglobinemie en hemolyse en mogelijke decompensatie.

WETGEVING EN TERUGBETALING

Dapson staat geregistreerd als een zogenaamd *orphan drug* bij het European Medicines Agency (EMA) voor bepaalde indicaties.

Deze registratie is voor een actief molecuul te krijgen via een ingewikkelde aanvraagprocedure en kan enkel voor één indicatie tegelijkertijd aangevraagd worden. Uiteraard kan het dus zijn dat eenzelfde actief molecuul na verloop van tijd voor verschillende indicaties als *orphan drug* geregistreerd staat.

Deze applicatie voor *orphan drug* registratie kan enkel gebeuren indien aan bepaalde voorwaarden voldaan wordt. Zo moet het wetenschappelijk aangetoond zijn dat het molecuul een gunstig effect heeft bij een aandoening die levensbedreigend is of op zijn minst met zware complicaties gepaard kan gaan. De prevalentie van de aandoening moet in de Europese Unie kleiner zijn dan of gelijk aan 5/10.000 personen. Wanneer de registratie aanvaard wordt, kan er van voorrechten genoten worden in alle landen van de Europese Unie, zoals subsidies voor marketingactiviteiten.

Momenteel staat dapson in de landen van de Europese Unie geregistreerd als *orphan drug* voor bulleus pemfigoïd, dermatitis herpetiformis, lepra, lineaire IgA-dermatose, bulleuze systemische lupus erythematosus, pneumocystosis en relapsing polychondritis.

PRATKISCHE IMPLICATIES

Er dienen bij het opstarten van een behandeling met dapson enkele aandachtspunten in acht te worden genomen.

	Baseline	Controles tot 3 maanden *	Controles na 3 maanden **
Hemoglobine, leucocyten + differentiatie, thrombocyten, reticulocyten, LDH	X	X (elke controle)	X
Urinesediment	X		
Transaminasen, alkalische fosfatasen, gamma-GT, bilirubine	X	X (maandelijks)	X
Ureum, creatinine	X	X (maandelijks)	X
Glucose-6-phosfaat-dehydrogenase	X		
Methemoglobine		X (elke controle)	X
Na, K	X	X (maandelijks)	X

Tabel 3. Schema van opvolging bij inname van dapson. * Journal of the American Academy of Dermatology en Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: controles op week 2, 4, 6, 8, 10 en 12. ** Maandelijkse controle.

Zo moet er voor het opstarten een grondige anamnese plaatsvinden om cardiovasculaire, hematologische, pulmonale, neurologische en renale comorbiditeit na te gaan. Er moet gevraagd worden naar een eventueel gekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.

Er is in de literatuur consensus over welke bloedwaarden bepaald moeten worden voor het opstarten van de behandeling met dapson en tijdens de opvolging. Er is echter nog discussie over de frequentie van de controles zelf (tabel 3). Bij elke controleraadpleging wordt aangeraden een bloedafname uit te voeren en specifiek te vragen naar het optreden van tekenen van decompensatie.

LITERATUUR

- Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: an overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:420-35.
- Harvath L, Yancey KB, Katz SI. Selective inhibition of human neutrophil chemotaxis to N-formyl-methionyl-leucyl-phenyl alanine by sulfones. *J Immunol* 1986;137:1305-11.
- Kettle AJ, Winterbourn CC. Mechanisms of inhibition of myeloperoxidase by anti-inflammatory drugs. *Biochem Pharmacol* 1991 may 15;41(10):1485-92.
- Thuong-Nguyen V, Kadunce DP, Hendrix JD, et al. Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *J Invest Dermatol* 1993;100:349-55.
- Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992;128:210-3.
- Caproni M, Antiga E. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(6):633-8.
- Egan CA, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis. *Int J Dermatol* 1999;38(11):818-27.
- Grabbe J, Haas J, Möller A, et al. Erythema elevatum diutinum- evidence for disease-dependent leucocyte alterations and response to dapsone. *Br J Dermatol* 2000;143(2):415-20.
- Katz SI, Gallin JI, et al. Erythema elevatum diutinum: skin and systemic manifestations, immunologic studies, and successful treatment with dapsone. *Medicine (Baltimore)* 1977;56(5):443-55.
- Muhlhoff C, Megahed M. Therapy of subcorneal pustulosis (Sneddon-Wilkinson disease) with tacalcitol. *Hautartz* 2009;60(5):369-70.

SAMENVATTING

Dapsone is een geneesmiddel dat honderd jaar geleden ontdekt werd en sindsdien als therapie voor verschillende aandoeningen in de dermatologie gebruikt wordt. In de loop der jaren zijn er echter alternatieve behandelmethoden ontdekt, die geleid hebben tot een evaluatie van de plaats van dapson in het behandelprotocol.

In dit seminariewerk wil ik, gebaseerd op de nodige wetenschappelijke achtergrond, een overzicht geven van de actuele positie van dapson in de behandeling van dermatologische aandoeningen.

TREFWOORDEN

dapsone – dermatologie – update – literatuuroverzicht – 4,4-diaminodiphenylsulfone

SUMMARY

Dapsone as a useful treatment in current Dermatology Dapsone has been used for various skin conditions ever since its discovery in 1908. However, new treatment options have often superseded dapsone, but the drug still remains a first-line treatment for some dermatological indications.

In this publication, we review not only the history and working mechanism of this product, but also the current dermatological indications and its positioning in the pharmaceutical market.

KEYWORDS

dapsone – dermatology – update – review – 4,4-diaminodiphenylsulfone

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

geen

Het spectrum van de angiokeratomen - van Fabry tot Fordyce

J. Frank¹, T. Jansen², G.E. Linthorst³

¹ Afdeling Dermatologie en GROW - School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC), Maastricht

² Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Essen, Deutschland

³ Afdeling Endocrinologie en Metabolisme, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Correspondentieadres:

Prof. dr. Jorge Frank, M.D., Ph.D.

Afdeling Dermatologie

GROW - School for Oncology and Developmental Biology
Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC)

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

Telefoon: 043-3877292

Fax: 043-3877293

E-mail: j.frank@mumc.nl

INLEIDING

Angiokeratomen, ook wel keratoangiomen genaamd, zijn goedaardige vaatumoren die in 1862 voor het eerst door Bazin werden beschreven en in 1889 door Mibelli nader werden gekarakteriseerd als

een nieuw type keratose.^{1,2} In de algemene populatie is de vermoedelijke prevalentie ongeveer 0,16%.²

Klinisch manifesteren angiokeratomen zich als solitaire of multipele roodblauwe tot donkerblauwe keratotische papels en plaques, die kunnen coalesceren.³⁻⁶ De differentiële diagnose omvat onder andere: primair seborroïsche keratose, (verruceus) hemangioom, granuloma pyogenicum, gepigmenteerd basaalcelcarcinoom, papillomateuze melanocytaire naevus, spitznaevus en maligne melanoom. Op basis van de klinische presentatie kunnen ten minste vijf verschillende typen angiokeratomen worden onderscheiden:

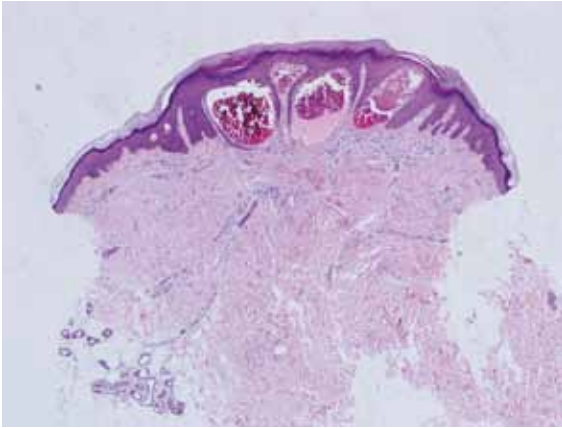
1. solitair angiokeratoom;
2. angiokeratoma circumscriptum;
3. angiokeratoom van Fordyce;
4. angiokeratoom van Mibelli;
5. angiokeratoma corporis diffusum universale (ziekte van Fabry).³

Naast deze vijf hoofdvarianten hebben een aantal auteurs ook de geïsoleerde orale angiokeratomen als een eigen entiteit beschreven (tabel 1).⁷

Histopathologisch bestaan angiokeratomen uit verwijde dunwandige vaten die zich in de subepider-

Angiokeratoomvarianten	Kenmerken	Referenties
Solitair angiokeratoom	Asymptomatische, glanzende, zachte, niet-keratotische papels; later vaste, blauwpaarse tot zwarte keratotische papels	4,5
Angiokeratoma circumscriptum	Unilaterale, deels coalescerende erythemateuze tot purperachtige hyperkeratotische papels, noduli en plaques	
Angiokeratoom van Fordyce	Asymptomatische, blauwrode papels met een doorsnede van 2-5 mm	
Angiokeratoom van Mibelli	Doorgaans bij jonge vrouwen; blauwrode of grijsachtige hyperkeratotische of verrucoïde papels en noduli van 2-8 mm; soms een hemorrhagische korst in het centrum	
Angiokeratoma corporis diffusum universale (ziekte van Fabry)	Doorgaans tijdens de kinderjaren of adolescentie hyperkeratotische papels in de orale mucosa en de huid. Daarnaast: acroparesthesieën; cornea verticillata; anhidrose of hypohidrose; proteïnurie; progressief nierfunctieverlies; cardiale hypertrofie met ritmestoornissen; cerebrale infarcteringen	
Geïsoleerd oraal angiokeratoom	Enkelvoudige/ meervoudige, vaste, erythemateuze, glanzende papels; soms keratotische toppen; bloedingsneiging	

Tabel 1. Klinische indeling van angiokeratomen.



Figuur 1. Histopathologie angiokeratoom.

male lagen van de huid bevinden. In de epidermis kunnen acanthose en hyperkeratose aanwezig zijn (figuur 1). Hoewel de histopathologische kenmerken van de verschillende typen angiokeratomen hetzelfde zijn, is bevestiging door middel van microscopisch onderzoek absoluut noodzakelijk om ze van andere dermatosen te onderscheiden, met name van maligne gepigmenteerde huidtumoren.^{3,4,8} Hieronder geven wij een overzicht van de kliniek, diagnostiek en behandeling van de verschillende varianten van angiokeratomen.

SOLITAIR ANGIOKERATOOM

In 1967 berichtten Imperial en Hellwig voor het eerst over solitaire angiokeratomen.⁸ De frequentie van deze tumoren varieert van 70 tot 83%, en daarmee vormt deze variant het meest voorkomende type angiokeratoom.^{5,6} Met een lichte oververtegenwoordiging bij mannen manifesteren ze zich bij voorkeur van het tiende tot het veertigste levensjaar. Etiopathogenetisch zijn ze hoogstwaarschijnlijk het gevolg van letsel of chronische irritatie van de vaatwand van de venule in de papillaire dermis.³ Voorkeursplaatsen voor de laesies zijn de onderste extremiteiten, waar ze zich aanvankelijk manifesteren als asymptomatische, glanzende, zachte, niet-keratotische papels die in de loop der tijd langzaam groeien. Later veranderen ze doorgaans in vaste, blauwpaarse tot zwarte keratotische papels (figuur 2). In dit stadium ervaart ongeveer 15% van de patiënten milde tot matige pijn. Solitaire angiokeratomen kunnen van de andere typen worden onderscheiden doordat ze later in het leven ontstaan en een solitaire manifestatie hebben.^{4,5}



Figuur 2. Solitair angiokeratoom.

De differentiële diagnose omvat andere vaatlaesies, zoals hemangiomen en granuloma pyogenicum, seborroïsche keratose, dermatofibromen, melanocytaire naevi, spitznaevi, gepigmenteerde basaalcelcarcinomen en maligne melanomen.⁴

ANGIOKERATOMA CIRCUMSCRIPTUM

In 1915 beschreef Fabry voor het eerst deze zeldzame entiteit, het type angiokeratoom dat het minst vaak voorkomt.⁹ De eerste symptomen ontstaan vaak bij de geboorte, kort daarna of tijdens de vroege kinderjaren. Het angiokeratoma circumscriptum komt bij beide geslachten even vaak voor. Klinisch wordt het gekenmerkt door unilaterale, deels coalescerende erythemateuze tot purperachtige hyperkeratotische papels en noduli, die verruceuze plaques kunnen vormen met een lengte van enkele tot verscheidene centimeters (figuur 3). Ze manifesteren zich doorgaans aan de onderste extremiteiten, maar kunnen ook op de romp worden gezien. In uitzonderlijke gevallen zijn zeer extensieve laesies gerapporteerd die wel een kwart van het lichaam bedekten en reuzen-angiokeratomata circumscripta worden genoemd.^{10,11}

De unilaterale en bandachtige ordening die bij de meeste patiënten wordt gezien, ondersteunt het idee dat het angiokeratoma circumscriptum een afspiegeling vormt van mosaïcisme voor een tot dusver onbekend genetisch defect.¹² De differentiaaldiagnose omvat verruceus hemangioom, lymphangioma circumscriptum en naevus flammeus. Histopathologisch toont het angiokeratoma circumscriptum hyperkeratose, papillomatose, irregulaire acanthose en verwijde capillaire ruimtes in de papillaire en reticulair dermis. Soms kunnen vasculaire veranderingen worden waargenomen die zich tot in het subcutane weefsel uitbreiden.^{10,11}



Figuur 3. Angiokeratoma circumscriptum.

ANGIOKERATOOM VAN FORDYCE

In 1896 beschreef Fordyce voor het eerst angiokeratomen op het scrotum van een 60-jarige man.¹³ Het angiokeratoom van Fordyce manifesteert zich meestal in de late volwassenheid of bij ouderen. Als pathogenetische verklaring is een verhoogde bloeddruk in de scrotale venen als gevolg van bijvoorbeeld een varicokèle, inguinale hernia, trauma, tromboflebitis en neoplasmata van de tractus genitalis aangevoerd. Klinisch kunnen asymptomatische, blauwrode papels met een doorsnede van 2-5 mm worden gevonden op het scrotum, de penisschacht, labia majora, dijen of onderbuik (figuur 4). Doorgaans gaan ze gepaard met ernstig spataderlijden of varicokèle.^{14,15}

ANGIOKERATOOM VAN MIBELLI

Het angiokeratoom van Mibelli is een zeldzame, goedaardige aandoening.¹⁶ De ziekte manifesteert zich doorgaans bij jonge vrouwen als blauwrode of grijsachtige hyperkeratotische of verrucoïde papels en noduli van 2-8 mm, die in het centrum een hemorrhagische korst kunnen hebben. Voorkeursplaatsen zijn de dorsale zijde van de vingers en tenen, en de laterale onderste kwadranten van de mammae. Plaatsen waar het angiokeratoom van Mibelli minder vaak voorkomt, zijn de elleboog, knie, schouder en oorlel.^{16,17} Indien zich bij een dergelijk angiokeratoom extensieve trombose ontwikkelt, kunnen de laesies een nodulair maligne melanoom nabootsen.¹⁷

ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM UNIVERSALE

De ziekte van Fabry is een zeldzame, X-gebonden, recessief overervende, lysosomale stapelingsziekte waarover in dit tijdschrift eerder werd gerapporteerd.¹⁸ Het wordt veroorzaakt door een tekort aan α -galactosidase A dat tot accumulatie van globotriaosylceramide (ook wel *ceramide-trihexoside* genaamd) en verwante glycosfingolipiden in lysosomen van verschillende cellen leidt. Dit betreft vooral cellen die betrokken zijn bij de vaatwand (endotheel, maar ook het gladde spierweefsel), naast zweetklieren en zenuwcellen.^{18,19}

De stoornis komt bij alle etnische rassen voor en heeft naar schatting een incidentie van ongeveer 1 op de 35.000-40.000 mannen, hoewel een mildere vorm veel vaker lijkt voor te komen (1:3500). Ondanks het X-gebonden karakter komt de ziekte zowel bij mannen als bij vrouwen voor, al lijken vrouwen in het algemeen een meer variabel fenotype te ontwikkelen dat ook minder snel progressief lijkt.²⁰ Bij aangedane mannelijke patiënten met het klassieke fenotype (dat wil zeggen, het niet-milde fenotype) is er geen tot nauwelijks α -galactosidase-A-activiteit. Hierdoor is dit bij uitstek het geschikte diagnosticum bij mannen bij wie het vermoeden rijst op deze aandoening. Bij vrouwen is gezien het X-gebonden karakter en de daarmee samenhangende (vaak normale) 'rest'-activiteit mutatieanalyse van het α -galactosidase-A-gen aangewezen.^{19,20}

Klinisch manifesteren de angiokeratomen bij de ziekte van Fabry zich doorgaans tijdens de kinderjaren of adolescentie in de orale mucosa en wat de huid betreft op vrijwel elke plaats van het lichaam, zij het dat de predilectieplaats de heupen en billen betreft (figuur 5). Bij mannen (en ook sommige vrouwen) komen de angiokeratomen ook op de genitaliën voor. Buiten de mucosale en cutane verschijnselen kan een groot aantal andere organen zijn aangedaan, waardoor de ziekte van Fabry een multiorgaanaandoening is.²¹

Een van de belangrijkste symptomen van de klassieke vorm van de ziekte van Fabry is pijn in handen en voeten (zogenaamde acroparesthesiën), die vaak ontstaat bij koorts en/of hoge temperaturen. Daarnaast is er een specifieke cornea-afwijking beschreven (zogenoemde cornea verticillata) en rapporteren patiënten verminderd of afwezige zweetsecretie (anhidrose of hypohidrose). Op de volwassen leeftijd ontstaan uiteindelijk de complicaties die leiden tot een verminderde levensverwachting (57 jaar voor mannen; 72 jaar voor vrouwen) en die worden gekenmerkt door proteinurie, progressief nierfunctieverlies, cardiale hypertrofie met ritmestoornissen en multipale cerebrale infarcteringen.²²

Bij patiënten met de waarschijnlijk veel vaker voorkomende, mildere vorm van de ziekte, meestal gekenmerkt door maar één aangedaan orgaan, worden nauwelijks angiokeratomen waargenomen.^{21,22}



Figuur 4. Angiokeratoom van Fordyce.



Figuur 5. Angiokeratoma corporis diffusum universale (ziekte van Fabry).

GEÏSOLEERDE ORALE ANGIOKERATOMEN

Geïsoleerde angiokeratomen van de orale mucosa zijn voor het eerst in 1997 beschreven door Leung en Jordan.²³ In het geheel genomen lijken ze erg zeldzaam te zijn en tot nu toe zijn niet meer dan tien patiënten gerapporteerd.^{7,24} Klassiek ontstaan solitaire angiokeratomen tijdens de vroege kindertijd en bij vrouwen komen ze vaker voor dan bij mannen. Pathogenetisch kunnen deze solitaire tumoren verband houden met een trauma, verhoogde veneuze druk of een vasculaire malformatie.^{23,24} Klinisch manifesteren geïsoleerde orale angiokeratomen zich hoofdzakelijk op de tong, met enkelvoudige of meervoudige, vaste, erythemateuze, glanzende papels die met keratotische toppen kunnen zijn bezaaid en een bloedingsneiging hebben. Ze kunnen worden verward met hemangiomen, lymfhemangiomen, lymfangioma circumscriptum, focale epitheliale hyperplasie of mucosale naevi.^{7,23,24}

BEHANDELING VAN ANGIOKERATOMEN

Angiokeratomen zijn doorgaans asymptomatisch. Bij sommige patiënten kunnen de tumoren echter jeuk, pijn, bloeding en esthetische bezwaren veroorzaken. Bij deze patiënten bestaan de beschikbare therapeutische opties uit cryotherapie, elektrodesicatie, laserablatie en conventionele chirurgische excisie.^{5,6}

Voor de ziekte van Fabry is enzymvervangende behandeling (ERT) beschikbaar, die redelijke therapeutische resultaten heeft laten zien indien de therapie vroegtijdig wordt gestart. Indien er al ernstige linkerventrikelhypertrofie is met fibrose of een nierfunctie < 60 ml/min is de aandoening ook met ERT progressief. Om die reden lijkt het belangrijk om de aandoening tijdig te diagnosticeren, al moet nog steeds worden bewezen dat hiermee het ontwikkelen van linkerventrikelhypertrofie of nierfunctieverlies wordt voorkomen of vertraagd.^{19,25} Enzymtherapie is sinds 2001 in Nederland beschikbaar: agalsidase alfa (Replagal; Shire Pharmaceuticals) en agalsidase bèta (Fabrazyme; Genzyme Corporation). Het is niet goed duidelijk of met deze behandeling de vorming van nieuwe angiokeratomen wordt voorkomen. Wel is het duidelijk dat aanwezige angiokeratomen niet verdwijnen.

BELANGRIJKSTE PUNTEN VOOR DE KLINIEK

Angiokeratomen vormen slechts zelden een medische aandoening die onmiddellijke therapeutische interventie behoeft. De verschillende typen moeten echter klinisch worden onderscheiden en histologische bevestiging is absoluut noodzakelijk om een mogelijke maligniteit uit te sluiten. In dit opzicht is het belangrijk om vast te stellen:

1. of de angiokeratomen zich als solitaire of multipole laesies manifesteren;
2. of ze uitsluitend op de mucosa voorkomen of ook op de huid;

3. of zij gepaard gaan met betrokkenheid van interne organen, wat op een onderliggend erfelijk syndroom kan wijzen.

Met deze aspecten in gedachten kan de patiënt de modernste behandeling en follow-up krijgen. Voor het stellen (of verwerpen) van de diagnose ziekte van Fabry kan men te rade gaan bij de sites www.enzymdiagnostiek.nl en www.dnadiagnostiek.nl.

LITERATUUR

1. Bazin A. *Affections cutanees artificielles (naevus a pernions)*. Paris: Delahaye, 1862.
2. Mibelli V. *Di una nuova forma di cheratosi "angiokeratoma" [in Italiaans]*. *G Ital Dermatol Venereol* 1889;085:301.
3. Naranjo Sintes R, Pereda Hernández J, Delgado Florencio V, Linares Solano J. *Angioqueratoma. A propósito de 93 observaciones. [in Spaans]*. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1988;6:55-61.
4. Zaballos P, Daufi C, Puig S, Argenziano G, Moreno-Ramírez D, Cabo H, et al. *Dermoscopy of solitary angiokeratomas: a morphological study*. *Arch Dermatol* 2007;143:318-25.
5. Schiller PI, Itin PH. *Angiokeratomas: an update*. *Dermatology* 1996;193:275-82.
6. Jansen T, Bechara FG, Altmeyer P. *Angiokeratomas: symptoms, diagnostics and therapy*. Danderyd, Zweden: TKT Europe, 2004.
7. Ranjan N, Mahajan VK. *Oral angiokeratomas: proposed clinical classification*. *Int J Dermatol* 2009;48:778-81.
8. Imperial R, Helwig EB. *Angiokeratoma. A clinicopathological study*. *Arch Dermatol* 1967;95:166-75.
9. Fabry J. *Über einen Fall von angiokeratoma circumscriptum am linken Oberschenkel*. *Dermatol Zeitschr* 1915;22:1-4.
10. Mittal R, Aggarwal A, Srivastava G. *Angiokeratoma circumscriptum: a case report and review of the literature*. *Int J Dermatol* 2005;44:1031-4.
11. Ozdemir R, Karaaslan O, Tiftikcioglu YO, Kocer U. *Angiokeratoma circumscriptum*. *Dermatol Surg* 2004;30:1364-6.
12. Bechara FG, Happle R, Altmeyer P, Grabbe S, Jansen T. *Angiokeratoma circumscriptum arranged in a systematized band-like pattern suggesting mosaicism*. *J Dermatol* 2006;33:489-91.
13. Fordyce JA. *Angiokeratoma of the scrotum*. *J Cut Genito Urinary Dis* 1896;14:81-7.
14. Agger P, Osmundsen PE. *Angiokeratoma of the scrotum (Fordyce)*. *A case report on response to surgical treatment of varicocele*. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1970;50:221-4.
15. Bechara FG, Huesmann M, Stücker M, Altmeyer P, Jansen T. *An exceptional localization of angiokeratoma of Fordyce on the glans penis*. *Dermatology* 2002;205:187-8.
16. Smith RBW, Prior IAM, Park RG. *Angiokeratoma of Mibelli: a family with nodular lesions of the leg*. *Aus J Dermatol* 1968;9:329.
17. Sahin MT, Türel-Ermertcan A, Oztürkcan S, Türkdogan P. *Thrombosed solitary angiokeratoma of Mibelli simulating malignant melanoma: the impor-*

- tance of dermoscopy in differential diagnosis. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:102-4.
18. Linthorst GE, Hollak CEM, Heymans HSA, Aerts JMFG. *De ziekte van Fabry: etiologie, kliniek en behandeling. Ned Tijdsch Dermatol Venereol* 2001;11:209-10.
 19. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. *Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med* 2003;138:338-46.
 20. Germain DP. *Fabry disease. Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
 21. Möhrenschrager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. *Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. Am J Clin Dermatol* 2003;4:189-96.
 22. Vedder AC, Linthorst GE, Breemen MJ van, Groener JE, Bemelman FJ, Strijland A, et al. *The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. J Inherit Metab Dis* 2007;30:68-78.
 23. Leung CS, Jordan RC. *Solitary angiokeratoma of the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:51-3.
 24. Fernández-Aceñero MJ, Rey Biel J, Renedo G. *Solitary angiokeratoma of the tongue in adults. Rom J Morphol Embryol* 2010;51:771-3.
 25. Rozenfeld P, Neumann PM. *Treatment of fabry disease: current and emerging strategies. Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:916-22.

SAMENVATTING

Angiokeratomen zijn goedaardige vaat tumoren, die zich presenteren als solitaire of multiple rode tot rozerode papels met een vaak verruceus oppervlak. Op dit moment worden ten minste vijf verschillende klinische varianten onderscheiden: het solitair angiokeratoom, angiokeratoma circumscriptum, het angiokeratoom van Fordyce; het angiokeratoom van Mibelli; en angiokeratoma corporis diffusum universale (ziekte van Fabry). De ziekte van Fabry is wat dat betreft bijzonder, omdat de angiokeratomen het eerste klinische teken kunnen zijn van deze genetische aandoening waarbij ook diverse andere orgaansystemen zijn betrokken. Hierover werd al eerder in dit tijdschrift bericht. Naast deze vijf hoofdtypen angiokeratomen onderscheiden een aantal auteurs nog een zesde variant, het geïsoleerde orale angiokeratoom. Omdat de verschillende typen angiokeratomen histologisch dezelfde kenmerken hebben, wordt de diagnose primair op klinische gronden gesteld. Hoewel angiokeratomen doorgaans asymptomatisch zijn, kunnen ze jeuk, pijn, bloedingen en esthetische bezwaren veroorzaken. Behandelingsmogelijkheden zijn in deze gevallen cryotherapie, elektrodesiccatie, laserablatie en conventionele chirurgische excisie. Wij geven hier een overzicht van de uiteenlopende klinische manifestaties, diagnostiek en behandelingen van angiokeratomen.

TREFWOORDEN

angiokeratoom – angiokeratoma circumscriptum – angiokeratoma corporis diffusum universale – angiokeratoom van Fordyce – angiokeratoom van Mibelli – solitair papulair angiokeratoom

SUMMARY

Angiokeratomas are benign vascular tumors, which present as solitary or multiple red to pink-reddish papules with an often verrucous surface. Currently, at least five different clinical variants can be distinguished: solitary angiokeratoma, angiokeratoma circumscriptum, angiokeratoma of Fordyce, angiokeratoma of Mibelli and angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry’s disease). In Fabry’s disease, it is important to keep in mind that angiokerato-

mas may be the initial clinical sign suggestive of a genetic disorder involving various organ systems, as already reported in a previous issue of this journal. In addition to the five main types of angiokeratomas, some authors also distinguish a sixth variant, isolated oral angiokeratoma. Histologically, the different types of angiokeratoma share similar features. Therefore, the diagnosis is primarily made on clinical grounds. Although usually asymptomatic, angiokeratomas may cause pruritus, pain, bleeding and aesthetic discomfort. In these cases, treatment options include cryotherapy, electrodesiccation, laser ablation and conventional surgical excision. Here, we provide an overview of the different clinical manifestation, diagnostics and therapy of angiokeratomas.

KEYWORDS

angiokeratoma – angiokeratoma circumscriptum – angiokeratoma corporis diffusum universale – angiokeratoma of Fordyce – angiokeratoma of Mibelli – solitary papular angiokeratoma

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Jorge Frank heeft voor zijn deelname aan klinische trials subsidie ontvangen van Jerini AG en honoraria en onkostenvergoedingen voor voordrachten van Genzyme Germany alsmede *unrestricted scientific grants* voor voordrachten en schriftelijke bijdragen van Shire Pharmaceuticals. Deze bedrijven hebben echter geen invloed gehad op de inhoud, de opzet en het op schrift stellen van dit manuscript. Gabor Linthorst heeft deelgenomen aan klinische studies met producten van Genzyme Corporation, Shire HGT, Actelion en Amicus Therapeutics, bedrijven die geneesmiddelen ontwikkelen voor de ziekte van Fabry. Daarnaast heeft hij reiskostenvergoedingen en kleine honoraria ontvangen voor voordrachten over het onderzoek en de behandeling van lysosomale stapelingsziekten van voornoemde bedrijven. Al deze honoraria zijn gedoneerd aan de Gaucher Stichting, die wetenschappelijk onderzoek naar lysosomale stapelingsziekten ondersteunt.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Vulvaire lymphangioma circumscriptum of condylomata acuminata?

E.E.A. Brenninkmeijer¹, C.M. Legierse¹, E.J.M. van Leent²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Huidziekten, AMC, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, AMC, Amsterdam, tevens soa-polikliniek, GGD Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. E.E.A. Brenninkmeijer
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Huidziekten
Postbus 22700
1100 DE Amsterdam
E-mail: e.e.brenninkmeijer@amc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Inleiding

Lymphangioma circumscriptum (LC) is een dilatatie van de lymfevaten, met name diep dermaal en subcutaan.¹ Lymfangiomen van de vulva zijn zeer zeldzaam, slechts enkele casereports zijn beschreven in de literatuur. Vulvaire LC kan congenitaal of verworven zijn. Verworven (secundaire) lymfangiomen zijn beschreven na radiotherapie voor cervicale carcinomen en verschijnen jaren na bestraling op de vulva. Ook lokale chirurgie, scrofuloderma en de ziekte van Crohn kunnen de lymfatische flow aantasten en leiden tot het ontwikkelen van vulvaire LC.¹ Klinisch is LC van de vulva moeilijk te onderscheiden van condylomata acuminata. In dat kader schetsen wij de onderhavige casus.

Anamnese

Het betreft een 21-jarige vrouw van Surinaamse afkomst, die in 2002 voor het eerst werd gezien op de poli kinderenterologie, met sinds drie jaar bestaande periaanaal groeiende huidafwijkingen. Ze had hierbij veel last van jeuk, pijn bij defecatie en bloedverlies per anum. Bij lichamelijk onderzoek werden twee grote perianale condylomateuze afwijkingen gezien en een rectale poliep. Er werd gedacht aan condylomata acuminata, die echter na resectie pathologisch niet konden worden aangetoond. Ook waren er geen aanwijzingen voor de ziekte van Crohn. Histologisch werd een beeld gezien van een zeer uitgebreide vreemdlichaamsreactie rond dubbelbrekend materiaal. Dit leverde geen classificeerbare diagnose op. Bij controle na resectie werd een rustige perianale huid waargenomen met nog steeds afwijkingen van een gezwollen huid in het perineumgebied, geduid als ontstoken marisken.

In 2006 werd patiënte geëvalueerd door de maag-, darm- en leverarts door middel van coloscopie waarbij verspreid in het colon aften werden gezien en in het distale rectum een circulaire ontsteking met stenose. Er werd pathologisch onderzoek verricht



Figuur 1. Vulvaire papillomateuze huidafwijkingen bij patiënte uit casus.

dat een chronisch actieve onsteking liet zien met plaatselijk granulomen, goed passend bij de ziekte van Crohn. Patiënte werd hierna behandeld met periodieke infliximabinfusen en azathioprine. In 2008 werd patiënte gezien op de SEH met een abces van het labium waarschijnlijk berustend op fisteling bij bekende ziekte van Crohn. En weer een jaar later bezocht patiënte het spreekuur seksueel overdraagbare aandoeningen van de afdeling huidziekten wegens wratjes periaanaal en perivaginaal.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werden perivaginaal en periaanaal forse papillomateuze plaques gezien van enkele centimeters in grootte, deels confluerend (figuur 1). Intravaginaal werden geen afwijkingen gezien en het intra-anaal gebied was door de aanwezigheid van een seton drain niet te beoordelen.

Aanvullend onderzoek en beloop

Aanvullende soascreening via de polikliniek huidziekten liet geen bijzonderheden zien. Onder de klinische waarschijnlijkheidsdiagnose condylomata acuminata werd patiënte meerdere malen behandeld met podofyllotoxineoplossing afgewisseld met cryotherapie. Echter, na enkele maanden bleek er geen verbetering op te treden van de condylomateuze afwijkingen. Gezien de therapieresistentie en het uitgebreide klinisch beeld werd histopathologisch onderzoek verricht door middel van biopsie. Uit dit histopathologisch onderzoek werd duidelijk dat er geen sprake was van condylomata acuminata, maar werd een beeld gezien passend bij lymphangioma circumscriptum bij de ziekte van Crohn.

Differentiële diagnose lymphangioma circumscriptum

- Condylomata acuminata
- Lymphogranuloma venereum
- Cutane ziekte van Crohn
- Mollusca contagiosa
- Angiomyofibroblastoma
- Angiomyxoma
- Tuberculosis verrucosa cutis
- Filariasis

LYMPHANGIOMA CIRCUMSCRIPTUM

Lymphangioma circumscriptum (LC) is een benigne laesie van lymfatische origine, met name in de dermis en het subcutane vetweefsel, die zich zelden uitbreidt tot het onderliggende spierweefsel.² Verworven lymfangiomen kunnen gelokaliseerd zijn op de vulva, in tegenstelling tot congenitale lymfangiomen, die met name gelokaliseerd zijn op de proximale extremiteten, axillae, romp, nates en mondholte.³

LC's van de vulva zijn vaak geassocieerd met chirurgische ingrepen, radiotherapie, infectie (onder andere erysipelas/cellulitis, tuberculose), congenitale dysplastische angiopathie, congenitaal lymfoedeem, maar ook met de ziekte van Crohn.⁴ Bij patiënten met (vulvaire) ziekte van Crohn en de daarbij recidiverende infecties kan LC zich ontwikkelen, waarbij er sprake

is van lokale lymfatische destructie, lymfoedeem en lymfangiectasieën.

Patiënten presenteren zich met papels, vesikels of 'wrat'achtige huidafwijkingen op de vulva die gepaard kunnen gaan met jeuk. Voor de differentiële diagnose kan op basis van het klinisch beeld worden gedacht aan condylomata acuminata, cutane ziekte van Crohn, mollusca contagiosa, angiomyofibroblastoom, angiomyxoom², tuberculosis verrucosa cutis, lymphogranuloma venereum en filariasis.⁵

Diagnose van LC kan naast het klinisch beeld histopathologisch worden bevestigd door middel van biopsie van de aangedane huid.

De behandeling van LC is gericht op een goed cosmetisch resultaat en op het voorkomen en behandelen van secundaire infecties. Tot op heden is de voorkeursbehandeling chirurgische excisie.² De prognose is zeer gunstig indien er chirurgische excisie plaatsvindt van zowel de superficiële als dieper gelegen delen van de LC.³ Desondanks blijft er een grote kans op recidief bestaan. Een andere behandelingsoptie is behandeling met de CO₂-laser;^{3,6} deze lasertherapie geeft echter een risico op keloïdvorming. Andere therapeutische opties beschreven in de literatuur zijn: sclerotherapie, cryotherapie en elektrocoagulatie.^{2,3} Ondanks deze behandelingsmogelijkheden blijft er een grote kans op recidief bestaan. Daarnaast is het van belang de oorzaak van een secundaire LC te achterhalen alvorens er behandeling wordt gestart. Zeker in het kader van onze casus waarbij er sprake is van de ziekte van Crohn moet voorzichtigheid in acht worden genomen. Het risico van secundaire complicaties en de recidiefkans zijn redenen om terughoudend te zijn met invasieve ingrepen.

BESPREKING CASUS

De combinatie van vulvaire ziekte van Crohn met recidiverende cellulitis resulteerde in lokale lymfatische destructie, lymfoedeem en lymfangiectasieën met het beeld van LC als gevolg. Door deze casus werd duidelijk dat LC moeilijk te onderscheiden kan zijn van genitale wratten. Daarnaast is deze casus complex gezien de associatie tussen de ziekte van Crohn en het ontwikkelen van een lymphangioma circumscriptum, hetgeen essentieel is voor het beloop en behandeling. De behandelingsopties partiële labiatectomie of CO₂-lasertherapie geven een risico op het induceren van een pyoderma gangrenosum in het kader van de ziekte van Crohn.⁷ Gezien de mogelijke risico's en complicaties wordt er een terughoudend beleid geadviseerd. De patiënte wordt tot op heden vervolgd en geëvalueerd door de internist en gynaecoloog.

LITERATUUR

1. Papalas JA, Robboy SJ, Burchette JL, et al. Acquired vulvar lymphangioma circumscriptum: a comparison of 12 cases with Crohn's associated lesions or radiation therapy induced tumors. *J Cutan Pathol* 2010;37:958-65.
2. Turan V, Ergenoglu M, Yeniel Ö, Ulukus M. Vulvar

- lymphangioma circumscriptum. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107:256-7.
- Basak S, De A, Bag T. Surgery as the treatment of choice in vulvar lymphangioma circumscriptum: case report and review of other management options. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;52:225-9.
 - Mu XC, Tran TA, Dupree M, Carlson JA. Acquired vulvar lymphangioma mimicking genital warts. A case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 1999;26:150-4.
 - Murugan S, Srinivasan G, Kaleelullah MCA, Rajkumar L. A case report of lymphangioma circumscriptum of the vulva. *Genitourin Med* 1992;68:331.
 - Dap RF, Meijden WI van der. Vulvaire lymfangiectasieën bij de ziekte van Crohn. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1692-5.
 - Ferrandiz-Pulido C, Bartralot R, Fuente MJ, Heras C, Bassas P, Aparicio G, et al. Postoperative pyoderma gangrenosum: diagnostic value of 16s ribosomal RNA sequencing and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:598-602.

SAMENVATTING

Lymphangioma circumscriptum (LC) is een benigne laesie van lymfatische origine, met name in de dermis en het subcutane vetweefsel, die zelden uitbreidt tot het onderliggende spierweefsel en bestaat uit papillomateuze huidafwijkingen op de vulva die gepaard gaan met jeuk. De aandoening is moeilijk te onderscheiden van condylomata acuminata, en is vaak geassocieerd met andere chirurgische ingrepen, radiotherapie, infectie en de ziekte van Crohn. De behandeling van LC is gericht op goed cosmetisch resultaat en het voorkomen en behandelen van recidieven en infecties.

TREFWOORDEN

lymfangioom – vulva – ziekte van Crohn

SUMMARY

Lymphangioma circumscriptum (LC) is a benign lesion of lymphatic origin, mainly situated in the dermal skin and subcutaneous fat, very rarely in underlying muscle. It exists of itching papillomatous skin lesions which can occur on the vulva. Diagnostically LC is difficult to distinguish from condylomata acuminata, and it can often be associated with surgery, radiotherapy, infections and Crohn's disease. Aim of treatment of LC is a good cosmetic outcome and prevention of recurrence and infection.

KEYWORDS

lymphangioma – vulva – Crohn's disease

Lineaire atrofodermie van Moulin

M. de Bruijn¹, M.I. Koedam², D.P. Hayes³, J. Toonstra⁴

¹ Arts, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort,

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, UMC Utrecht,

Correspondentieadres:

Marieke de Bruijn

E-mail: mariekedebuijn1@hotmail.com

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 47-jarige man bezocht in 2009 het spreekuur met lineair verlopende gehyperpigmenteerde laesies op de linkerkant van de romp en het linkerbeen.

De eerste afwijking presenteerde zich rond het 18e levensjaar en bestond uit een gehyperpigmenteerde, jeukend plekje enkele centimeters onder de linkerte-

pel, dat zich in vijf jaar uitbreidde tot een 4 bij 6 cm grote laesie. Deze laesie bleef onveranderd gedurende vijf jaar, waarna het beeld zich in 10-15 jaar uitbreidde met een laesie in de linker knieholte, zich verspreidend over het gehele been en meerdere laesies op zowel de voorzijde als de achterzijde van de romp. De laatste vijf jaar zijn de huidafwijkingen stabiel. De patiënt had geen relevante ziekten in de voorgeschiedenis en de familieanamnese vermeldde geen pigmentstoornissen of andere huidaandoeningen.

Dermatologisch onderzoek

Op de romp werden zeven gehyperpigmenteerde, atrofische en licht ingezonken, matig scherp omschreven, bandvormige laesies gezien, wisselend van grootte, van 2 bij 4 cm tot 3 bij 20 cm (figuur 1 en figuur 2). Op het linkerbeen werd eenzelfde laesie gezien met een maximale diameter van 4 cm, de gehele lengte van het been betreffend en verlopend over de binnenzijde/achterzijde van het been. De laesies waren gerangschikt volgens de lijnen van



Figuur 1. Gehyperpigmenteerde atrofische laesies op de rug die de mediaanlijn niet overschrijden.

Blaschko en bijna volledig unilateraal (links) op één kleine laesie rechts op de rug na. Nergens overschreden de laesies de mediaanlijn. Haargroei was afwezig in de laesies op de romp en er waren geen tekenen van inflammatie of sclerose.

Histologisch onderzoek

Er werden twee bipten genomen: één van de aangedane huid op de rugzijde en één van de gezonde huid enkele centimeters daarboven, welke met elkaar werden vergeleken. Het histologisch beeld toonde een geringe toename van basaal pigment, geringe vasodilatatie met daaromheen een chronisch ontstekingsinfiltraat en enige homogenisatie van het collageen. Daarnaast was er een toename van fragmentatie van de elastinevezels (figuur 3), een toename van plasmacellen en waren de gladde spierbundels meer uitgesproken.

Diagnose

Lineaire atrofodermie van Moulin (LAM)

Beleid en beloop

De huidafwijkingen zijn op dit moment stabiel. De patiënt heeft op eigen initiatief lasertherapie ondergaan voor de storende hyperpigmentatie. Het resultaat van deze behandeling was teleurstellend. Er is op dit moment geen therapie beschikbaar voor LAM.

BESPREKING

Lineaire atrofodermie van Moulin is een zeldzaam ziektebeeld dat voor het eerst werd beschreven door Moulin et al. in 1992.¹ Moulin had vijf gevallen vermeld, waarbij tijdens de kinderleeftijd of adolescentie gehyperpigmenteerde atrofische laesies ontstonden, verlopend volgens de lijnen van Blaschko met een unilaterale distributie. Histopathologie toonde hyperpigmentatie van de epidermis en een onveranderde dermis.

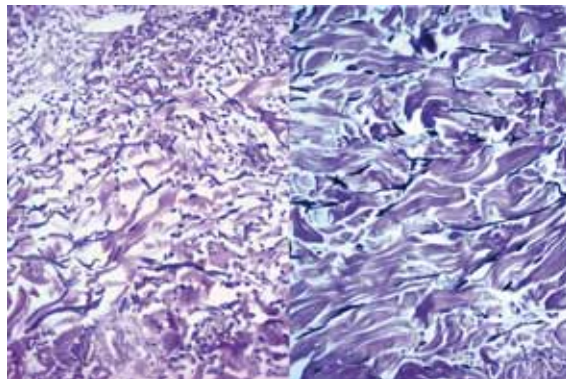
De casus gepubliceerd als LAM sinds de originele beschrijving van Moulin vertonen verscheidene klinische en histologische verschillen met de eerste vijf originele casus. Klinisch wordt onder andere een bilateraal verloop beschreven, het ontstaan na de adolescentie, hypopigmentatie en erythemateuze maculae



Figuur 2. Gehyperpigmenteerde atrofische laesies in de linkerflank.

met teleangiëctasieën. Histologisch wordt inflammatie beschreven, verdikt collageen met sclerose, psoriasiforme veranderingen, acanthose, epidermale atrofie en dermaal oedeem. Utikal et al.² beschrijven bijvoorbeeld twee casus van LAM met erytheem en teleangiëctasieën in de laesies, een bilateraal verloop en wat betreft histologie de afwezigheid van epidermale hyperpigmentatie en de aanwezigheid van dermaal oedeem. Zij suggereren dat dit een variant is van LAM. Het is goed mogelijk dat LAM een meer divers ziektebeeld is met histologische afwijkingen die niet door Moulin beschreven zijn, zoals het veel geziene perivasculaire infiltraat. Een aantal casussen, zoals die van Utikal et al. verschillen echter zodanig van de originele beschrijving, dat deze meer lijken op een inflammatoire dermatose in het verloop van de blaschkolijnen of op atrofodermie van Pasini en Pierini of morfea. Mogelijk is er een variant van LAM met een inflammatoir voorstadium. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het voorkomen van inflammatie bij meerdere casus.^{3,5} Het is uiteindelijk dus ook de vraag of LAM een entiteit is of deel uitmaakt van een breder spectrum aan ziektebeelden.

Onze casus voldoet aan alle klinische kenmerken van LAM behalve dat de afwijkingen niet geheel unilateraal zijn. Histologisch gezien zijn er overeenkomsten en verschillen. Er is zoals verwacht sprake van een lichte epidermale hyperpigmenta-



Figuur 3. Vergelijkend huidbiopt van rechts, niet aangedane huid en links aangedane huid met gefragmenteerde elastinevezels. De kleuring was een lawson-elastinekleuring en de vergroting was 200 x.

	Morfea (gelokaliseerde sclerodermie)	Atrofodermie van Pasini en Pierini	Goltzsyndroom (focale dermale hypoplasie)	Lineaire atrofodermie van Moulin
Leeftijd van ontstaan	Kinderleeftijd (met name lineair) maar ook adolescentie of latere leeftijd.	Meestal tussen het tiende en dertigste levensjaar.	Aanwezig bij geboorte.	Kinderleeftijd of adolescentie.
Geslachtsratio (V:M)	3:1	2:1	Bijna altijd vrouwen.	1:1
Huidafwijkingen	Het subtype lineaire morfea komt het meest overeen met LAM. Discrete, geïnduceerde lineaire banden, meestal ivoorkleurig of wit, die later atrofisch of sclerotisch worden. Zeer zelden beschreven in het verloop van de lijnen van Blaschko.	Eén of meer scherp omschreven, grijs tot bruin gekleurde, ronde of ovale laesies met irregulaire en <i>cliff-drop</i> -randen. Er is depressie van de aangedane huid, geen voorafgaande inflammatie en de laesies verlopen niet volgens de lijnen van Blaschko.	Scherp begrensde atrofische en verzonken laesies, erythemateus, met teleangiëctasieën en pigmentverschuivingen. Verloop volgens de lijnen van Blaschko. Soms hernatie van vet ter plaatse van de laesies, lijkend op anetodermie. Tevens skeletale, dentale, oculaire, gastro-intestinale, cardiovasculaire, urologische en neurologische defecten.	Gehyperpigmenteerde, atrofische laesies in het verloop van de lijnen van Blaschko.
Distributie	Meestal de onderste extremiteiten maar ook de bovenste extremiteiten, het hoofd en de voorzijde van de romp. Unilateraal.	Romp en extremiteiten, meestal bilateraal en symmetrisch.	Meest prominent op de benen, armen en wangen maar kan op elk lichaamsdeel voorkomen.	Romp en extremiteiten, unilateraal.
Beloop	Wisselend. Afwijkingen zijn meestal jaren aanwezig waarin langzame verbetering optreedt.	De eerste 10-20 jaar is de ziekte progressief en de laesies kunnen zich van enkele centimeters uitbreiden tot grote confluerende plaques. Daarna blijven de laesies onveranderd.	Stabiel. Er is enkel een toename van papillomen rond lippen, anus en genitaliën.	Stabiel.

Tabel 1. Differentiële diagnose van lineaire atrofodermie van Moulin.

tie. Daarnaast is er ook sprake van een perivascularair infiltraat en gezwollen collageen, dat vaker is beschreven bij LAM. Bevindingen die niet eerder zijn beschreven, zijn de toename van gefragmenteerde elastinevezels, de toename van plasmacellen en de meer uitgesproken gladde spierbundels. Mogelijk zijn deze veranderingen niet eerder beschreven omdat er in andere casus geen vergelijking is gemaakt met gezonde huid. De afwezigheid van atrofie in het biopt is in overeenstemming met eerdere beschrijvingen en mogelijk is een reductie van het subcutane vetweefsel verantwoordelijk voor de klinisch opvallende atrofie.

De etiologie van lineaire atrofodermie van Moulin is niet bekend. Er wordt gedacht dat dermatosen die volgens de lijnen van Blaschko verlopen, een vorm van mosaïcisme zijn dat wordt veroorzaakt door een somatische mutatie in de vroege embryogenese.⁶ Er

lijkt sprake te zijn van een autosomaal letaal gen dat overleeft door mosaïcisme. De argumenten hiervoor zijn:

- Het ziektebeeld treedt altijd sporadisch op.
- De huidafwijkingen verlopen in een asymmetrisch en verstrooid patroon volgens de lijnen van Blaschko.
- De mate van afwijkingen is variabel.
- Er is nooit sprake van een diffuse aantasting van het gehele lichaam.
- Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan door het onderliggende gen.⁷

Er zou hypothetisch een laminine-A-defectieve cellijn kunnen ontstaan door een postzygotische mutatie, welke zich volgens de lijnen van Blaschko manifesteert.⁷

De differentiële diagnose bestaat voor een groot

deel uit dermatosen die eveneens volgens de lijnen van Blaschko verlopen (onder andere het goltzsyndroom) en een tweetal aandoeningen die anders verlopen (morfea en atrofodermie van Pasini en Pierini) (tabel 1). Het goltzsyndroom kan het best onderscheiden worden van LAM door de aanwezigheid van afwijkingen aan andere organen en enkele specifieke huidafwijkingen zoals papillomata en anetodermieachtige vetherniaties. Bij morfea is er sprake van sclerose en atrofodermie van Pierini en Pasini verloopt nooit volgens de lijnen van Blaschko. Er is geen effectieve behandeling beschikbaar voor LAM. Penicilline en topicale steroïden zijn verscheidene malen geprobeerd, maar toonden geen effect. Een hoge dosis vitamine E met topicaal clobetasolpropionaat zou een lichte verbetering hebben gegeven in één casus.⁸

LITERATUUR

1. Moulin G, Hill MP, Guillaud V, Barrut D, Chevallier J, Thomas L. *Bandes pigmentées atrophiques acquises suivant les lignes de Blaschko*. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119:729-36.
2. Utikal J, Keil D, Klemke CD, Bayerl C, Goerdts S. *Predominant teleangiectatic erythema in linear atrophoderma of Moulin: novel variant or separate entity?* *Dermatology* 2003;207:310-5.
3. Hauser C, Skaria A, Harms M, Saurat JH. *Morphea following Blaschko's lines*. *Br J Dermatol* 1996;134:594-5.
4. Martin L, Georgescu C, Nizard S, Happle R, Esteve E. *Atrophodermie unilaterale suivant les lignes de Blaschko. Morphee blaschko-lineaire ou atrophodermie lineaire de Moulin?* *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:431-2.
5. Browne C, Fisher BK. *Atrophoderma of Moulin with preceding inflammation*. *Int J Dermatol* 2000;39:850-2.
6. Happle R. *Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin*. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:899-906.
7. Danarti R, Bittar M, Happle R, Konig A. *Linear atrophoderma of Moulin: postulation of mosaicism for a predisposing gene*. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:492-8.
8. Zampetti A, Antuzzi, Caldarola G, Celleno L, Amerio P, Feliciani C. *Linear atrophoderma of Moulin*. *Eur J Dermatol* 2008;18:79-80.

SAMENVATTING

Wij beschrijven een casus van een 47-jarige man die op het spreekuur kwam met lineair verlopende, atrofische gehyperpigmenteerde laesies volgens de lijnen van Blaschko op de linkerzijde van de romp en het linkerbeen. Het histologisch beeld toonde geringe hyperpigmentatie, enig perivasculair infiltraat, homogenisatie van de collageenbundels en toegenomen fragmentatie van elastinevezels. Op grond van het klinisch beeld en de histopathologie werd de diagnose lineaire atrofodermie van Moulin gesteld. Tot op heden zijn er in de literatuur 27 casus beschreven.

TREFWOORDEN

lineaire atrofodermie van Moulin – lijnen van Blaschko

SUMMARY

We present a case of a 47-year old man who was seen by a dermatologist with linear, atrophic, hyperpigmented lesions, following Blaschko's lines, on the left side of his trunk and his left leg. Results of a skin biopsy demonstrated slight hyperpigmentation, some perivascular infiltration, homogenisation of collagen bundles and enhanced fragmentation of elastin. Based on clinical characteristics and histopathology, the diagnosis of linear atrophoderma of Moulin was made. To this date, 27 cases have been described in literature.

KEYWORDS

linear atrophoderma of Moulin – Blaschko's lines

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 13

Man, 63 jaar, met een sinds enkele jaren bestaande groter wordende laesie op de scalp. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. Bij dermatoscopie wordt een globulair patroon gezien zoals beschreven in de patroonanalyse
 - a. juist
 - b. onjuist
2. Er worden esdoornbladachtige structuren (ash leaves) gezien
 - a. juist
 - b. onjuist
3. Er is sprake van een patroon van gyri en sulci
 - 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. Er is een indicatie voor een biopt uit de meest donkere partij (zie zwarte pijl)
 - a. juist
 - b. onjuist
5. De meest waarschijnlijke diagnose is:
 - a. naevus naevocellularis
 - b. dysplastische naevus
 - c. blue naevus
 - d. Spitz-/Reednaevus
 - e. lentigo solaris of lentigo benigna
 - f. melanoom
 - g. verruca seborrhoica
 - h. basaalcelcarcinoom
 - i. haemangioom



CASUS 14



Vrouw, 60 jaar, met sinds enkele maanden groter wordende 'harde bultjes' op het behaarde hoofd. Binnen de familie komen geen melanomen voor.

1. De haargroei uit de laesie is hier zeer waarschijnlijk een benigne kenmerk
 - a. juist
 - b. onjuist
2. Er worden geen melanocyttaire kenmerken gezien
 - a. juist
 - b. onjuist
3. De blauwe structuren (zie witte pijl) corresponderen met vaatconvoluten
 - a. juist
 - b. onjuist

4. Er is een indicatie voor follow-up binnen 3 maanden
 - a. juist
 - b. onjuist
5. De meest waarschijnlijke diagnose is:
 - a. naevus naevocellularis
 - b. dysplastische naevus
 - c. blue naevus
 - d. Spitz- /Reednaevus
 - e. lentigo solaris of lentigo benigna
 - f. melanoom
 - g. verruca seborrhoica
 - h. basaalcelcarcinoom
 - i. haemangioom

De antwoorden vindt u op pagina 411.

DERMATOCHIRURGIE

Dermatochirurgie: Hoe sluit ik dit defect? Deel VII: Dorsal nasal-plastiek

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

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

² Dermatoloog, Mohs klinieken, Dordrecht

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

Correspondentieadres:

Dr. J.V. Smit

Ziekenhuis Rijnstate

Poli Dermatologie

Pres. Kennedylaan 100

6883 AZ Velp

E-mail: jvsmit@rijnstate.nl



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

een bepaalde sluitingstechniek, niet het etaleren of aanmoedigen van buitenissige plastieken.

Bij een 65-jarige patiënt was er sprake van een nodulair basaalcelcarcinoom links op de neus met een diameter van 1,4 cm (figuur 1). Na excisie in toto met 3 mm marge bestond een huiddefect van 2,0 cm in diameter dat gesloten moest worden. De lokalisatie op de neus en de grootte van het defect maakten dat primair sluiten geen reële optie was.



Figuur 1. Een nodulair basaalcelcarcinoom links op de neus.

Op deze locatie zou een romboïdplastiek of transpositieplastiek een optie kunnen zijn geweest, maar deze leent zich op de neus uitsluitend voor kleinere defecten tot circa 1,0 cm. Voor een bilobedplastiek, zoals beschreven in deel IV van deze rubriek, gold hetzelfde, ook al zou je hier defecten tot zo'n 1,5 cm mee kunnen sluiten. Op de aanliggende wang was natuurlijk genoeg speling en met deze huid hadden we eenvoudig het defect kunnen sluiten, maar dan begaven we ons in een andere cosmetische unit, waarbij naderhand de overgang neus-wang cosmetisch waarschijnlijk niet fraai zou worden. Een vrij huidtransplantaat was natuurlijk ook een optie, maar dat geeft doorgaans kleurverschil. Ook is de huid van de neus talg- en poriënrijk in tegenstelling tot een vrij huidtransplantaat van elders, hetgeen zichtbaar zou blijven. Een groot defect op de neus kon natuurlijk ook gesloten worden met een paramediane voorhoofdsplastiek, waarbij huid van het voorhoofd geroteerd wordt naar de neus. Dat zou echter een groot litteken frontaal beteke-



Figuur 2. Na radicale excisie; de dorsal nasal-plastiek geprojecteerd op de neus.



Figuur 3. De vrij geprepareerde huidflap.



Figuur 4. Verwijdering van overtollige huid; maatwerk.



Figuur 5. De 'finishing touch': een burrowplasticje ter voorkoming van een 'dogear'.

nen, hetgeen cosmetisch veelal minder fraai wordt. Daarnaast speelden te verwachten postoperatieve sensibiliteitsstoornissen en de complexiteit van deze ingreep mee, omdat hierbij tevens de arteria supratrochlearis met behulp van doppler of duplex opgezocht en vervolgens geroteerd zou moeten worden. Uiteindelijk kozen we voor een tussenliggende optie, de *dorsal nasal*-plastiek. Hiermee kunnen defecten op de neus tot zo'n 2,5 cm gesloten worden. Bij deze plastiek wordt de huid van de neusbrug/frontaal in caudale richting over de neus geschoven. Postoperatief kan evenwel enige elevatie

van de neusvleugel optreden door tractie. Ook verschillen in dikte tussen de huid van de neusbrug, de huid van de neusrug en het distale eenderde deel van de neus kunnen nadien enigszins zichtbaar blijven. Bij onze patiënt leek deze plastiek echter preoperatief van alle alternatieven de beste optie.

De plastiek werd geprojecteerd op de neus (figuur 2). Er werd gesneden volgens de ontwerplijnen en nadien werd de huid goed ondermijnd. Elektrocoagulatie zorgde voor adequate hemostase. Zo werd een mooie, bloeddrome huidflap voor slui-

ting gecreëerd (figuur 3). De flap werd van craniaal naar caudaal over het defect geschoven. Hier en daar werd de huidflap wat uitgedund om verschillen in dikte te vermijden. Het nieuw ontstane defect frontaal werd direct gesloten, de rest met de geoogste huidflap. Er werd subcutaan gehecht met Vicryl Rapide® 4×0. De overtollige huid werd tussentijds verwijderd (figuur 4). Ter voorkoming van een kleine 'dogear' ter plaatse van de laterocaudale hoekpunt van de flap werd nog een kleine burrowplastiek verricht (figuur 5). Tot slot werd transcutaan gefestonneerd doorlopend gehecht met Ethilon® 5×0. Nadien was er sprake van een fraai gesloten defect, waarbij vrijwel geen elevatie van de neusvleugel optrad en verschillen in dikte te verwaarlozen waren (figuur 6).



Figuur 6. Eindresultaat na sluiting met Ethilon® 5×0.

REFERAAT

Dermatologische kwakzalverij: feiten en fabels

W.P. Arnold

Dermatoloog, polikliniek Dermatologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede-Wageningen

Correspondentieadres:

Dr. W. Peter Arnold

Ziekenhuis Gelderse Vallei

Willy Brandtlaan 10

6716 RP Ede

E-mail: arnoldp@zgv.nl

INLEIDING

In de westerse landen ligt de prevalentie van het gebruik van alternatieve geneeswijzen door patiënten met een dermatologische aandoening tussen de 35 en 69%.¹ Deze geneeskunst is soms geassocieerd met bijwerkingen, geneesmiddelinteracties en verminderde compliance ten opzichte van reguliere medicatie. Het is dus van belang dat hierover een open verhouding bestaat tussen dermatoloog en patiënt. In een Italiaanse studie² gaf 88% van de dermatologen aan dat patiënten hen soms om informatie vroegen over alternatieve geneeskunde, met name patiënten met psoriasis (56,6%) en eczeem (35,9%). Slechts 25% van de dermatologen adviseerde af en toe een alternatieve therapie aan hun patiënten. Alhoewel niet vermeld, was dit waarschijnlijk dezelfde groep (26,7%) die aangaf ook zelf alternatieve middelen te gebruiken, onder andere supplementen (37,5%), acupunctuur (31,3%), homeopathie (12,5%) en kruidentherapie (6,3%). In dit referaat wordt een overzicht gegeven van de zin en onzin van complementaire en alternatieve therapieën voor patiënten met een dermatologische aandoening.

WAT IS ALTERNATIEVE GENEESKUNDE?

Om de essentie van alternatieve geneeskunde te begrijpen, formuleerde professor Happle twaalf stellingen:³

1. Alternatieve en reguliere geneeskunde spreken verschillende talen, waardoor de discussie tussen deze twee per definitie tot een Babylonische spraakverwarring leidt: "Methode verworpen door reguliere geneeskunde" = "Methode zonder rationele verklaring". "Waardevolle aanvulling

op reguliere geneeskunde" = "Geen epistemologisch alternatief voor reguliere geneeskunde". "Hoog potent" = "Niets in vehikel". "Homeopathisch" = "Effectief door de kracht van suggestie", et cetera.

2. Alternatieve geneeskunde staat niet gelijk aan onconventionele geneeskunde. Reguliere geneeskunde zou namelijk onconventionele geneeskunde moeten heten, omdat haar concepten continu op waarheid worden getest. Alternatieve concepten vertegenwoordigen daarentegen doctrines die door een meester worden verkondigd en waarin men dient te geloven. Het rigide dogma staat geen waarheidsbevinding toe en moet derhalve eigenlijk als conventioneel worden beschouwd.
3. Het paradigma van reguliere geneeskunde is rationeel denken. Essentiële onderdelen hiervan zijn abstractie, reproduceerbaarheid van gegevens en de ontwikkeling van controleerbare systemen. Wetenschappelijk onderzoek bestaat dus uit het continu testen van alle concepten en theorieën middels weerleggingproeven.
4. Het paradigma van alternatieve geneeskunde is irrationeel denken. Sommige doctrines, zoals homeopathie en antroposofische geneeskunde, vervullen immers de criteria van een religie en beweren op verschillende manieren in staat te zijn het onverklaarbare te verklaren.
5. De huidige populariteit van alternatieve geneeskunde kan verklaard worden door romanticisme. Aan het begin van de 19^e eeuw ontstond het romanticisme als een beweging tegen de verlichting en sobere rationaliteit; aan het eind van de 20^e eeuw heet dit *new age*, een beweging tegen de kille, technische voorwaarden van ons moderne, overhaaste leven.
6. Sommige alternatieve concepten kunnen weerlegd worden, andere niet. Zo kan wetenschappelijk aangetoond worden dat zowel het dogma van versterking door verdunning (homeopathie) als het meten van een ultraklein oscillatiespectrum in het menselijke organisme (bioresonantiemethode) vals zijn. De aanname dat de vorm van een kruid correspondeert met een bepaald lichaamstype of orgaan (natuurgeneeskunde) en het concept dat de milt correspondeert met het

belang van Saturnus binnen het planetaire stelsel (antroposofische geneeskunde) kan echter niet middels onderzoek aangetoond dan wel verworpen worden.

7. Alternatieve geneeskunde en evidence-based geneeskunde zijn wederzijds exclusief. Als de effectiviteit van een onconventionele benadering wetenschappelijk wordt aangetoond, wordt deze methode immers een werkelijk alternatief en derhalve een integraal deel van reguliere geneeskunde. Capsaicine tegen pruritus en podophylotoxine tegen condylomata acuminata zijn twee fraaie voorbeelden hiervan.
8. Het placebo-effect is een belangrijke factor in de reguliere geneeskunde en het exclusieve therapeutische principe van alternatieve geneeskunde. Met uitzondering van studies met geneeskrachtige kruiden (waaruit na zuivering van het juiste bestanddeel overigens de reguliere geneeskunde is ontstaan) bestaan er geen wetenschappelijk verantwoorde studies met alternatieve methodes waarbij de werkzaamheid boven placebo uitkwam.
9. Reguliere en alternatieve geneeskunde hebben verschillende oogmerken: volwassen worden versus blind vertrouwen. Rationeel denken omvat altijd twifelen, maar in de dagelijkse praktijk moeten we nauwkeurig afwegen in hoeverre twijfel door een bepaalde patiënt getolereerd kan worden. Het streven van alternatieve geneeskunde is een gelovige patiënt die niet vraagt om rationele verklaringen...
10. Alternatieve methoden zijn niet altijd veilig. Naast ernstige (bijvoorbeeld erythrodermie door advies om psoriasis niet regulier te behandelen) en zelfs dodelijke (bijvoorbeeld levernecrose door toxische kruiden) bijwerkingen kent de alternatieve geneeskunde nog een aantal nadelige aspecten. Het opwekken van psychoses door alternatieve benaderingen, algehele chemofobie (multipel chemisch overgevoelighedsyndroom), het sickbuildingsyndroom en amalgaamallergie zijn slechts enkele voorbeelden waarmee dermatologen regelmatig geconfronteerd worden.
11. Alternatieve geneeskunde is niet economisch. Zo heeft alleen al de amalgaamfobie in Duitsland tot een explosie van zinloze diagnostische testen en onnodige tandheelkundige ingrepen geleid.
12. Alternatieve geneeskunde zal altijd bestaan. Alternatieve methoden voldoen namelijk aan de innerlijk gevoelde noodzaak van veel mensen om metafysische verbanden te zoeken en een eenvoudige verklaring van complexe of onverklaarbare zaken te vinden.

ALTERNATIEVE GENEESKUNDE EN DE OVERHEID

Volgens haar eigen website beoordeelt en bewaakt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de werkzaamheid (!), risico's en kwaliteit van geneesmiddelen voor mens en dier. In de CBG-informatiebank zijn duizenden homeopathische

producten opgenomen, dus een leek komt snel tot de conclusie dat de overheid homeopathie als werkzaam beschouwt. Maar bij nadere specificatie blijkt dit toch anders te liggen. Neem bijvoorbeeld Dermalite®, druppels voor oraal gebruik (registratienummer RVH 82183). "Indicatie: Homeopathisch geneesmiddel toegepast bij jeuk, wratten en acne (jeugdpuistjes) en ter verlichting van de symptomen van eczeem en ter voorkoming van huidinfecties. De werkzaamheid van dit middel is door het CBG niet met wetenschappelijke criteria beoordeeld" (sic!). Deze laatste zin staat dus bij ieder homeopathisch product. Wie financiert al deze duizenden registraties en wat is het nut hiervan? Helemaal lachwekkend wordt de laatste zin in de CBG-paragraaf Bijwerkingen: "Wanneer men een dubbele dosis zou innemen, zal het effect daardoor niet sterker zijn en zijn er geen bijwerkingen te verwachten". Tja, iedere kleuter weet dat 1x0 gelijk staat aan 2x0... Ook de Europese Commissie heeft op dit gebied miljoenen euro's gependend aan het scheppen van valse verwachtingen bij haar onderdanen: "Vanaf 1 mei 2011 kunnen de EU-burgers er zeker van zijn dat de traditionele kruidengeneesmiddelen die ze in de EU kopen, veilig en werkzaam (!) zijn", aldus John Dalli, Europees commissaris voor Gezondheid en Consumenten. Doch bij nadere bestudering van deze uitspraak blijkt de nieuwe Europese registratie te berusten op een vereenvoudigde procedure zonder dat de veiligheidstests en klinische proeven worden uitgevoerd die bij een normale procedure wel vereist zijn. Er moest alleen worden bewezen dat het traditionele kruidengeneesmiddel al minstens dertig jaar (waarvan vijftien jaar in de EU) veilig wordt gebruikt. Wat het helemaal bizar maakt is het feit dat kruiden die niet aan dit criterium voldeden na deze datum nog steeds verkrijgbaar blijven als voedingssupplement...

Het Ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie heeft enige jaren geleden het InnovatieNetwerk opgericht ("Grensverleggend in Agro en Groen"). Deze overheidsinstantie financiert onder andere www.infofyto.nl ("Betrouwbare informatie over plantaardige geneesmiddelen"). Als je 'klacht' aanklikt, vervolgens 'huid' en daarna 'wond' krijg je het advies om producten van onder andere de volgende planten te overwegen: Goudsbloem (indicatie atopisch eczeem), toverhazelaar (indicaties aanbeien, spataderen, kwetsuren, wondbehandeling, huidontsteking, eczeem, chronische aderlijke ontoereikendheid) en teatree (indicaties onder andere acne, kalknagel, roos, zwemmerseczeem). Op deze websitepagina worden overigens absoluut geen bijwerkingen genoemd; die komen pas in beeld als een specifiek merkproduct wordt aangeklikt.

ALTERNATIEVE GENEESKUNDE IN DE DERMATOLOGISCHE LITERATUUR

Een evidence-based reviewstudie uit 2002⁴ toonde aan dat geen enkele complementaire/alternatieve behandeling werkzaam is bij atopisch eczeem. Alleen paardenkastanje (*Aesculus hippocastanum*)

bleek werkzaam tegen een andere veel voorkomende dermatologische aandoening, te weten chronische veneuze insufficiëntie (CVI). Dit werd in 2005 bevestigd door een Duitse publicatie⁵ over de inzet van fytofarmaca in de dermatologie. Goede, door studies onderbouwde behandelingsresultaten bleken er alleen te bestaan voor:

1. Aloë vera (gel werkzaam tegen erosieve wonden, verbrandingen, nattend eczeem en psoriasis; bijwerking allergisch contacteczeem).
2. Arnica montana (olie of tinctuur werkzaam tegen stompe trauma's, slijmvliesontstekingen, ontstoken insectenbeten en oppervlakkige tromboflebitiden; bijwerking allergisch contacteczeem).
3. Solanum dulcamara (bitterzoete nachtschade) (ethanolextract/thee lokaal werkzaam tegen chronisch eczeem; bijwerking > 3 g alkaloidintoxicatie).
4. Capsaïcine (0,001-0,05% lokaal werkzaam tegen pruritus, prurigo en postherpetische neuralgie; bijwerking irriterend contacteczeem).
5. Podophyllum peltatum (voetblad) (bevat podofylotoxine dat werkzaam is tegen condylomata acuminata; bijwerking embryotoxisch en irriterend contacteczeem).
6. Aesculus hippocatanum (CVI; bijwerking beschadiging van het slijmvlies van de tr. gastrointestinaal en versterkte werking van Marcoumar®).
7. Hamamelis virginiana (toverhazelaar) (15% destillaat in crème of zalf ondersteunend werkzaam tegen dermatitis en haemorrhoiden; geen bijwerkingen bekend).

Er bestaat geen overtuigend bewijs van de dermatologische werkzaamheid van Quercus cortex (eikenschors), Chamomilla recutita (kamille), Balsamum peruvianum (perubalsum), Calendula officinalis (goudsbloem), Salvia officinalis (salie), Viola tricolor (viooltje), en Melaleuca alternifolia (tea tree oil). Er bestaan verder nauwelijks dubbelblinde, gerandomiseerde studies over de dermatologische toepassing van alternatieve geneeswijzen. Bij 56 psoriasispatiënten bleek traditionele acupunctuur niet werkzaam te zijn dan 'blinde' acupunctuur.⁶ Veertig patiënten met chronische idiopathische urticaria werden drie weken behandeld met acupunctuur of placebo (*needles on the body but not in the skin*). In de behandelde groep van deze alleen op internet gepubliceerde studie⁷ kwamen na afloop 25% minder aanvallen voor ($p = 0,01$), die bovendien 25% minder lang duurden ($p = 0,03$). In een review⁸ werd derhalve geconcludeerd dat de wetenschappelijke basis voor acupunctuur in de dermatologie beperkt wordt door gebreken in de studieopzet, te kleine groepen en de vanzelfsprekende moeilijkheid om als controle placebo of 'blinde' acupunctuur toe te passen.

ALTERNATIEVE GENEESKUNDE EN UW PATIËNT

Uit bovenstaande blijkt wel dat het geen zin heeft om uw (chronische) patiënt alternatieve genees-

kunde te verbieden. Het geldt dat door uw recente tariefskorting is vrijgekomen wordt immers door de overheid gebruikt om onder andere het gebruik van alternatieve middelen te stimuleren (en haar eigen onnodige uitgaven te compenseren). Het enige dat u kunt doen, is het verschaffen van heldere informatie aan uw patiënten. Professor Happle formuleerde niet voor niets dat één van de doelen van reguliere geneeskunde *coming of age* is. Laat de patiënt (en dus uiteindelijk ook de overheid) zelf tot inkeer komen door na afloop van het consult waarin alternatieve geneeskunde ter sprake is gekomen de volgende informatie op een A4-tje mee te geven (via e-mail bij auteur opvraagbaar als wordbestand):

Patiënteninformatie over kruiden en kwakzalfjes

"Baat het niet, dan schaadt het niet!" is een vaak gehoorde opmerking over 'natuurlijke' middeltjes, doch helaas is soms het tegenovergestelde waar. De feiten op een rijtje:

- Kruidenmiddelen en homeopathische oplossingen worden in Nederland zelden getoetst op hun werkzaamheid. Ze kunnen volop worden verkocht zonder dat de producent heeft bewezen dat ze echt genezen. Dit geldt trouwens ook voor de alternatieve producten die in een reguliere apotheek in de schappen staan! De enige garantie die u dan heeft, is het ontbreken van gevaarlijke bijwerkingen.
- Kruidenmiddelen zijn vaak sterk uiteenlopend gedoseerd. Sommige middelen bevatten amper kruiden, andere juist in een hele hoge concentratie. Reguliere medicijnen bevatten altijd een vaste dosis, die op de verpakking staat aangegeven.
- Kruidenmiddelen bevatten soms wel dertig verschillende ingrediënten, vaak ook nog in wisselende hoeveelheden. Daardoor is het effect per stof onmogelijk te voorspellen.
- Kruidenmiddelen die bij gezonde mensen veilig lijken, kunnen schadelijk zijn voor zieke mensen. Zo kunnen bepaalde kruiden leiden tot een versnelde afbraak van anti-kankermiddelen in de lever, waardoor het kankergezwel een grotere kans op uitzaaiingen krijgt. Andere kruiden kunnen echter juist tot een vertraagde afbraak van deze middelen leiden, hetgeen bij de patiënt onopvallend diarree of zeer lage hoeveelheden witte bloedlichaampjes veroorzaakt...⁹
- Kruidenmiddelen zélf kunnen kankerverwekkend zijn, zoals aristolochia fangchi ('Chinese herb')¹⁰ of leiden tot ernstige leverschade (kava).¹¹
- Uit een onderzoek van de Consumentenbond bleken preparaten met Ginkgo of Ginseng vervuild te zijn met polycyclische aromatische koolwaterstoffen, die bekend staan om hun kankerverwekkende eigenschappen. Dit was mogelijk te wijten aan een verkeerde manier van drogen van de kruiden...
- Uit onderzoek van onder andere de Voedsel en Waren Autoriteit bleken veel 'natuurlijke' zalfjes en kruiden tegen huidziekten verontreinigd te zijn met corticosteroiden (bijnierschors-hormonen)¹² of zelfs arsenicum ('rattengif').¹³ Ze werkten prima,

- doch doordat de patiënt niet wist wat hij gebruikte, ontstonden (levens)gevaarlijke bijwerkingen...
- ‘Overdaad schaadt’ is een oude wijsheid, die ook geldt voor vitamines en dergelijke. Wist u dat als een zwangere vrouw dagelijks een te hoge dosis vitamine A inneemt, het kind met ernstige gebreken geboren kan worden?
 - Kruidenmengsels beïnvloeden soms de bloedspiegels van gewone, reguliere geneesmiddelen, waardoor deze onwerkzaam worden of juist veel bijwerkingen gaan geven. Zo beïnvloedt sint-janskruid de bloedspiegels van indinavir en nevirapine (hiv-remmers), ciclosporine (onderdrukt afweer bij onder andere niertransplantaties), digoxine (tegen hartritme stoornissen) en simvastatine (cholesterolverlager)!¹⁴
 - Het is nog nooit wetenschappelijk aangetoond dat kruiden, vruchten of mineralen een huidverjongend effect hebben, alhoewel de cosmetische industrie dit wel met dure reclamecampagnes claimt. Het enige dat echt werkt om uw huid jong te houden is niet roken, vermijden van fel zonlicht en gezond eten...
 - Last but not least: alle ‘natuurlijke’ zalfjes met kruiden- of plantenextracten kunnen vroeg of laat aanleiding geven tot vervelende overgevoeligheidsreacties. De term ‘100 % natuurlijk’ is dus geen garantie voor probleemloos gebruik!

Conclusie: hoedt u voor kwakzalvers en wantrouw middeljes die meer beloven dan uw arts. Als het echt zou werken, dan had de reguliere geneeskunde het middel al lang omarmd. En als u desondanks toch iets ‘natuurlijks’ van buiten de apotheek wilt gebruiken, meldt dit dan altijd aan uw arts. Verwacht van hem of haar echter geen antwoord op de vraag ‘of het veilig is’, want de producent heeft dit zelden adequaat onderzocht. Maar uw arts is dan tenminste wel alert als u een onverklaarbare bijwerking krijgt...

LITERATUUR

1. Smith N, Shin DB, Brauer JA, et al. Use of complementary and alternative medicine among adults with skin disease: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:419-25.
2. Renzi C, Mastroeni S, Paradisi M, et al. Complementary and alternative medicine: knowledge among dermatologists. *Acta Derm Venereol* 2009;89:642-4.
3. Happle R. The essence of alternative medicine. *Arch Dermatol* 1998;134:1455-60.
4. Ernst E, Pittler MH, Stevinson C. Complementary/alternative medicine in dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(5):341-8.
5. Meyer S, Vogt T, Landthaler M, Karrer S. Einsatz von Phytopharmaka in der Dermatologie. *Hautarzt* 2005;5:483-99.
6. Jerner B, Skogh M, Vahlquist A. A controlled trial of acupuncture in psoriasis: no convincing effect. *Acta Derm Venereol* 1997;77:154-6.
7. Iraj F, Saghay M, Mokhtari H, et al. Acupuncture in the treatment of chronic urticaria: a double blind study. *Internet J Dermatol* 2006;3(2).
8. Tan EK, Millington GWM, Levell NJ. Acupuncture in dermatology: an historical perspective. *Internat J Dermatol* 2009;48:648-52.
9. Leemput J van de. De onschuld voorbij. *NTtdK* 2004;september:24-6.
10. Nortier JL, Muniz Martinez M-C, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a chinese herb. *N Engl J Med* 2000;342:1686-92.
11. Fu S, Korkmaz E, Braet F et al. Influence of kavain on hepatic ultrastructure. *World J Gastroenterol* 2008;14(4):541-6.
12. Keane FM, Munn SE, Vivier AWP du, et al. Analysis of Chinese herbal creams prescribed for dermatological conditions. *Br Med J* 1999;318:563-4.
13. Martena MJ, Wielen JCA van der, Rietjens IMCM, et al. Monitoring of mercury, arsenic and lead in traditional Asian herbal preparations on the Dutch market and estimation of associated risks. *Food Additives & Contaminants* 2010, part A, Vol 27:190-205.
14. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001;61(15):2163-75.

SAMENVATTING

In dit artikel wordt besproken waarom er een open verhouding tussen dermatoloog en patiënt dient te bestaan ten aanzien van het gebruik van alternatieve middelen. De essentie van complementaire/alternatieve geneeskunde wordt uitgelegd. Aan de hand van een literatuurstudie wordt vervolgens aangegeven welke producten c.q. geneeswijzen zinvol zijn en welke absoluut niet. De dubieuze rol van de overheid ten aanzien van dit aspect komt eveneens aan bod. Tot slot wordt u een handreiking aangeboden om de communicatie met uw patiënt (en overheidsinstanties) over dit onderwerp te verbeteren.

TREFWOORDEN

alternatieve geneeskunst – dermatologie – kwakzilverij – kruidenpreparaten

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING
geen

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 59-jarige man heeft in toenemende mate last van wondjes en blaartjes op zijn handruggen. Volgens de patiënt "hoef je er maar naar te kijken en het gaat kapot". Maar ook spontaan ontstaan blaasjes en blaren die pas na een aantal weken genezen. Er komen steeds nieuwe plekjes bij.

Lichamelijk onderzoek

U ziet op de handruggen een bont beeld van (genezende) wondjes, ingezonken littekens, hyper- en hypopigmentatie en een blaartje.

VRAGEN

1. Wat is de meest waarschijnlijke diagnose?
2. Wat weet u van de etiopathogenese?
3. Welke andere symptomen kunt u aantreffen bij patiënten met deze aandoening?
4. Welk laboratoriumonderzoek vraagt u aan om uw waarschijnlijkheidsdiagnose te bevestigen?

De antwoorden vindt u op pagina 412



Figuur 1.

VERENIGING

BESTUUR

Conculega's

Bibi van Montfrans, Tamar Nijsten

Onlangs stond er in *Medisch Contact* een artikel over de nieuwste medische apps. Daarin ontbrak de app waarmee je op de hoogte kunt blijven van de acties en aankondigingen van je conculega's*: Google Alerts (<http://www.google.com/alerts>). Maar moeten wij elkaar conculega's noemen en willen wij elkaar met schuine ogen in de gaten houden via het internet?

COLLEGA'S

Het uitoefenen van hetzelfde vak maakt dat wij collega's zijn. Ook op persoonlijk vlak zijn er vaak vele gelijkenissen tussen dermatologen. Wij zijn echt 'andere' mensen dat internisten of chirurgen, zoveel is duidelijk. Wij zijn een kleine club van circa vierhonderd actieve leden. Wij vertrouwen elkaar om gemeenschappelijke documenten uit te werken of om elkaars belangen te verdedigen op het politieke, maatschappelijke en economische vlak. Wij vaardigen dermatologen af naar visitatiecommissies, richtlijnwerkgroepen en dergelijke, die waken over de kwaliteit van de zorg. Zonder een collegiale instelling is de dermatoloog een vogel voor de kat, een makkelijke prooi voor de andere specialismen.

CONCURRENTEN

De introductie van de marktwerking in de zorg had als doel om enerzijds de stijgende kosten in bedwang te houden en anderzijds om de kwaliteit van geleverde zorg te verbeteren. Door de introductie van diagnose-behandelcombinaties (DBC's), de beloning van verrichtingen en het uitdijende B-segment zijn er meer en meer zelfstandige behandelcentra (ZBC's) opgestart. Initieel richtten die zich op specifieke niches zoals de flebologie (gemiddeld relatief eenvoudige zorg, veel verrichtingen), maar meer en meer ZBC's worden opgezet door collega's en soms hele maatschappen die het ziekenhuis in zijn totaliteit verlaten. De dermatologische poli's op achterafkamertjes en de nichespelers maken langzamerhand plaats voor grote moderne operationele poliklinieken die de dermatologische zorg in volle breedte uitoefenen. Op het gebied van zorg, patiëntbejegening, en entourage kunnen de laatste echte concurreren met de collega's in de ziekenhuizen. Naast ZBC's treden er ook

andere vormen van concurrentie op. Ziekenhuizen planten buitenpoli's op of over de historische grenzen van hun adherentiegebied op zoek naar een nieuwe patiëntenpopulatie. Ziekenhuizen fuseren of sluiten grote samenwerkingsovereenkomsten wat de strijd om adherentiegebieden mogelijk verder kan aanwakkeren. De concurrentie kan dus komen uit de eigen rangen/gelederen of door raden van bestuur van ziekenhuizen. Ook de patiënten maken steeds meer onderscheid tussen verschillende instellingen hetgeen resulteert in allerlei ranglijstjes waar je maar het beste zo goed mogelijk op scoort. Met een meer financieel getinte insteek, vaak onder het mom van kwaliteitsbewaking, voeden de zorgverzekeraars ook de concurrentie tussen ziekenhuizen, ZBC's en collega's. Het minst dat gezegd kan worden van deze ontwikkelingen is dat wij allen (en onze raden van bestuur) meer dan ooit bezig zijn met het imago en de positionering van het ziekenhuis en de dermatoloog. Het dwingt ons ook om de dermatologische zorg op een efficiënte(re) manier te organiseren. Bovendien vraagt het ook van ons om ons vakinhoudelijk te verdiepen op persoonlijk dan wel op maatschapsniveau om het onderscheidend vermogen te vergroten of te verkleinen ten opzichte van onze concurrenten. Deze positieve maar energieveterslindende ontwikkelingen zijn het gevolg van het aanjagende effect van concurrentie en komen uiteindelijk de patiënt ten goede en hier deden we het tenslotte allemaal voor.

CONCULEGA'S

Het woord conculega's is meer dan een schijnbare contradictio in terminis. Zij zijn niet zowel collega als concurrent, maar meer collega in de ene situatie of op het ene moment en concurrent in de andere situatie of op het andere moment. Op 21 juni promoveerde er zelfs iemand op het onderwerp: vertrouw jij je collega? De promovendus aan de TU Delft concludeert dat professionals uit concurrerende bedrijven, onder bepaalde omstandigheden, wel degelijk bereid zijn om kennis te delen, het liefst creëren zij samen nieuwe kennis op voorwaarde dat de nagestreefde doelen helder zijn, het kennisniveau gelijkwaardig is, de persoonlijke relaties goed zijn en of de partijen enigszins complementair aan elkaar zijn.

*Definitie conculega: Samenvoeging van concurrent en collega. Professionals zien concurrenten ook als collega's in het vak.

Conculegaliteit in de dermatologie betekent dat er transparantie en wederzijds respect is over de gewenste rollen en de nagestreefde doelen onderling. Bovendien kan er sprake zijn van verdere specialisaties binnen ons vakgebied maar dit zou niet alleen gebaseerd moeten zijn op financiële prikkels en om deze reden zou er ook geen dermatologische

zorg (bijvoorbeeld plakproeven) of patiëntenpopulaties (bijvoorbeeld hoogrisico- of complexe patiënten) buitengesloten mogen worden. Dit zijn geen holle frases. Ze garanderen het voortbestaan van ons specialisme in zijn volle breedte en deze ontwikkelingen moeten uiteindelijk ten goede komen aan de patiënt met huidziekten.

Transparantie in de dermatologische zorg: kwaliteit in zicht

H.A.M. Neumann, H.J.L. van Gerwen, O.D. van Cranenburgh

De gezondheidszorg tracht in toenemende mate aan te sluiten bij de behoefte van patiënten aan transparantie in de zorg. Patiënten hebben behoefte aan duidelijke en betrouwbare informatie, op basis waarvan zij een gefundeerde keuze kunnen maken voor een zorgaanbieder die bij hun eigen noden en wensen aansluit.

Dermatologen hebben veelal specifieke gebieden van aandacht of profilering, bijvoorbeeld de behandeling van bepaalde huidaandoeningen als psoriasis of eczeem en/of specifieke behandelingsmethoden en -technieken zoals laser, mohschirurgie of huid- en haartransplantaties. Voor patiënten is het lastig de weg te vinden naar een geschikte behandelaar of behandelcentrum. Hierdoor kan het ook voorkomen dat de patiënt niet de optimale zorg ontvangt of beperkt wordt in de mogelijkheid de huidziekte adequaat te *managen*.

Om transparantie in de zorg te bevorderen zijn al diverse initiatieven genomen. Zo is vanuit het ministerie van VWS via de Inspectie voor de Gezondheidszorg het programma Zichtbare Zorg (ZiZo) gestart. ZiZo ondersteunt zorgsectoren bij het vergelijkbaar maken van hun zorgkwaliteit. Daarnaast tracht ZiZo te waarborgen dat kwaliteitsinformatie valide, betrouwbaar en vergelijkbaar is.

Ook zijn er verschillende patiëntenverenigingen die op dit terrein actief zijn, bijvoorbeeld de Borstkanker Vereniging Nederland die voor dat doel de 'Monitor Borstkankerzorg' heeft ontwikkeld. De 'Monitor Borstkankerzorg' combineert ervaringen van patiënten met informatie over het zorgaanbod van ziekenhuizen, waardoor patiënten – samen met hun huisarts – een gemotiveerde keuze kunnen maken voor een ziekenhuis.

Ook binnen de dermatologie zijn dergelijke ontwikkelingen zichtbaar. Zo wordt momenteel gewerkt aan een keurmerk Spataderzorg. Dit is een initiatief van de Hart&Vaatgroep. Ziekenhuizen die voldoen aan door de Hart&Vaatgroep opgestelde criteria krijgen het keurmerk Spataderzorg. De NVDV en de

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde zijn betrokken bij het opstellen van deze criteria.

KWALITEITSGEGEL DERMATOLOGIE

Aansluitend op bovengeschetste ontwikkelingen en op initiatief van Huidpatiënten Nederland (voorheen de Huidfederatie), het samenwerkingsverband van organisaties van huidpatiënten, is bij het Fonds PGO van het ministerie van VWS een subsidieaanvraag ingediend voor een project Kwaliteitszegel Dermatologie. Dit project is door het Fonds PGO positief beoordeeld en gehonoreerd omdat het goed aansluit op maatschappelijke trends en beleidsthema's. Het project draagt bij aan de versterking van de positie van de patiënt. Hiermee is de patiënt beter in staat zelf te bepalen wat hij wil, bijvoorbeeld dicht bij huis naar de huisarts, naar het ziekenhuis in de buurt of reizen naar een centrum met specifieke expertise. Het initiatief wordt ondersteund door de NVDV, het Nationaal Huidfonds, de Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten en de beroepsvereniging voor Verpleegkundigen en Verzorgenden in de Dermatologie.

Het project Kwaliteitszegel Dermatologie is een ambitieus, innovatief project dat patiënten en verwijzers op den duur transparantie in de dermatologische zorg zal gaan bieden. Het zal uiteindelijk op een systematische wijze beschrijven waar patiënten goed terecht kunnen met een specifieke huidziekte en/of voor een specifieke behandeling. Hiervoor dienen eerst vanuit de beroepsgroep specialisaties en bijbehorende kwaliteitseisen te worden opgesteld. "We moeten zorgen dat we hierin zelf *in the lead* blijven", zo stelde Tamar Nijsten in het februarinummer van dit tijdschrift, "omdat dit anders voor ons gedaan [wordt] door artsen met minder kennis van zaken (zijnde de medisch adviseurs van zorgverzekeraars) [...] Vaak weten we in hoge mate van overeenstemming wel wat het beste is voor patiënten, die ons

hierin ook steunen, maar nu moeten we het ook nog durven zeggen en schrijven.”, aldus Nijsten.

Tevens worden in het kader van het project Kwaliteitszegel Dermatologie kwaliteitsaspecten vanuit het perspectief van patiënten geformuleerd. Het patiëntenperspectief is, naast meer klinische maten, een belangrijk onderdeel van kwaliteit van zorg.¹ Patiënten kijken immers vanuit een ander perspectief naar de zorg dan zorgverleners. Als ervaringsdeskundigen kunnen zij goed aangeven wat hun behoeftes zijn, waar de zorg goed loopt en waar verbetering mogelijk is.²

Daarna volgt in het project een vorm van zelfcertificering: elk dermatologisch centrum vult op vrijwillige basis de zelfcertificeringslijst in voor de onderdelen die gelden voor de specialisaties die in het betreffende centrum aanwezig zijn. Via een website worden de resultaten openbaar gemaakt in een structuur die enigszins lijkt op kiesBeter, de Monitor Borstkankerzorg en ZegelGezond. Ten slotte wordt patiënten die daadwerkelijk bij het betreffende centrum onder behandeling zijn (geweest) via een gestandaardiseerde manier gevraagd deze centra te beoordelen. Hiertoe wordt een Consumer Quality Index Chronische Huidaandoening ontwikkeld en getest. De looptijd van dit gehele traject zal vermoedelijk drie jaar bedragen.

EEN BLIK IN DE TOEKOMST

Donald Berwick – hoogleraar aan de Harvard Medical School en één van de goeroes van het kwaliteitsdenken in de gezondheidszorg - beschreef twee routes waarlangs kwaliteitsmeting kan leiden tot verbetering: 'verandering' en/of 'selectie'. Van beide routes is sprake bij het huidige project. 'Selectie' vindt plaats wanneer individuele patiënten, zorgverzekeraars of verwijzers kiezen op basis van informatie over geleverde kwaliteit voor goed presterende zorgverleners.³ De door de zorgaanbieders geleverde kwaliteit verandert hierdoor niet automatisch, maar goed presterende zorgaanbieders krijgen meer patiënten. Anders gezegd, er komt een andere patiëntenstroom op gang. Dat is natuurlijk nu ook al het geval bij centra die zichzelf goed weten te 'verkopen', maar het gaat dan meer volgens objectieve criteria en beoordelingen. Het project Kwaliteitszegel Dermatologie zal er hopelijk dan ook toe bijdragen dat die stroom de gewenste route van kwaliteit volgt. De andere route 'verandering', kan daadwerkelijk tot verbetering van kwaliteit leiden: transparantie

biedt een stimulans voor kwaliteitsverbetering, in het bijzonder voor de zorgaanbieders die zichzelf willen onderscheiden. De kans bestaat dat zorgverzekeraars deze gegevens op den duur gaan gebruiken bij de inkoop van zorg. De verwachting is niet dat bepaalde zorg dan niet meer zal worden ingekocht, maar dat men voor zorg die in de 'etalage' wordt gezet een betere, scherpere prijs kan bedingen.

Verder zal het project de tendens naar meer maatschappen kunnen versterken. Een dermatoloog die alleen opereert, zal immers niet beschikken over alle specialistische expertise. Door het vormen van een maatschap zullen dermatologen met verschillende specialisaties gezamenlijk het gehele spectrum van de dermatologie kunnen aanbieden aan inkopende zorgverzekeraars en aan patiënten namens wie zij opereren. Zoals reeds binnen andere beroepsgroepen gebeurt, zal men ook in de dermatologie meer en meer overgaan op taakverdeling, hetgeen naar verwachting uiteindelijk ook de kwaliteit ten goede komt.

PROJECTORGANISATIE EN CONTACT

Ten behoeve van de uitvoering van het project is een stuurgroep ingericht, waarin de volgende personen zitting hebben: dhr. P.C.J. Boelens (Huidpatiënten Nederland), dr. J. de Korte (Huidfonds), drs. R.J.J. Koopman (NVDV). Voor de dagelijkse uitvoering is mw. drs. O.D. van Cranenburgh aangesteld als coördinator/onderzoeker. Zij hoopt op dit onderwerp ook te kunnen promoveren. Daarnaast worden alle relevante organisaties uitgenodigd om zitting te nemen in een Raad van Advies.

Mocht u over het project Kwaliteitszegel Dermatologie vragen of suggesties hebben dan wordt het zeer gewaardeerd als u contact opneemt met mw. drs. O.D. van Cranenburgh: info@kwaliteitszegel-huid.nl

LITERATUUR

1. Delnoij D. *Zicht op kwaliteit. Transparantie in de zorg vanuit patiëntenperspectief*. Tilburg, Tranzo, 2009.
2. Hopman P, Boer D de, Rademakers J. *Kennisvraag: wat heeft vijf jaar CQ-index opgeleverd? Utrecht, NIVEL. 124 p., 2011.*
3. Berwick DM, James B, Coye MJ. *Connections between quality measurement and improvement. Medical Care 2003;41(1 suppl): I-30 – I-38.*



PRESENTEERT:

Aios-dag zaterdag 5 november 2011 Save the Date!



*Het bestuur van de VADV: Boven van links naar rechts: Elmer Schilderman, Clarissa Vergunst, Lizelotte Parren
Onder van links naar rechts: Willemijn Hovius, Demia Tiemes, Rick Waalboer Spuij, Eefje Hamminga, Anton Romeijn*

De VADV (Vereniging van Arts-assistenten Dermatologie en Venereologie) organiseert zaterdag 5 november 2011 de landelijke dermatologie aios-dag. Het programma zal dit jaar bestaan uit een middag-programma met twee boeiende wetenschappelijke presentaties en een zeer inspirerende gastspreker. We verklappen nog niet wie dit is maar de spreker is bekend uit de sportwereld.

In de avond zullen we een gezellig en vooral smakelijk sociaal programma organiseren.

De hele dag zal plaatsvinden in Utrecht, op loopafstand van het Centraal Station, zal beginnen rond 14.00 uur en is afgelopen om 22.00 uur.

Aan deze dag is geheel kosteloos deel te nemen door alle aios dermatologie in Nederland. Inschrijven en meer informatie volgt in september!

Meer informatie volgt via de aios-vertegenwoordiger van de VADV in jouw stad!

BOEKBESPREKING

Benen gepresenteerd als juweeltjes

Het zal je maar gebeuren: een ingelijste foto van de benen van je echtgenote aangeboden krijgen door één van de grootste fotografen van Nederland. Het overkwam Martino Neumann onlangs bij de presentatie van het boek *Jewel Box – Light on Legs* van fotografe Carla van de Puttelaar. Neumann bood in het Nederlands Fotomuseum in Rotterdam het eerste exemplaar aan Pauline van der Meer Mohr aan, voorzitter van het college van Bestuur van de Erasmus Universiteit.

Neumann is de stuwende kracht achter dit kunstboek met benen van vrouwen uit alle windstreken met kenmerkende fysiologische variaties en ook tal van aandoeningen. De diversiteit is dan ook groot: slanke Scandinavische benen, Portugese benen met plaatselijk lipoedeem, benen van ballerina's, Spaanse benen met een weinig uitgesproken achillespees, gepigmenteerde benen, blanke Engelse benen overladen met sproeten, maar ook benen met varices, chronisch veneuze insufficiëntie, andere vaatafwijkingen, huidaandoeningen, benen met verbanden, met therapeutisch elastische kousen enzovoorts.

Carla van de Puttelaar is als geen ander in staat deze benen te fotograferen. Haartjes, minuscule verkleu-

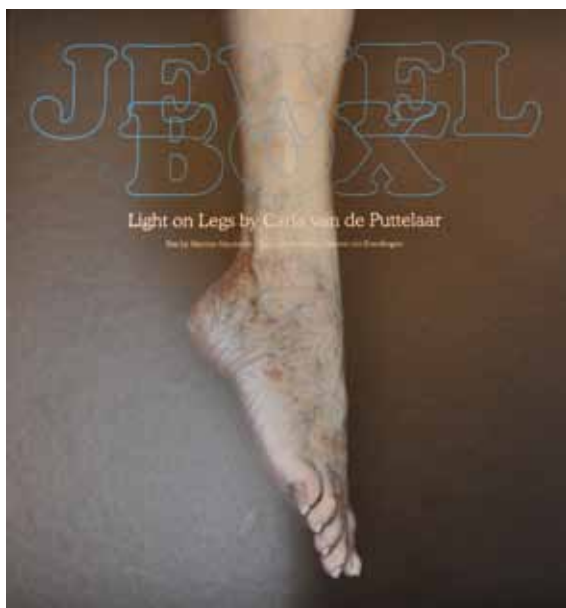


Martino Neumann reageert enthousiast op de ontvangst van een ingelijste foto van de benen van zijn echtgenote uit handen van fotografe Carla van de Puttelaar.

ringen, vaatjes, vaten, plaatselijke oneffenheden; alles wordt prachtig gevisualiseerd. Niet voor niets wordt zij wel de 'onbetwistbare grootmeester van de blanke huid' genoemd. Rudy Kousbroek noemde haar vrouwen in een eerder fotoboek 'Galatea's'. Pygmalions melkwitte ideale beeld van de schoonheid, door Aphrodite tot leven gebracht.

Het boek is mooi uitgegeven en prachtig vorm gegeven door Sybren Kuiper. Wel hadden de letters wat mij betreft een slag groter kunnen zijn om de leesbaarheid te doen toenemen. De korte begeleidende teksten zijn onderhoudend en brengen deze benen vaak tot ver buiten het gebied van de dermatologie en flebologie. Dankzij een royale sponsoring is dit kunstboek ook in deze tijden van financiële aderlating voor elke dermatoloog bereikbaar: niet alleen een lust maar ook een must.

Dig Tazelaar,
dermatoloog n.p.



Jewel Box - Light on legs (ISBN 978-90-73459-00-7) van fotografe Carla van de Puttelaar is te verkrijgen door 39,50 euro over te maken op giro 4108484 t.n.v. uitgeverij Belvedere. Als u daarbij uw adres vermeldt, krijgt u het boek zonder extra portokosten thuisgestuurd.

PROMOTIE

Photo- and laser therapy in pigment disorders

Op 14 juni 2011 promoveerde Bas S. Wind aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift, getiteld: *Photo- and laser therapy in pigment disorders*. Zijn promotor was prof. dr. J.D. Bos, en de copromotoren waren dr. J.P.W. van der Veen en dr. A. Wolkerstorfer.

Dit proefschrift bevat studies over enkele therapeutische aspecten van de pigmentaandoeningen vitiligo, melasma en naevus van Becker. Bij vitiligo vulgaris is zowel lichttherapie in de thuissituatie als de noodzaak van nabelichten na minigraftransplantatie een onderwerp van discussie. Daarnaast zijn er sinds de introductie van fractionele lasers in 2004 goede resultaten beschreven in de behandeling van verschillende pigmentstoornissen, in het bijzonder melasma en ook bij naevus van Becker (n=1). Gerandomiseerde studies om de veiligheid en effectiviteit te bevestigen, bleven tot op heden echter uit.

THUIS UVB GELIJKWAARDIG ALTERNATIEF VOOR POLIKLINISCH UVB BIJ VITILIGO VULGARIS

UVB-lichttherapie voor vitiligo vindt meestal poliklinisch in het ziekenhuis plaats.

Begin jaren negentig werd UVB-lichttherapie in de thuissituatie geïntroduceerd. Sindsdien is er discussie of dit wel veilig en effectief is en of dit niet zou leiden tot verminderde compliantie bij patiënten.

Wij voerden een retrospectieve vragenlijststudie uit omtrent effectiviteit, veiligheid en tevredenheid bij 104 patiënten met vitiligo vulgaris waar UVB-lichttherapie in de thuissituatie is vergeleken met poliklinische behandeling in het ziekenhuis. Wij concludeerden dat UVB-lichttherapie in de thuissituatie en in het ziekenhuis vergelijkbaar was qua effectiviteit en voorkomen van bijwerkingen. Als voordeel van de thuisbelichting kwam - zoals te verwachten - naar voren, dat het een behoorlijke tijdsbesparing voor de patiënt opleverde. UVB-thuisbehandeling blijkt een veilig en gelijkwaardig alternatief te zijn voor poliklinische UVB-therapie van vitiligo.

NON-ABLATIEVE FRACTIONELE LASER BIJ MELASMA: NIET HET PANACEE

Melasma is een veel voorkomende pigmentstoornis, die lastig te behandelen is gezien het frequent reci-



Proefschrift

diveren. Voorkeursbehandeling is triple-therapie, geïntroduceerd in 1975 als Kligman formule (hydrochinon 5%, tretinoïne 0,1% en een matig tot sterk corticosteroid). Onlangs is non-ablatieve 1550 nm fractionele laserbehandeling geïntroduceerd als behandeling voor melasma.

Twintig vrouwelijke patiënten met matig tot ernstig melasma en Fitzpatrick huidtype II-V werden of viermaal behandeld met non-ablatieve 1550 nm fractionele laser (10 mJ/microbeam) dan wel gemodificeerde triple-therapie (hydrochinon 5%, tretinoïne 0,05%, triamcinolon acetonine 0,1% crème) eenmaal daags gedurende acht weken. De onafhankelijk arts zag significant verbetering in beide groepen bij de drieweeks follow-up. Bij vijf patiënten in beide groepen werd na zes maanden een recidief van het melasma waargenomen. Non-ablatieve 1550 nm fractionele laserbehandeling bleek veilig en vergelijkbaar in effectiviteit met de gouden standaard en kan hiervoor in bepaalde gevallen een alternatief zijn.

Gezien de relatief goede resultaten in de voorgaande studie, voerden wij nogmaals, nu een splitface-studie uit, met een hogere instelling (15 mJ/microbeam) van de non-ablatieve 1550 nm fractionele laser. Daarnaast testten wij een onderhoudsbehandeling met topicale triple-therapie om recidief van melasma te voorkomen.

Van 29 patiënten werd één zijde van het gezicht behandeld met 4-5 non-ablatieve fractionele laserbehandelingen en de andere zijde van het gezicht met

triple-therapie. Deze crème werd dagelijks gedurende vijftien weken gesmeerd tot de laatste laserbehandeling. Na deze behandeling werd patiënten gevraagd de crème tweemaal per week te smeren op beide kanten van het gezicht gedurende nacontrole. Zowel subjectieve als objectieve parameters bleken significant lager aan de laser behandelde zijde. Negen patiënten (31%) ontwikkelden postinflammatoire hyperpigmentatie na twee of meer laserbehandelingen. Bij controle na zes maanden gaven de meeste patiënten de voorkeur aan de triple-therapie. Wij concludeerden dat, gezien de hoge frequentie van postinflammatoire hyperpigmentatie, non-ablatieve fractionele 1550 nm fractionele laser bij een instelling van 15 mJ/microbeam geen plaats zou moeten hebben in de behandeling van melasma.

ABLATIEVE FRACTIONELE LASER BIJ NAEVUS VAN BECKER: EEN GOEDE OPTIE

Het naevus van Becker is een zeldzame huidaandoening, gekarakteriseerd door de ontwikkeling van gehyperpigmenteerde maculae die een licht verheven oppervlak kunnen hebben met hypertrichose. De prevalentie varieert van 0,25 tot 2,5%. Tot op heden is er geen effectieve therapie beschikbaar. Recent echter werd non-ablatieve fractionele laserbehandeling als behandelingsoptie gesuggereerd. Ablatieve fractionele laserbehandeling zou mogelijk effectiever zijn, omdat er in plaats van coagulatie, complete ablatie is van microscopische kolommen. Hierdoor is de heropname van melanine door dermale macrofagen en keratinocyten nagenoeg uitgesloten.

Wij behandelden elf patiënten met een naevus van Becker, geïncludeerd in een prospectief gerandomiseerde gecontroleerde splitlaesiestudie, geblindeerd voor de onafhankelijke arts. In elke patiënt werden twee rechthoekige vakjes gerandomiseerd voor ablatieve fractionele laser (10 mJ/microbeam, 35-45% dekking) aangevuld met triple-therapie ter voorkoming van postinflammatoire hyperpigmentatie, of triple-therapie alleen.

Bij controle na zes maanden liet de onafhankelijk arts een significante verbetering zien in het met de laser behandelde gebied. Overige subjectieve en objectieve parameters waren niet significant. De algemene indruk van de patiënt en de patiënttevredenheid waren 5,0 en 5,9 (visueel analoge schaal, 0-10). Drie patiënten ontwikkelden postinflammatoire hyperpigmentatie.

Wij concludeerden dat ablatieve fractionele laserbehandeling redelijk effectief was in een deel van de patiënten met een naevus van Becker. Gezien de mate van voorkomen van postinflammatoire hyperpigmentatie en de relatief lage patiënttevredenheid moet de behandeling vooralsnog niet gezien worden als standaardtherapie.



Bas Wind ontvangt doctorsbul uit handen van opponent prof. dr. W.R. Faber.

LITERATUUR

1. Wind BS, Kroon MW, Beek JF, Veen JPW van der, Nieuweboer-Krobotová L, Meesters AA, Bos JD, Wolkerstorfer A. Home versus outpatient narrowband UVB therapy for the treatment of non-segmental vitiligo: a retrospective questionnaire study. *Br J Dermatol.* 2010;162(5):1142-4.
2. Wind BS, Meesters AA, Kroon MW, Beek JF, Veen JPW van der, Nieuweboer-Krobotová L, Bos JD, Wolkerstorfer A. Punch graft testing in vitiligo; effects of UVA, NB-UVB and 632.8 nm He-Ne laser on the outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03874.x.
3. Wind BS, Kroon MW, Meesters AA, Beek JF, Veen JPW van der, Nieuweboer-Krobotová L, Bos JD, Wolkerstorfer A. Non-ablative fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face study. *Lasers Surg Med.* 2010;42(7):607-12.
4. Kroon MW, Wind BS, Beek JF, Veen JPW van der, Nieuweboer-Krobotová L, Bos JD, Wolkerstorfer A. Non-ablative 1,550 nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(3):516-23.
5. Meesters AA, Wind BS, Kroon MW, Beek JF, Veen JPW van der, Nieuweboer-Krobotová L, Bos JD, Wolkerstorfer A. Ablative fractional laser therapy as treatment for Becker's nevus; a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2011, in press.
6. Wind BS, Meesters AA, Kroon MW, Beek JF, Veen JPW van der, Wal AC van der, Bos JD, Wolkerstorfer A. Increased formation of fibrosis after treatment with ablative versus non-ablative fractional laser therapy. Submitted.
7. Veen JPW van der, Wind BS, Taïeb A. Chapter 3.2.1, Topical corticosteroids In: Picardo M, Taïeb A (eds). *Handbook of vitiligo.* 1st ed.

PROMOTIE

Endovenous treatments of varicose veins

Op 22 juni 2011 promoveerde Renate van den Bos cum laude op het proefschrift getiteld *Endovenous treatments of varicose veins*. Het proefschrift kwam tot stand onder begeleiding van prof. H.A.M. Neumann (promotor) en dr. T.E.C. Nijsten (copromotor). Hieronder volgt een samenvatting van haar proefschrift.

Varices komen bij > 30% van de bevolking voor. De behandeling van stamvarices bestond lange tijd uit ligatie en strippen. De afgelopen tien jaar worden endoveneuze behandelingen steeds vaker toegepast. Deze behandelingen hebben als voordeel dat ze poliklinisch en onder plaatselijke verdoving kunnen worden uitgevoerd, en dat ze minder bijwerkingen hebben en effectiever zijn.

In het proefschrift beschrijven we de resultaten van een systematische review over de effectiviteit en de veiligheid van verschillende behandelingen voor stamvarices. In een meta-analyse vergelijken we alle beschikbare data van de verschillende endoveneuze behandelingen en het strippen. Deze meta-analyse wijst uit dat endoveneuze thermische ablatie het meest effectief is. Dit is een belangrijke conclusie nadat ruim honderd jaar strippen de gouden standaard was. Voorts beschrijven wij in een systematische literatuurstudie de complicaties die geassocieerd zijn met endoveneuze laserablatie (EVLA). De complicaties zijn ingedeeld volgens de richtlijn van de Interventional Radiology Standards of Practice Committee in mineure en majeure complicaties. Ecchymosen en pijn (mineur) blijken frequent voor te komen na EVLA. Zenuwletsel, huidverbranding, diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (majeur) komen zelden voor. Geconcludeerd wordt dat EVLA een veilige behandeling is en dat de incidentie van veel voorkomende neveneffecten mogelijk verminderd kan worden (waardoor de behandeling nog patiëntvriendelijker kan worden) door optimale laserinstellingen. De volgende hoofdstukken in het proefschrift proberen te verklaren waarom EVLA zo effectief is en hoe het komt dat EVLA pijn en ongemak geeft tot twee weken na de behandeling.

Er is weinig kennis over het precieze werkingsmechanisme van endoveneuze thermische behandelingen. Verschillende experimenten worden beschreven die bijdragen aan het ontrafelen van het werkingsmechanisme van EVLA. Gebruikte laserfibers zijn met microscopie en door middel van Optical Coherence Tomography (OCT) bekeken



Renate tijdens haar verdediging.

en geanalyseerd. De OCT-scans laten zien dat er een dun laagje gecarboniseerd bloed op de lasertip komt, tijdens EVLA-procedures uitgevoerd met 810 nm, 940 nm en 1470 nm golflengte. Microscopisch onderzoek laat zien dat de fibertip kleine beschadigingen oploopt door de hoge temperatuur die ontstaat tijdens EVLA. We beschrijven vervolgens een wiskundig model dat de temperatuur aan de vaatwand voorspelt bij verschillende laserinstellingen. Daarna doen we verslag van experimenten die tot doel hadden de invloed te onderzoeken die verschillende laserparameters, zoals golflengte, terugtreknelheid en energiedosis, hebben op het temperatuurprofiel dat ontstaat tijdens EVLA. Met thermokoppels onderzochten we de temperatuurveranderingen tijdens EVLA in een experimentele situatie. Het bleek dat een lagere terugtreknelheid en een hoger vermogen beide zorgen voor hogere maximumtemperaturen. De verschillende laser golflengtes waren niet van invloed op de hoogte van de maximale temperatuur.

Het laatste deel van het proefschrift betreft de wetenschappelijke en klinische introductie van endoveneuze stoomablatie (EVSA) die werkt door de vaatwand te verhitten met stoom van 120°C. De beschrijving van EVSA als nieuwste techniek voor het behandelen van varices is een wereldprimeur. EVSA is geïntroduceerd met het idee dat deze gepaard gaat met minder bijwerkingen en daardoor resulteert in betere patiënttevredenheid. Eerst werd de veiligheid en effectiviteit (duplex en histologisch onderzoek) in schapen getest en vervolgens worden de eerste twintig patiënten die behandeld zijn met EVSA beschreven. Naar aanleiding van een suboptimale effectiviteit volgt een *dose-finding* experiment. Met dat experiment wilden we inzicht krijgen in het temperatuurprofiel dat ontstaat bij EVSA en het verschil onderzoeken in hitte inductie van 1, 2 of 3 toegediende pulsen stoom per cm.

In het slothoofdstuk wordt de relatieve schaarste aan gerandomiseerde, mechanistische en doseringstudies van nieuwe behandelingen in de flebologie besproken en vergeleken met de lancering van andere nieuwe behandelingen zoals farmaceutica, waarbij vele studies worden gedaan. We laten zien dat de resultaten van bestaande vergelijkende studies soms moeilijk te interpreteren zijn. De discussie eindigt met het nadenken over de toekomstige positie van EVSA en met het doen van aanbevelingen voor nader onderzoek.

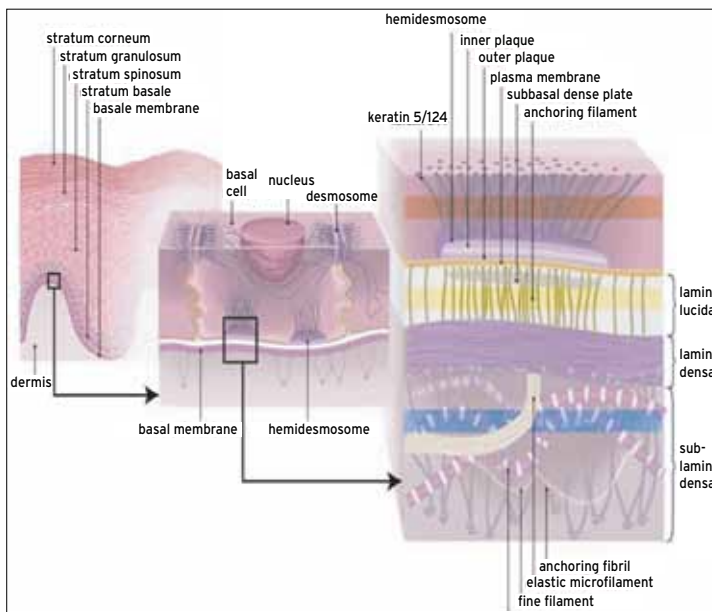


Renate met haar paranimfen Maaïke Schuur (links) en Marloes Kloosterboer-Brinkman (rechts).

PROMOTIE

Unusual variants of subepidermal autoimmune bullous diseases

Op 30 maart 2011 promoveerde te Groningen Jacqueline Johanna Angela Buijsrogge op het proefschrift getiteld: *Unusual variants of subepidermal autoimmune bullous diseases*. Haar promotor was prof. dr. M.F. Jonkman en haar copromotor was dr. H.H. Pas.

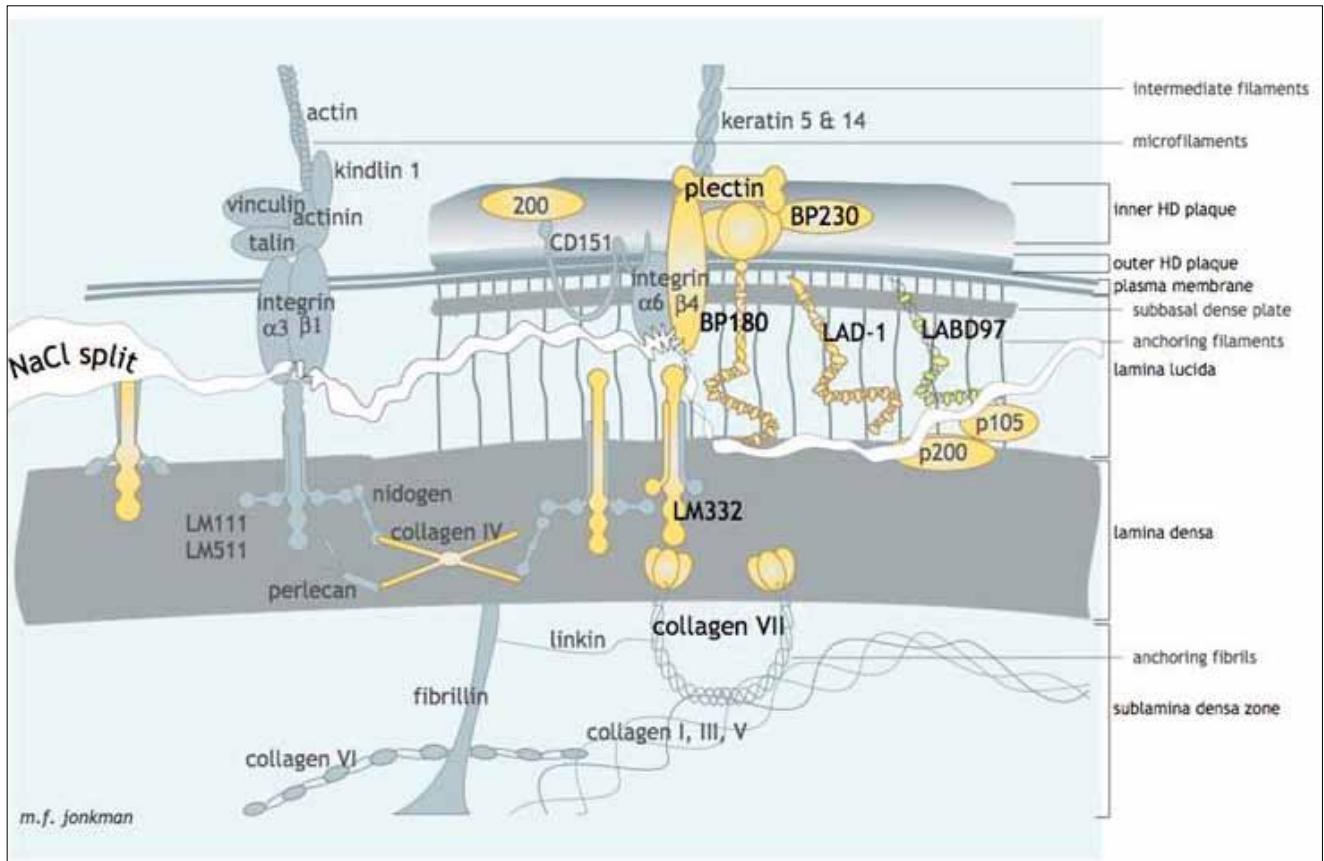


Figuur 1. Illustratie van de epidermis (links), basale keratinocyt met de epidermale basaalmembraanzone (midden), en het hemidesmosoom adhesiecomplex (rechts). [figuur aangepast van Jonkman MF, Rulo HF, Duipmans JC. (Van gen tot ziekte; epidermolysis bullosa veroorzaakt door mutaties in eiwitten in of rond het hemidesmosoom). *NTvG* 2003;147:1108-13]

Subepidermale auto-immuun bulleuze dermatosen (sAIBD) zijn verworven blaarziekten van huid en slijmvliezen die veroorzaakt worden door in de bloedbaan circulerende en/of weefselgebonden autoantilichamen gericht tegen eiwitten in de epitheliale basaalmembraan van huid en slijmvliezen, gelegen tussen opper- en lederhuid (figuur 1). De berekende frequentie van de sAIBD-subtypen is afhankelijk van de klinische herkenning, van de gebruikte laboratoriumtechnieken en de behaalde detectedrempels.^{1,2}

Een veelvoorkomende sAIBD is pemfigoïd, een verworven blaarziekte waarbij autoantilichamen zich veelal richten op het hemidesmosoom, een verbindingstructuur die de opperhuid en onderhuid verbindt (figuur 2). Naast de al langer bekende hemidesmosomale autoantigenen BP180, BP230 en LAD-1, werd bij 3,9% van de sAIBD-patiënten het vierde autoantigeen plectine gevonden.³ Lichen planus is een chronische inflammatoire ziekte van de huid en slijmvliezen, waarbij orale lichen planus (OLP) in de mondholte wordt gezien. In 17% van de sera van OLP-patiënten werd met immunoblot een reactie met BP180 gevonden wat kan duiden op een relatie tussen de IgG gemedieerde blaarziekten lichen planus pemfigoïdes en slijmvliespemfigoïd, en de chronische inflammatoire ziekte lichen planus.⁴

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is een sAIBD met autoantilichamen tegen type VII-collageen. Het klinisch fenotype van EBA kan worden verdeeld in mechanobulleus en inflammatoir (figuur 3). Vanuit een database met sAIBD-patiënten vonden wij,



Figuur 2. Schematisch overzicht van het hemidesmosoom (rechts) en de focale adhesie (links). Eiwitten waartegen autoantilichamen zich richten bij SAIBD zijn in geel aangegeven. De epidermale basaalmembraanzone wordt gespleten door de lamina lucida bij incubatie met 1,0 M NaCl, waardoor de antigenen in dermis en epidermis van elkaar gescheiden worden. [Figuur van prof.dr. M.F. Jonkman, 2010]

geselecteerd op het serratiepatroon van immuunglobulinedeposities in huidbiopten, een frequentie van 5,5% binnen de SAIBD-groep voor patiënten met de ziekte EBA. Als er alleen serum wordt onderzocht, zonder naar het serratiepatroon in een huidbiopt te kijken, zouden twee van de drie patiënten met EBA gemist worden.⁵

LITERATUUR

1. Buijsrogge JJA, Jong MC de, Jonkman MF, Pas HH. Inflammatory epidermolysis bullosa acquisita with coexistent IgA antibodies to plectin. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(5):531-4.
2. Buijsrogge JJA, Pas HH, Jonkman MF. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid without mucous membrane involvement. *Br J Dermatol.* 2005;153(5):1080-1.



Figuur 3. Klinische fenotypes van epidermolysis bullosa acquisita (EBA). In de studie werden 38 patiënten met EBA en bulleuze SLE (bSLE) immunologisch onderverdeeld naar antilichaam isotype(s) (IgG, IgA of gemengd IgG/IgA), op basis van direct en indirect immunofluorescentieonderzoek. Het klinisch beeld wordt weergegeven als het bulleus pemphigoidachtige subtype van inflammatoire IgA-EBA (a-b), het vesiculair pemphigoidachtige subtype van inflammatoire IgA-EBA (c-d), het slijmvliespemphigoidachtige subtype van inflammatoire gemengd type IgG/IgA-EBA (e-f), het Brunsting Perry pemphigoidachtige subtype van mechanobulleuze IgG-EBA (g-h), het klassieke gegeneraliseerde subtype van mechanobulleuze gemengde type IgG/IgA-EBA en SLE (i-j) en het klassieke gegeneraliseerde subtype van mechanobulleuze IgG-EBA (k-l).

3. Buijsrogge JJA, Jong MC de, Kloosterhuis GJ, Vermeer MH, Koster J, Sonnenberg A, Jonkman MF, Pas HH. Anti-plectin autoantibodies in the pemphigoids. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):762-71.
4. Buijsrogge JJA, Hagel C, Duske U, Kromminga A, Vissink A, Kloosterhuis AJ, Wal JE van der, Jonkman MF, Pas HH. IgG antibodies to BP180 in a subset of oral lichen planus patients. *J Dermatol Sci.* 2007;47(3):256-8.
5. Buijsrogge JJA, Diercks GFH, Pas HH, Jonkman MF. The many faces of epidermolysis bullosa acquisita after serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):92-8.



Jacqueline Buijsrogge met haar promotor prof. dr. M.F. Jonkman.

Expertise en magie: afscheidssymposium over soa, syfilis, tropische dermatologie, cutane lymfomen, mastocytose en erfelijk melanoom

P.C. van Voorst Vader

Dermato-venereoloog, afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

Correspondentieadres:

Dr. P.C. van Voorst Vader

E-mail: p.c.van.voorst.vader@inter.nl.net

INLEIDING

Op 1 september 2011 is mijn afscheidssymposium na sedert oktober 1980 werkzaam te zijn geweest als dermatoloog op de afdeling Dermatologie van 'Takkedemies', voorheen het AZG, in Groningen. Daar werd ik als coördinator algemene dermatologie op de polikliniek ook gebombardeerd tot hoofd van de Soa-polikliniek en verkreeg ik expertise op een aantal bijzondere gebieden, die in de loop der jaren

op mijn pad kwamen of tijdens mijn opleiding aan de VU al op mijn pad waren gekomen. Aan deze bijzondere expertisegebieden wordt in mijn afscheidssymposium aandacht besteed door zes sprekers (Waugh, Gomberg, Faber, Willemze, Van Doormaal en Sijmons). In dit artikel wordt toegelicht waarom het een goede zaak is dat er mensen in een Universitair Medisch Centrum zijn met expertise op de te bespreken gebieden.

SOA

Soa ligt, net als kanker en het gekkenhuis, in een emotionele taboesfeer. De 'liefde' (lees: intiem lichamelijk contact) brengt risico's met zich mee. Los van emoties en (voor)oordelen: een leefstijl met wisselende contacten verhoogt het risico op overdracht van micro-organismen. Op dat slagveld is de vrouw

kwetsbaarder dan de man vanwege haar anatomie: zij kan kinderen baren, wat micro-organismen de kans geeft de omgekeerde weg te volgen. Dat leidt tot complicaties zoals infertiliteit en buitenbaarmoederlijke zwangerschap. In Oost-Europa ontstonden er na de *Economic transition* eind vorige eeuw gebieden waar > 10% van de vrouwen infertiel was. Armoede leidt tot seks voor geld. De menselijke soort zal niet uitsterven, maar fysieke en emotionele ellende geeft het wel, soa dus.

Homoseksualiteit (tegenwoordig spreekt men over 'aanhangers van de Apollinische beginselen' als zijnde MSM, *Men Sex Men*) kan gepaard gaan met een leefstijl met veel wisselende contacten, wat dus weer een verhoogd risico op transmissie van soa geeft. De probleemsfeer is hier een andere, al blijft een mens een mens, die niets menselijks vreemd is, zoals behoefte aan menselijk contact, in welke vorm dan ook. De *English war poets* uit WO I waren bijna allemaal homoseksueel. Op dat slagveld de kompaan uit jouw peloton kapot geschoten te zien worden was wat anders dan je geliefde vernietigd te zien. "*Life hurt them into poetry*", zoals Auden zei.

Ook binnen de *heterosexual community* op deze aardbol zijn er populaties met een leefstijl met (veel) wisselende contacten, zoals in een groot gedeelte van Afrika en daarmee verwante populaties (in Suriname en het Caraïbisch gebied en migranten uit die gebieden) en jonge mensen, op zoek naar 'de ware', in het algemeen. Voorzichtigheid met dit soort uitspraken is geboden, want binnen een bepaalde populatie is er altijd weer diversiteit. De uitvinding na WO II van effectieve anticonceptie was een belangrijke mijlpaal. Het heeft de dubbele moraal voor vrouwen bij het zoeken naar 'de ware' verminderd en gedragsverandering gegeven. Hoe dan ook, een leefstijl met wisselende contacten heeft risico's, heeft ook economische consequenties. Leve de vaste partner! Preventie is belangrijk, maar zal het probleem soa niet uitbannen, ook niet in Nederland.¹

Conclusie: een wereldbevolking zonder soa is, voorlopig althans, niet haalbaar, dus doet ieder land er goed aan soa-zorg te organiseren, uiteraard bij voorkeur van goede kwaliteit en financieel verantwoord. Aan die zorg levert de NVDV een belangrijke bijdrage.

SYFILIS

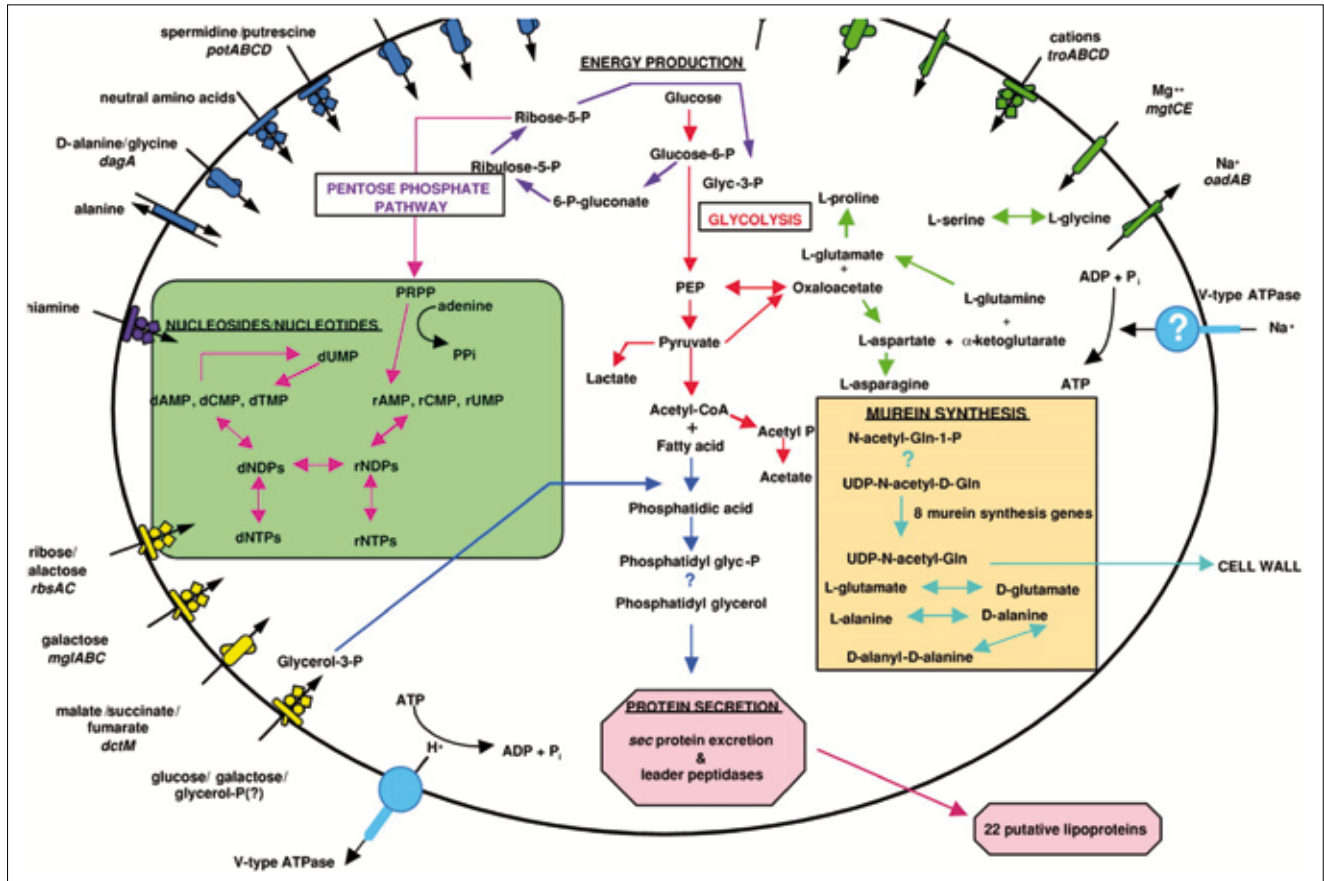
Sedert het eind van de jaren negentig van de vorige eeuw is er een syfilisepidemie in Europa, hoofdzakelijk onder MSM. In 2002/2003 bereikte deze epidemie Groningen, komend vanuit 'het Westen', waar de epidemie al eerder was begonnen. Het topjaar op de soa-polikliniek van het UMCG tot nu toe was 2004: 75 vroege syfilispatiënten. Het aantal patiënten met vroege syfilis nam daarna in Nederland af, maar de epidemie is geenszins verdwenen.

In 2001 verscheen de eerste editie van de *IUSTI Europe Syphilis Guideline*, in 2008 herzien (zie www.soa.nl/professionals/medischerichtlijnen/internationaal).² Tussen Europa en Amerika bestaat onder andere verschil in inzicht aangaande de primaire screeningstest. In Europa wordt een treponemale

test aangeraden (hoewel niet alle Europese landen dat advies toepassen), in Amerika wordt veelal een non-treponemale test gebruikt. In Rusland (> 100 miljoen mensen) is men eind vorige eeuw overgegaan van een non-treponemale naar een treponemale primaire screeningstest.

In de editie anno 2008 van de *IUSTI Europe Syphilis Guideline* onder andere aandacht voor vroege neurosyfilis (meestal uveitis luetica, minder vaak otitis luetica, het minst frequent vroege meningovasculaire neurolyues), alles < 1 jaar na acquisitie van de infectie. Bij hiv-positieven is het risico op vroege neurosyfilis circa 8% (gegevens soa-polikliniek UMCG en twee Amerikaanse studies), bij hiv-negatieven < 5%. Het is dus zaak bij *sudden vision loss* en *sudden deafness* aan lues te denken, zeker bij hiv-positieve personen met risicogedrag. In het UMCG en omstreken hebben oogartsen en kno-artsen luesserologie standaard in hun protocollen opgenomen. De prognose van vroege uveitis luetica is goed (zelfs na intramusculaire therapie), maar vroege otitis luetica leidt vaak tot blijvende gehoorschade. Bij intraveneuze therapie van vroege neurosyfilis (thans is het mogelijk dat via de thuiszorg te realiseren na opstarten daarvan middels een opname van bijvoorbeeld twee dagen) is liquoronderzoek op laboratoriumafwijkingen passend bij neurolyues bij uveitis luetica (> 50% asymptomatische neurosyfilis) of otitis luetica (< 50% asymptomatische neurolyues) niet essentieel. De indicatiestelling voor liquoronderzoek (in ieder geval: symptomen van meningovasculaire of parenchymateuse neurosyfilis) kan scherp gesteld worden. Bij laboratoriumdiagnostiek op neurolyues (criteria: zie de IUSTI Europese richtlijn) bij lues latens van onbekende duur dient men te beseffen, dat bij lues II en lues latens recens bij circa 30% sowieso asymptomatische neurolyues aantoonbaar is, die na intramusculaire standaardtherapie, waarbij intrathecaal geen treponemacide penicillinespiegel wordt bereikt, slechts zeer zelden tot symptomatische neurolyues leidt.

Neonatale syfilis was een ernstig probleem eind vorige eeuw in Oost-Europa bij de daar na de *Economic transition* opgekomen soa-epidemie, zoals dat allang een probleem is in Afrika. In Nederland is neonatale syfilis beperkt tot slechts 1-4 gevallen per jaar (criterium: positieve IgM blot op *T. pallidum* bij de neonaat).¹ Toch is screenen van alle zwangeren bij de eerste verloskundige controle in Nederland kosteneffectief gebleken. In Rusland wordt elk jaar > 50% van de bevolking op syfilis getest. Daar kan men recidiverende lues II bij onbehandelde patiënten waarnemen, heeft men de duur van de serumspiegel na Penidural® i.m. opnieuw vastgesteld (21-23 dagen), heeft men placenta's gewogen van zwangeren na korte en lange penicillinekuren voor syfilis en is er een syfilografisch instituut, dat dit alles bestudeert. Elders op deze aardbol is het DNA van *T. pallidum* in kaart gebracht (figuur 1), wat mogelijk tot nieuwe, nog meer specifieke serologische testen inspireert, geheel los van andere treponematosen. Conclusie: syfilis, een potentieel ernstige, thans niet zo zeldzame ziekte, vraagt expertise.



Figuur 1. DNA-sequentieanalyse van *T. pallidum*.

TROPISCHE DERMATOLOGIE

Direct na WO II was er in de jaren vijftig een influx van leprapatiënten uit de voormalige kolonie van Nederland in de Oost, Oost-Indië, nu Indonesië. In de jaren zeventig van de vorige eeuw was er een veel grotere toestroom van leprapatiënten uit onze voormalige kolonie in de West, Suriname (Nederland 1945-1985; circa 1570 nieuwe leprapatiënten). Ongeveer 30% van de patiënten in Nederland had zenuwuitval. Wat betreft tropische ziekten: de ervaring vanuit Nederland met gezondheidszorg in de tropen was groot. Er was een mengeling van praktisch beleid, idealisme en hang à Slauerhof (kreeg eind 1929 op de afdeling Dermatologie van het AZU na drie maanden opleiding een concilium abeundi) naar verre avonturen, hetgeen nog steeds zo is in mijn beleving. In het NTDV zijn recent verslagen gepubliceerd van de *2nd Surinam/Dutch conference on tropical dermatology* (november 2010) en de *Indonesian-Dutch tropical dermatology meeting* (april 2011). In Amsterdam in het AMC zijn onder Faber, opvolger van Leiker als hoogleraar Tropische Dermatologie, een aantal lepraproefschriften tot stand gekomen, vaak gebruikmakend van M. leprae serologie, die zeer de moeite waard zijn om kennis van te nemen. In 2009 verscheen het proefschrift van Schuring, die onder meer kanttekeningen plaatst bij door de WHO geadviseerde criteria voor multibacillaire en paucibacillaire lepra.³ De WHO hoopte in het jaar 2000 lepra uitgebannen te hebben, maar daar is geen sprake van, al hebben MDT (*Multi Drug*

Therapy) in plaats van de voor 1980 gangbare monotherapie en vele andere factoren het aantal landen met een lepraprevalentie > 1:10.000 teruggebracht van 122 (1985) naar 9 (2006). Zoals in het boek *Imported Skin Diseases* (2006) van Faber, Naafs en Hay is te lezen, riep het WHO advies in 1998 om de duur van MDT voor multibacillaire lepra van 24 doses in 36 maanden te verlagen naar 12 doses in 18 maanden veel kritiek op.⁴ Men acht het risico op een recidief daardoor groter. In Nederland zijn de opties ruimer dan in arme landen en een recidief voorkomen bij een patiënt, die toch al zucht onder de diagnose 'lepra' is zeker de moeite waard. Clofazimine (Lampren®) werd na de eeuwwisseling van de markt gehaald, maar via de WHO in Genève zijn blisterverpakkingen met MDT verkrijgbaar met rifampicine en dapson voor paucibacillaire patiënten en met rifampicine, dapson en clofazimine voor multibacillaire patiënten. Het is oppassen geblazen als er sprake is van een type-I (*reversal reaction*)- of type-II (erythema nodosum leprosum)-reactie voor, tijdens of na therapie, mede omdat een type-I-reactie acute zenuwschade kan veroorzaken (*only God and steroids can help us*). Bij een type-II-reactie, die jarenlang met remissies en exacerbaties kan verlopen, wordt vaak thalidomide gebruikt, een niet-geregistreerd geneesmiddel waarvoor de Nederlandse Werkgroep Tropische Dermatologie een beleidsadvies beschikbaar heeft gesteld in overleg met de Inspectie. Een recente enquête van de Lepra Stichting toonde aan dat de diagnose lepra ernstige psychosociale belasting

veroorzaakt. Ook verscheen in 2011 het proefschrift van revalidatiearts Slim aangaande door lepra veroorzaakte functionele problemen.⁵ Later in 2011 werd de Werkgroep 'Lepra in Nederland' opgericht. In Groningen continueerde ik vanaf 1986 na mijn promotie op een proefschrift over cutane oncologie en een lepracursus in Karigiri, India, aanvankelijk samen met revalidatiearts van Asbeck, het lepraspreekuur van Klokke (in de kraton van Djokjakarta gepromoveerd op framboesia in aanwezigheid van Annie Romein-Verschuur). Klokke zag in de periode 1971-1986 in Groningen circa 150 leprapatiënten. Mijn aantal patiënten was veel kleiner, circa 25 in de loop der jaren, waarvan een grote minderheid intensieve begeleiding nodig had, veelal multidisciplinair, wegens complicaties (leprareacties, ulcera) en/of functionele problemen. Naast lepra was het vooral leishmaniasis waar ik mee geconfronteerd werd. De frequente besmetting de laatste jaren van Nederlandse militairen in Afghanistan met leishmaniasis gaf een stevige impuls aan de expertise in ons land, zie het proefschrift van Van Thiel (2010), internist-infectioloog in het AMC. In 2010 bleek mijn polikliniek in Groningen de derde leprapolikliniek te zijn (naast AMC/Amsterdam en LUMC/Leiden), maar omstandigheden lijken voortzetting van de kleine Groningse leprapolikliniek te verhinderen. Conclusie: het spreekuur Tropische dermatologie in Groningen was zinvol en constructief voor patiënten, zeker voor leprapatiënten met complicaties en functionele problematiek, waarbij samenwerking met de afdeling Revalidatie nuttig kon zijn, maar het betrof een beperkt aantal patiënten.

CUTANE LYMFOMEN

Tijdens mijn opleidingstijd aan de VU (1974-1978) werd ik geconfronteerd met een Surinaamse jongen met mycosis fungoides (MF) en mucinosis follicularis met een infaust verloop. Vanwege die patiënt belandde ik namens de VU in de toen net door Van Vloten opgerichte Landelijke Werkgroep Cutane Lymfomen. Tot op de dag van vandaag ben ik daar lid van gebleven. Van de in totaal circa 3000 patiënten die de afgelopen jaren ingebracht werden in de werkgroep, kwamen er circa 300 uit het UMCG. In 2010 werd een jarenlang Gronings samenwerkingsverband geformaliseerd in de UMCG Werkgroep Cutane Lymfomen (Dermatologie, Hematologie, Pathologie en Radiotherapie). In de loop der jaren werd aangaande cutane T-cellymfomen (CTCL) ondermeer het volgende duidelijk: de folliculotrope variant van MF (ook zonder folliculaire mucinose, met alopecia, al of niet cicatricieel), de CD30+ en CD30- grootcellige varianten, de pleiomorfe variant met overgang naar T-celpseudolymfoom (niet: pseudo-T-cellymfoom),⁶ de vrij zeldzame associatie van lymfomatoïde papulose (mijns inziens te beschouwen als pseudolymfoom, niet als CTCL) met M. Hodgkin, MF en anaplastisch grootcellig CD30+ CTCL, de panniculitis variant, de atypische varianten van het sézarysyndroom, meningeale loca-

tie van MF of sézarysyndroom, de optie van allogene stamceltransplantatie voor sommige patiënten met CTCL (met weliswaar *reduced intensity conditioning* in de beginfase, maar daarna een obligate 'GVHD'-fase). Aangaande cutane B-cellymfomen (CBCL) werd ondermeer duidelijk: goede prognose bij het type follicelcentrumlymfoom en marginale zone-lymfoom (> 95% vijfjaarsoverleving), matige tot slechte prognose bij het diffuus grootcellige *leg type* (BCL2+) type, bij stagering van het cutane marginale zone-B-cellymfoom is een cristabiopt niet noodzakelijk. Willemze publiceerde in 2005 een zeer fraai reviewartikel: *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*.⁷ Daar staat het (bijna) allemaal in. Bedankt, Rein!

Bij een minderheid is het beloop van het cutane T-cellymfoom infaust, met *wasting disease* en een voor de patiënt vaak zwaar ziekteproces met uitgebreide cutane ulceratie. Samenwerking met de huisarts voor begeleiding in de terminale fase is geboden. Een goed 'slecht nieuws gesprek' leren voeren is geen luxe. De begeleiding van patiënten met een cutaan lymfoom is vaak arbeidsintensief. Soms betreft het nog jonge mensen, al of niet met kinderwens. Vaak duurt de begeleiding vele, vele jaren. Daar loont zich de inzet van de arts, want patiënten stellen goede begeleiding absoluut op prijs. Samenwerking in het UMC en tussen UMC en de regio is essentieel. Bij een standaard-MF (zie *Mycosis fungoides, disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients*⁸) is het vaak een goede zaak als de verwijzend dermatoloog uit de regio hoofdbehandelaar blijft, bij ongewone varianten is het meestal wel zo praktisch als het regionale centrum hoofdbehandelaar wordt.

Conclusie: patiënten met een cutaan lymfoom zijn gebaat bij begeleiding door een centrum met expertise in een kader van intramurale en regionale en landelijke samenwerking.

MASTOCYTOSE

Mastocytose wordt gekenmerkt door monoklonale proliferatie van mestcellen en is daarmee enigszins vergelijkbaar met een lymfoom. Bij de meerderheid van de patiënten is er sprake van een indolent proces, zonder verkorting van de levensverwachting. Bij een minderheid van de patiënten zijn er echter ernstige klachten, zoals flushing, gastro-intestinale klachten en shock, waarbij bepaalde geneesmiddelen (cave NSAID's), sommige voedingsmiddelen en wespen/bijen/kwallen uitlokkende factoren kunnen zijn. Onderzoek in Groningen heeft uitgewezen, dat osteoporose voorkomt bij ongeveer 50% van de patiënten (mannen en vrouwen) met indolente systemische mastocytose (normaal bij 10-15% van de vrouwen en < 10% van de mannen > 50 jaar).⁹ In dat geval is actieve medicamenteuze preventie van progressie geboden.

De hoogte van de serum-tryptasespiegel is een indicator voor het bestaan van systemische mastocytose, aan te tonen door beenmergonderzoek, welk onderzoek dient te voldoen aan strikte criteria. Bij een serum-tryptasespiegel > 20 µg/l is de kans zeer groot

op het aantonen van systemische mastocytose, bij een serumspiegel 10-20 µg/l is de kans groot, bij een serumspiegel < 10 µg/l is de kans klein. Opmerkelijk is dat circa 10% van de systemische mastocytosepatiënten geen cutane mastocytose heeft, maar dat dat bij mensen met systemische mastocytose met een wesp/bijenreactie circa 50% is. Er lijkt een populatie personen met systemische mastocytose zonder cutane mastocytose te zijn, waarvan de leden pas ontdekt worden naar aanleiding van een insectensteekreactie. Ook voor de histologische bevestiging van de dermatologische werkhypothese cutane mastocytose gelden strikte criteria: er dient een 'reincultuur' mestcellen te zijn, geen infiltraat met onder andere mestcellen. Men twijfelt aan het bestaan van teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TEMP), het is niet opgenomen in de WHO-classificatie van mastocytose.⁹ In en om een klassieke bruinrode maculaire urticaria pigmentosa laesie kan soms teleangiectasia optreden, maar alleen teleangiectasia (klinisch of histologisch) is onvoldoende voor de hypothese cutane mastocytose.

Na de diagnose is follow-up van de serum-tryptase-spiegel essentieel, aanvankelijk bijvoorbeeld één keer per jaar, later, als het proces stabiel blijkt, minder frequent. Bij klachten van systemische mastocytose zal de internist-allergoloog veelal de hoofdbehandelaar zijn. Bij klachten van cutane mastocytose zijn de therapeutische opties bij de dermatoloog beperkt (vermijden van histamine liberatoren, antihistaminica, fotherapie, eventueel lokaal steroid, chirurgische methoden). Fotherapie (PUVA, UVB) is in de Groningse ervaring zelden voldoende effectief. Bij een verhoogd serum tryptase is instructie voor het gebruik van EpiPen® aan te raden (twee epinefrine auto-injectors/patiënt). Uit onderzoek in Rotterdam (2002) bleek, dat spontane remissie van cutane mastocytose bij kinderen minder vaak optrad dan men vroeger dacht, dat wil zeggen op 15-jarige leeftijd geen complete remissie bij 50-80%, maar slechts bij 15%, bij 64% een partiële remissie en bij 21% geen remissie.⁹ Anderzijds is in Groningen aangetoond, dat bij volwassenen met systemische en/of cutane mastocytose, anders dan men vroeger dacht, soms spontane remissie optreedt.⁹

Deze patiëntengroep, volwassenen en ouders van kinderen met mastocytose, heeft vaak grote behoefte aan informatie, net als de patiënten met een cutaan lymfoom. Hoe meer expertise, hoe helderder de informatie kan zijn. Mondelinge informatie kan ondersteund worden door informatie van internet (www.mastocytose.nl). Patiënten komen van overal naar het Groningse expertisecentrum, ook uit het buitenland, met name België. Het Multidisciplinaire Mastocytose Spreekuur UMCG (afdeling Allergologie-interne, Hematologie, Dermatologie en Pediatrie) bestaat sedert 2004 en heeft inmiddels circa driehonderd patiënten gezien. Bij een klein deel werd de elders gestelde diagnose mastocytose in het UMCG niet bevestigd, maar was er sprake van bijvoorbeeld UNTS, polyklonale cutane plasmocytose en dergelijke.

Conclusie: bij mastocytosepatiënten of patiënten

verdacht daarvan is er duidelijk behoefte aan een expertisecentrum; het Groningse expertisecentrum heeft middels zorgvuldig retrospectief onderzoek een wezenlijke bijdrage geleverd aan de kennis aangaande mastocytose.

ERFELIJK MELANOOM

Het aantal personen in Nederland met huidkanker neemt sterk toe, thans heeft circa 1 op de 6 Nederlanders in zijn/haar leven huidkanker. Circa 45.000 personen hebben elk jaar voor het eerst huidkanker, waarvan circa 10% melanoom (circa 4500 mensen). Daarvan heeft circa 8% erfelijk melanoom, dat wil zeggen dat het ook bij familieleden voorkomt (melanoom bij minimaal twee eerstegraads verwanten of bij drie eerste- of tweedegraads familieleden aan één kant van de familie) en dat bij een deel van die families een relevante DNA-mutatie aangetoond kan worden. Daarbij kan men onder andere volgens de UMCG Werkgroep Erfelijk Melanoom (opgericht in 2010; afdelingen Dermatologie en Klinische genetica) *low grade risk* en *high grade risk* families onderscheiden, dat wil zeggen families met veel familieleden met melanoom met vaak een relevante DNA-mutatie (*high risk*) en families met weinig familieleden met melanoom met minder vaak een relevante DNA-mutatie (*low risk*). Er zijn echter veel factoren die de risicoanalyse bemoeilijken. Bijvoorbeeld: bij een kleine familie is het moeilijker iets te zeggen over deze risicogradatie dan bij een grote familie. En niet bij elke familie met twee verwanten met melanoom is er sprake van erfelijkheid. In landen als Australië speelt zonlicht een belangrijke rol. De P16-Leidenmutatie in het CDKN2A-gen komt in Nederland regelmatig voor bij families met erfelijke melanoom (met een lifetimerisico op melanoom bij mutatiedragers van circa 70-80%, geen 100%). Die mutatie is bovendien geassocieerd met een risico van circa 30% op > 1x melanoom (normaliter is het risico op > 1x melanoom minimaal) en van circa 15% op pancreascarcinoom bij personen > 45 jaar. Er worden echter frequent *Unspecified Variant* (UV) mutaties in het CDKN2A-gen gevonden, waarvan de betekenis onbekend is. En lang niet iedereen stemt in met DNA-analyse, want zeker voor jonge mensen kan het vaststellen van een mutatie ongewenste effecten geven, financieel en emotioneel.

Bij het inschatten van het melanoomrisico bij een individuele patiënt telt: a) de anamnese van patiënt en familie aangaande melanoom en pancreascarcinoom (hoge *relative risk*); b) de aanwezigheid van het Dysplastisch Naevus Syndroom (DNS) fenotype (> 5 klinisch atypische moedervlekken; lagere *relative risk*); c) het totaal aantal moedervlekken (nu > 100, was > 60; lage *relative risk*); d) het huidtype qua zonlichtgevoeligheid en hoeveelheid expositie met/zonder zonlichtverbranding (lage *relative risk*, in Nederland). Maar kloppen de anamnestiche gegevens aangaande de familieanamnese wel? Wat is dat eigenlijk precies, dat DNS-fenotype? Zijn er verschillende DNS-fenotypes? Wat is eigenlijk een

klinisch atypische moedervlek? Is er verschil in relevantie ten aanzien van de risico-inschatting tussen de verschillende typen klinisch atypische moedervlek, zoals het maculaire, vlakke 'klassieke' type met irregulaire pigmentatie en irregulaire begrenzing, het deels verheven 'spiegelei' type en het *central speckled dot* type? Het is nog niet scherp allemaal. Toch is het streven om een scherpe, begrijpelijke conclusie te bereiken ten aanzien van het melanoomrisico.

De dermatoloog heeft wat te bieden, want preventieve controle voor melanoom bij mensen met een verhoogd melanoomrisico lijkt effectief (bij detectie veelal Breslow < 1 mm), mogelijk uitmondend in een normale levensverwachting (preventieve controle voor pancreascarcinoom ligt veel lastiger). Bij mensen zonder DNS-fenotype kan in overleg met patiënt/partner volstaan worden met instructie voor jaarlijkse preventieve zelfcontrole in samenwerking met de partner of de huisarts (voor de rug), wellicht ook als het een eerstegraadsverwant van een mutatie drager of melanoompatiënt betreft met onbekende mutatiestatus. Bij mensen met een DNS-fenotype met vele klinisch atypische moedervlekken is jaarlijkse preventieve controle door een getrainde arts met hulp van de dermatoscoop vaak wel zo praktisch. *Mole-mapping* van klinisch atypische moedervlekken met het in kaart brengen van basisdocumentatie middels een tekening en fotografische documentatie (ook van het dermatoscopisch beeld) kan helpen, evenals diagnostische excisie van de klinisch meest atypische laesie voor PA-onderzoek op histologische dysplasie. Ontbreekt in die laesie histologische dysplasie, dan zou dat misschien gunstig kunnen zijn. Maar de methode van inschatting van het melanoomrisico en het preventieve follow-upmodel zijn nog in ontwikkeling, het is allemaal nog niet uitgekristalliseerd. En als men een goed gestructureerde oncologiebrief heeft gecomponeerd met een heldere, begrijpelijke conclusie en idem beleidsadvies voor in de steeds opnieuw in elke volgende brief op te nemen kop, dan moet men overwegen om in de verzendlijst van de brief de patiënt zelf op te nemen (uiteraard na overleg met de patiënt). Want als organisatie van screening op melanoomrisico van directe familieleden (denk aan siblings en kinderen) aan te raden is, wordt het een stuk makkelijker, als de betrokken familieleden met een kopie van die brief hun huisarts bezoeken voor overleg. Ook een consult klinische genetica, uitsluitend voor overleg, kan patiënt en familieleden helpen de situatie 'in de knip' te krijgen. Conclusie: melanoomrisicoanalyse bij personen/families verdacht van erfelijk melanoom kan tijdrovend zijn, wil men alles netjes op een rijtje zetten, onder andere door samenwerking met de klinisch geneticus (diagnose/adviezen) en de huisarts (uitvoering preventie), maar wordt door de patiënten/familie in kwestie meestal hogelijk gewaardeerd.

MAGIE

Daar hebben we het nog niet echt over gehad. Ja, als je te maken hebt met een familie van twaalf kinderen

uit één nest, waarvan er inmiddels zes melanoom hebben gehad (deels daardoor overleden), dan kan het zijn, dat het zevende kind elk jaar met een fles wijn op je spreekuur verschijnt om het lot om te kopen. Dat is magie. Dat geldt ook voor de patiënt, die voor controle komt na zes keer een melanoom te hebben gehad en het fijn vindt als de arts rekening houdt met de al of niet terechte intuïtie van patiënt (nieuwe melanomen worden vaak door patiënt zelf gesignaleerd). Dus niet alleen kan expertise en professionaliteit geruuststellend werken, het product expertise moet ook verkocht worden, wil het optimaal werken. In de zorgvuldigheid van werken en omgaan met de patiënt, zit volgens mij een brok(je) magie. Die magie hebben sommigen meer dan anderen, die magie kan per dag, per uur wisselen, is afhankelijk van de interactie tussen individuen. Die magie is kostbaar, dient, Deo volente, niet opgeofferd te worden aan overheersende wetenschappelijke ambities. Kwaliteitsbewaking hoeft die magie niet in de weg te staan, integendeel. Inzet, ook naar de patiënt toe!

LITERATUUR

1. Vriend HJ, Koedijk FDH, Broek IVF van den, et al. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2010. RIVM report number 210261009/2011.
2. French P, Gombert M, Janier M, et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2009;20:300-9.
3. Schuring RP. Determinants for the development and course of leprosy – findings from a prospective cohort study. Universiteit van Amsterdam, proefschrift, 2009.
4. Faber WR, Hay RJ, Naafs B. Imported skin diseases. Maarssen, Elsevier, 2006.
5. Slim E. Functioning with leprosy impairments in the Netherlands: the consequences and diagnosis of foot abnormalities. Universiteit van Amsterdam, proefschrift, 2011.
6. Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, et al. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T-lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol* 2009;31:317-22.
7. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
8. Doorn R van, Haselen CW van, Voorst Vader PC van, et al. Mycosis fungoides. Disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-10.
9. Doormaal JJ van, Voorst Vader PC van. Mastocytose, vaak meer dan een huidziekte alleen. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19:61-70.
10. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en Vereniging Klinische Genetica Nederland. Erfelijke tumoren. Richtlijnen voor diagnostiek en preventie, 2010. www.oncoline.nl/dermatologie/FAMMMsyndroom

SAMENVATTING

Op het afscheidssymposium van P.C. van Voorst Vader op 1 september 2011 in het UMCG wordt door zes sprekers (Waugh, Gomberg, Faber, Willemze, Van Doormaal, Sijmons) aandacht besteed aan bijzondere expertisegebieden van degene die op dat symposium uitgeluid wordt vanwege het bereiken van de pensioengerechtigde leeftijd. Deze bijzondere expertisegebieden zijn: soa, syfilis, tropische dermatologie, cutane lymfomen, mastocytose en erfelijk melanoom. In dit artikel wordt toegelicht waarom het een goede zaak is dat er mensen in een Universitair Medisch Centrum zijn met expertise op de genoemde gebieden.

TREFWOORDEN

soa – syfilis – lepra – cutane lymfomen – mastocytose – erfelijk melanoom – afscheidssymposium

SUMMARY

At the farewell-symposium of P.C. van Voorst Vader on September 1, 2011, at the University Medical Center in Groningen, The Netherlands, six speakers (Waugh, Gomberg, Faber, Willemze, van Doormaal, Sijmons) highlight special areas of expertise of the person, who is highlighted himself because of having reached retiring age. These special areas of expertise are: STD, syphilis, tropical dermatology, cutaneous lymphomas, mastocytosis and hereditary melanoma. The article elucidates backgrounds that support the existence of persons in a University Medical Center with expertise in the above mentioned areas.

KEYWORDS

STD – syphilis – leprosy – cutaneous lymphomas – mastocytosis – hereditary melanoma – farewell-symposium

Verkorte productinformatie Enbrel

Samenstelling: Enbrel bevat als werkzaam bestanddeel etanercept en is verkrijgbaar als: 1) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 2) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor kinderen, 3) 25mg en 50mg oplossing voor injectie in een vorgevulde injectiespuit en 4) 50mg oplossing voor injectie in een vorgevulde pen (MYCLIC). **Indicaties:** Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op disease-modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij contra-indiceerd), ontoereikend is gebleken. Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden bij intolerantie voor methotrexaat, wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren en voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Enbrel is tevens geïndiceerd voor: **polyarticulaire juveniele idiopathische artritis** bij kinderen vanaf 4 jaar die ontoereikend reageren op of intolerant zijn voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 4 jaar. Actieve en progressieve **arthritis psoriatica** bij volwassenen, bij onvoldoende respons op disease-modifying antirheumatic drugs. Behandeling van ernstige actieve **spondylitis ankylopoëtica** bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. Matige tot ernstige **plaque psoriasis** bij volwassenen waarbij andere systemische therapie (zoals PUVA, methotrexaat of ciclosporine) onvoldoende effectief of contra-indiceerd was. Chronische ernstige **plaque psoriasis** bij kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Farmacotherapeutische groep:** Immunosuppressieve middelen, tumornecrosefactoralfa-(TNF-α-) remmers ATC code: L04AB01. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Infecties: Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Enbrel dient niet gestart te worden bij patiënten met een actieve infectie, inclusief chronische en lokale infecties. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een medische geschiedenis die een predispositie kan vormen voor infecties. Tuberculose: Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extrapulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voordat met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op actieve- als inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voordat met Enbrel gestart wordt. Enbrel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dragers van HBV. Verergering van hepatitis C: Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. **Geplijktigde behandeling met anakinra:** Gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra wordt afgeraden omdat gelijktijdige toediening van deze middelen in verband is gebracht met een hoger risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Gelijktijdige behandeling met abatacept wordt niet aanbevolen. **Allergische reacties:** Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel-behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. Immunosuppressie: Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, kan de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast, aangezien TNF ontstekingen mediert en de cellulaire immunorespons moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd. **Maligniteiten** en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verschillende maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen). Melanoom en non-melanoma huidkanker zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Gevallen van Merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker. **Vaccinaties:** Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Vorming van auto-antilichamen: Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen. **Hematologische reacties:** Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie (sommige met een fatale afloop) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Enbrel. **Voorzichtigheid** dient te worden betracht bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van bloedyscrasien. **Neurologische aandoeningen:** Er zijn zelden demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. Daarnaast zijn er zeer zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën. **Congestief hartfalen (CHF):** Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergeren van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. **Alcoholische hepatitis:** Enbrel dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben. **Wegener-granulomatosis:** Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatosis. **Hypoglykemie** bij patiënten die worden behandeld voor diabetes. Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiële van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkelen van deze patiënten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: Infecties, reacties op de injectieplaats. Vaak: Allergische reacties, auto-antilichaam vorming, pruritus, koorts. Soms: Ernstige infecties (zoals pneumonie en sepsis), non-melanoma huidkankers, trombocytopenie, systemische vasculitis (waaronder antineutrofile cytoplasmatische antilichaampositieve vasculitis), uveïtis, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), angio-oedeem, urticaria, uitslag, psoriasisiforme huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe of eerder wordende uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handenpalmen en de voetzolen). Zelden: tuberculose, opportunistische infecties, lymfomen, melanomen, anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie, ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS zijzend op multiple sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals optische neuritis en myelitis transversa, verergering van congestief hartfalen, verhoogde leverenzymen, cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, subacute cutane lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, lupusachtig syndroom, sarcoidose, auto-immuun hepatitis. Zeer zelden: aplastische anemie, perifere demyelinisatie (inclusief het syndroom van Guillain-Barré, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie), toxische epidermale necrolyse. Niet bekend: leukemie, Merkelcelcarcinoom, macrofaagactivatiesyndroom. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens varicella, appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door streptokokken groep A, diabetes mellitus type I en infectie van zacht weefsel en postoperatieve wonden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **Afleveringsstatus:** U.R. Registratienummers: EU/199/126/001-022. **Vergoeding en prijs:** Enbrel wordt onder voorwaarden vergoed. **Voor medische informatie over dit product** belt u met 0800-MEDINFO (8334636). De volledige productinformatie (SPC van 29 juni 2011) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Wyeth Europe Ltd, Verenigd Koninkrijk. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger:** Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel, Juli 2011



Pfizer bv Postbus 37, 2900 AA Capelle aan den IJssel, www.enbrel.nl, www.pfizer.nl



11.DPI.1.45

DERMATOLOGIE IN BEELD

Luieruitslag in de nek?

F. van Rooijen¹, B.J.M. Vlaminckx², R.I.F. van der Waal³¹ Anios, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht² Klinisch microbioloog, afdeling Medische Microbiologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

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

Een drie maanden oud meisje had sinds enkele weken last van huiduitslag in de nekplooi. Gebruik van zinkoxide smeersel FNA gaf geen duidelijke verbetering. In de huidplooiën van de nek werd

een erythematopapuleuze plaque gezien met langs de rand meerdere satellietlaesies (figuur). Deze satellietlaesies, de zogenaamde 'eilandjes voor de kust', zijn kenmerkend voor een infectie met de gist *Candida albicans*.

Intertrigo is een dermatose in huidplooiën, die ontstaat als gevolg van tegen elkaar aanliggende huidgedeelten. Op een dergelijk relatief warmere, vochtige plaats gedijt *C. albicans* goed, zoals bij patientjes van haar leeftijd ook frequent wordt gezien in het luiergebied. Deze gistinfectie werd behandeld met ciclopirox olamine (Loprox®) crème waarna al snel verbetering te zien was.

Diagnose
Candida intertriginosa.



Figuur. Erythematopapuleuze plaque in de nek met 'eilandjes voor de kust'.

DERMATOSCOPIE

ANTWOORDEN

Casus 13

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

Diagnose: verruca seborrhoeica

Bespreking: over het algemeen vertonen gepigmenteerde laesies op de scalp, zoals verrucae seborrhoeicae, basaalcelcarcinomen en melanocyttaire laesies, eenzelfde dermatoscopisch patroon zoals kan worden gezien bij analoge gepigmenteerde laesies op andere lichaamsdelen, met uitzondering van het gelaat, de acra en de mucosa. (Zalaudek et al. J Am Acad Dermatol 2004;51:88-90). In deze laesie worden geen kenmerken gezien voor een melanocyttaire laesie (zoals een pigmentnetwerk, streaks of geaggregeerde globules) en ook geen globulair patroon volgens de patroonanalyse wat dan zou kunnen wijzen op een naevus naevocellularis. Kenmerken voor een (gepigmenteerd) basaalcelcarcinoom zoals esdoornbladachtige structuren, ovoïde structuren, spaakwielstructuren en vertakkende vaatjes ontbreken. Deze laesie toont typische kenmerken voor een verruca seborrhoeica, zoals een gyri-en sulcipatroon, pseudohoorncysten en pseudofolliculaire openingen. Gezien de typische kenmerken bij klinisch onderzoek en dermatoscopie is er geen indicatie voor aanvullend histologisch onderzoek.

Casus 14

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

Diagnose: superficieel spreidend melanoom met nodulaire component, breslowdikte 1,5 mm, Clark-level IV met vaso-invasieve groei zonder ulceratie of microsatellitose.

Bespreking: de laesie toont melanocyttaire kenmerken, namelijk bruine geaggregeerde globules (helemaal boven op 12 uur in de dermatoscopieopname). De sterke asymmetrie in vorm, structuren en kleuren, de wisselend scherpe begrenzing, de multiële verschillende kleuren, met name de blauw-witte kleur en de nodulaire component in deze laesie pleitten voor een (deels/secundair nodulair) melanoom. Haargroei in een laesie wordt vaak gezien als een benigne kenmerk, zoals bij een dermale naevus, maar sluit een melanoom nooit zeker uit. Paars-rode vaatkluwens door de gehele laesie zijn het kenmerkende structurelement van angiomen.

Omdat bij deze casus voor de differentiële diagnose gedacht moet worden aan een melanoom met een nodulaire component en potentieel snelle groei is de enige diagnostische optie excisie.

TEST UW KENNIS

ANTWOORDEN

1. De meest waarschijnlijke diagnose is porphyria cutanea tarda.
2. Porphyria cutanea tarda (PCT) is de meest voorkomende van de groep van porfyrieën, aandoeningen veroorzaakt door defecten in de biosynthese van haem. Porphyria cutanea tarda is het gevolg van remming van het enzym uroporphyrinogeen-decarboxylase (UROD), waardoor uroporfyrines worden opgehoopt. Bij deze enzymremming speelt ijzer in de lever een belangrijke rol; bijna alle patiënten met PCT hebben een verhoogd serumferritinegehalte. De opgehoopte porfyrynes diffunderen vanuit het plasma in de omringende weefsels en veroorzaken in de huid een fototoxische reactie bij blootstelling aan zonlicht.
Bij ongeveer 25% van de patiënten is de inhibitie van het enzym erfelijk bepaald (type II). Bij de andere patiënten (type I) is de remming van het UROD-enzym verworven en wordt veroorzaakt door een of meer van de volgende factoren: subklinische (erfelijk bepaalde) hemochromatose, alcohol, oestrogenen (orale anticonceptie of oestrogensuppletie) en hepatitis C-infectie (vooral bij patiënten afkomstig uit Zuid-Europa).
3. Bijna alle patiënten bemerken toegenomen fragiliteit van aan licht blootgestelde huid, vooral van de handruggen en de onderarmen. Al bij een lichte beschadiging (zoals stoten) laat de huid los, waardoor scherpbegrensde erosies ontstaan. De meeste patiënten met PCT ontwikkelen blaren, die meer dan een centimeter groot en pijnlijk kunnen zijn. Vervolgens ontstaan korsten, die na een paar weken verdwijnen met achterlating van atrofische littekens, milia en onregelmatige hyper- of hypopigmentatie (afbeelding 2). Wanneer er blaren op het behaarde hoofd zijn, is er na genezing vaak sprake van cicatriciële alopecie (afbeelding 3). Verder hebben veel patiënten met PCT hypertrichose op het gelaat, vooral op de slapen en het voorhoofd, soms op de oren en de armen. Andere mogelijke tekenen van PCT, die het gevolg zijn van fototoxiciteit, zijn op melasma gelijkende hyperpigmentaties van het gezicht en foto-onycholyse. Zeldzame verschijnselen zijn op morfea gelijkende plaques en heliotropie van de huid rond de ogen.
4. Wanneer u de diagnose vermoedt, kunt u porfyrynes laten bepalen in urine en feces. Bij PCT zijn uroporfyrines in de urine verhoogd en is er een toename van isocoproporfyryne in de feces. Ook zult u de leverfuncties aanvragen (u had inmiddels het plethorische uiterlijk van uw patiënt gezien) en het serum ferritine.

LITERATUUR

- Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Porphyria cutanea tarda – when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:735-45.
- De Groot AC, Toonstra J. *Casuïstiek in de Dermatologie deel 1*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum 2009, 69-72 (ISBN 9789031361885).



Afbeelding 2. Een genezende bulla (5^e straal), atrofische littekens en pigmentverschuivingen.



Afbeelding 3. Cicatriciële alopecie bij porphyria cutanea tarda.

HUID, SEKS EN CURIOSA

Lijfspraak

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

Iemand die bekend staat als koude kikker of koele minnaar, is niet alleen emotioneel maar ook fysiek wat koeler. De verklaring daarvoor luidt dat mensen met een onderkoeld temperament meestal meer gespannen zijn, waardoor er relatief minder bloed naar de huid en meer bloed naar de spieren gaat, ter voorbereiding op een 'fight-flight(-freeze)'-reactie. Zou het waar zijn? Het tegenovergestelde is veel aannemelijker: bij de hartstochtelijke minnaar die brandt van verlangen en in vuur en vlam staat van een nieuwe liefde, staan alle bloedvaten en poriën in de huid wijd open. Die persoon is ook werkelijk verhit. Bij sommigen mensen, vooral vrouwen, is de opwinding die leidt tot temperatuurstijging, vaak goed te zien aan het coeur of de hals. Zij krijgen dan een roze gloed of rode vlekken, net als iemand met blozende wangen. De lichamelijke gesteldheid is dan als het ware een spiegel van de ziel.

MASKERADE

Zoals de gesproken taal van cultuur tot cultuur verschilt, varieert ook de lichaamstaal per cultuur en individu. Al zijn er een paar universele basisignalen, zoals ja knikken, nee schudden, schouders ophalen en wenkbrauwen fronsen. Sommige gebaren hebben een uiteenlopende betekenis, zoals op het hoofd krabben. Dat kan duiden op zweten, roos, luis, vergeetachtigheid, verlegenheid, onzekerheid, nadenken of liegen. Net als gesproken taal bevat lichaamstaal overeenkomstige woorden met verschillende betekenissen (homoniemen) en verschillende woorden met overeenkomstige betekenissen (synoniemen). Vooral de handen en het gezicht zijn gebarenrijk. Denk echter niet dat men aan iemands gebaren ook meteen de achterliggende gedachten kan aflezen. De huid is vaker niet dan wel de spiegel van de ziel. Want de mimiek die men de omgeving voorspiegelt, toont zelden het ware gezicht. We hebben babyfaces, pokerfaces, feestgezichten, begrafenisgezichten, treingezichten, enzovoorts.

Ze kon zich nog goed herinneren dat ze naar zijn mond had gekeken, hoe die bewoog tijdens het spreken. En dat ze aan een dolfijn had gedacht, toen ze die mond voor het eerst had gezien.

Huid & Haar, Arnon Grunberg



Kinderen leren al op jonge leeftijd een pokerface aan te nemen.

We oefenen een zorgvuldige discipline uit op de uitdrukking van ons gezicht en lichaam. We kammen ons haar, brengen make-up aan, scheren haren weg en zorgen dat we geen loopneus hebben. We glimlachen voortdurend, want onze glimlach is niet alleen een teken van plezier, tevredenheid of genoegen, maar ook een manier om ons handelen te verdedigen of ons te verontschuldigen. Vandaar dat we dat visitekaartje tevoorschijn halen als we in de trein naast iemand gaan zitten wanneer er geen andere plaats meer vrij is of als iemand tegen ons aan botst in een overvolle bus. Die glimlach zegt: "Sorry, ik wil u geen last bezorgen, neemt u mij niet kwalijk." Het is het masker dat wij voortdurend dragen.

Ze gelooft hem niet. Misschien is dat wat ze van hem wil. Door het masker heen prikken. Ze wil de onverstoortbaarheid van hem afpellen.

Huid & Haar, Arnon Grunberg

Het masker gaat verder dan de gelaatsspieren. We maskeren ons hele lichaam. Vrouwen zitten met hun benen tegen elkaar om geen seksuele signalen uit te zenden, vooral als zij korte rokken dragen.



Vrouwen leren al op jonge leeftijd een decante zithouding aan te nemen.

Mannen pakken hun geslachtsdelen in om niet te laten zien dat de zaak bungelt of per ongeluk is gaan staan. Vrouwen dragen bh's om hun borsten op te krikken of brengen een ondoorzichtig plakband aan, waardoor zij met hangborsten ook naakt voor de dag kunnen komen. We lopen rechtop, houden onze buik in met riemen, korsetten en als het moet met spierkracht. Dat laatste is mooi te zien op het strand. Albert Scheflen, auteur van *Body Language and the Social Order*, nam allerlei fysiologische veranderingen waar bij mensen die wandelen langs de kustlijn. Hij merkte op dat de spieren zichtbaar oprekken als voorbereiding op een confrontatie met de andere sekse: het lichaam strekt zich, de borst komt naar voren, de buik wordt ingetrokken. De veranderingen zijn nog beter zichtbaar als man en vrouw elkaar zo dicht naderen dat oogcontact mogelijk is. Die houding verdwijnt weer als ze elkaar zijn gepasseerd. Het doet een beetje denken aan een fietser die een andere fietser heuvelopwaarts wil passeren; hij 'kruipt' langzaam naar de ander toe en gaat er dan in volle vaart voorbij (ook weer niet te hard, want dan valt het zo op), om dan twintig tot dertig meter verderop weer geleidelijk vaart te minderen.

Automobilisten vertonen soortgelijk gedrag. Die geven ook een peut extra bij het inhalen en nemen dan gas terug als ze er voorbij zijn. Als ze dan één minuut later weer worden ingehaald door de automobilist die ze kort daarvoor passeerden, komt dat omdat ze dan weer met andere dingen bezig zijn. De auto is namelijk ook weer juist de plek waar het masker nog eens wordt afgezet. In de auto zijn onze lichaamszones vergroot en vaak voelen we ons dan zo ontspannen dat het masker even af kan. En de inhalende medeweggebruiker krijgt dat iets van die naakte ziel te zien: iemand die onbekommerd uitgebreid in zijn neus zit te wroeten of luidkeels meezingt met muziek.

Ja is prima, nee is ook goed, dat is veelal zijn houding ten opzichte van de medemens, en zijns inziens de weg naar het grootste geluk, maar er zijn vrouwen die menen dat er iets mysterieus achter zit, een vulkaan, is het niet een die op uitbarsten staat dan toch op zijn minst een slapende.

Huid & Haar, Arnon Grunberg



Buik in en borst vooruit. En dan maar hopen dat anderen je zien. Bron: <http://zeeuwseabbelaar.web-log.nl>

Hij weet niet wat hij moet zeggen. Mensen hebben fantasieën over elkaar, niet alleen seksuele, eigenlijk nauwelijks seksuele. Hij houdt de fantasie van anderen graag in leven. Bij voorkeur wil hij degene zijn die de ander in hem ziet. Waarom je afbeulen om te worden wie je bent, als je ook kunt worden wie de ander wil dat je bent? Alles binnen grenzen natuurlijk.

Huid & Haar, Arnon Grunberg

DOKTERS DIE DATEN

Spelen deze fenomenen ook in de spreekkamer? Hebben arts en patiënt ook maskers op als zij elkaar tegemoet treden? Elk consult tussen dokter en patiënt is een ontmoeting of, in moderner jargon: een 'date'. Beiden tasten elkaar af in woord, gebaar en lichaamstaal. 'Tunen' is een vereiste en dat 'tunen' gebeurt in de regel door de arts. Is het te voorspellen of de arts-patiëntrelatie een langdurig succes wordt? Inzicht in een mogelijk instrumentarium biedt psychologisch onderzoek naar de succesfactoren van echte 'dates'. Uit onderzoek naar synchrone lichaamstaal is gebleken dat mensen die vergelijkbare emoties voelen en soortgelijke ideeën en opvattingen hebben, ook hun gedrag, lichaamshouding en gebaren op elkaar afstemmen. Dit zogenoemde spie-



Arts-assistenten en dermatologen met elkaar in gesprek tijdens speeddatesessie in Papendal (Arnhem).



Veel honden lijken een beetje op hun baasje, ook qua gedrag. Ze kunnen er niets aan doen. Mensen hebben het ook. Als je iemand ziet gapen, dan heb je zelf ook de neiging tot gapen. Honden hebben precies dezelfde automatische en onbewuste imitatie-drang. Bron: <http://honden.blog.nl>

gelgedrag is een belangrijke manier om de ander te laten zien dat men geestelijk op dezelfde golflengte zit. Dat reikt veel verder dan het vrijwel gelijktijdig menstrueren van meisjes op Engelse kostscholen. Spiegelgedrag zorgt ervoor dat de ander zich op zijn gemak voelt. Daarmee zeg je tegen de ander: "We begrijpen elkaar; we hebben een band."

Uit onderzoek met in slow motion afgespeelde video-opnames komt naar voren dat niet alleen het gapen, maar ook het knippen met de ogen, het bewegen van de neusvleugels, het optrekken van de wenkbrauwen en zelfs het verwijden van de pupillen vaak synchroon verlopen. Mensen die lange tijd met elkaar omgaan en het samen prettig hebben, beginnen op den duur dan ook steeds meer op elkaar te lijken. Zoals ook de hond en de baas steeds meer op elkaar gaan lijken naarmate ze ouder worden, waarbij men dan wel moet bedenken dat veel mensen onbewust neigen te kiezen voor een dier dat uiterlijk al veel op hen lijkt. Het spiegelen van elkaars gelaatsuitdrukkingen en lichaamstaal is een wederkerig proces.

Dat geldt ook voor de gewone huis- tuin-en-keukentaal. Naarmate mensen meer dezelfde woordsoorten gebruiken, vallen ze eerder op elkaar. Met woordsoorten bedoelen wij het gebruiken van ongeveer evenveel lidwoorden, evenveel voorzetsels en evenveel persoonlijke voornaamwoorden. Een grote overeenkomst in het gebruik van deze woordgroepen voorspelt in hoge mate het succes van een date, een succes dat bij nameting na drie maanden follow-up behouden blijft. Als de date is gelukt en de twee die elkaar aantrekkelijk vinden bij elkaar blijven, kan hun taalgebruik zelfs met elkaar vergroeien. Ook dat zie je dan terug in de manier waarop mensen hun hond aanspreken.

Dit alles opent een verrassend perspectief voor de arts-patiëntrelatie. In het kader van verplichte

LICHAAMSTAAL

Ik teken een stoel
en je gaat erop zitten.

Ik noem de naam van de zon
en je knippert met je ogen.

Ik droom van een tafel
en je schuift bij om te eten.

Ik zeg het woord water
en je spoelt er je mond mee.

Ik bedenk iets over liefde
en je glimlacht naar mij.

Ik wijs naar een onbeslagen bed
en je onderdrukt een geeuw.

Ik roep iets naar de hemel
en je ontplooit je vleugels.

Ik neem een foto van je
en je ogen houden de tijd vast.

Ik sluip naar je slapend lichaam
en raak gevangen in je ademhaling.

Ik lees een boek en op elke bladzijde
vormen de letters telkens jouw naam.

Ik vertel de dag luidop over jou
en jij verdwijnt stil in de nacht.

Ik verstop je in een donker landschap
en je wordt een rivier van licht.

Ik kijk op naar de maan
en zij heeft jouw gezicht.

Willem M. Roggeman

nascholing – of in hun vrije tijd – zouden dermatologen veel meer moeten daten! Het zou het contact met de patiënt ten goede komen. Dat Nederlandse dermatologen tijdens hun nascholing daten met assistenten, is in dit kader een bemoedigende ontwikkeling!

LITERATUUR

- Schefflen A.E. *Body Language and the Social Order: communication as behavioral control*. Englewood Cliffs (N.J.): Prentice-Hall, 1973.
- Grunberg A. *Huid en haar*. Nijgh & Van Ditmar, Amsterdam, 2010.