

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. W.P. Arnold, hoofdredacteur

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, 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

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. A.Y. Goedkoop, dr. T.J. Stoof

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

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. W.P. Arnold, afdeling Dermatologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei
W. Brandilaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@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 Figeeuweg 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

©2012 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 88,- per jaar.
Buitenland € 315,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

Inflammatoire dermatosen 222

PROGRAMMA

223

ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

Erythrodermie 226
Eczeem en pruritus bij de geriatrische patiënt 228
Atopische dermatitis bij volwassenen: toekomstperspectieven 233
De pathologische benadering van urticariële dermatosen 239
De klinische benadering van granulomateuze dermatosen 241
Granulomateuze dermatosen onder de microscoop 246

INTERVIEW

Zo vader, zo dochter... 254

DERMATOPATHOLOGIE

256

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Kwik 259
Het vermeende pikken en plakken van Prakken 262

DERMATOSCOPIE

264

CONGRESVERSLAG

DIO-dagen – Blik op de toekomst 266

VERENIGING

Samenwerking NVDV, Huidfonds en Huidpatiënten Nederland 270
Atopic dermatitis: Epidemiology & off-label therapy 271

TEST UW KENNIS

274

DERMATOLOGIE IN BEELD

Laptopbenen 275

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Frans Rosweide: Ontlading.
Daar er in onze nieuwe kliniek Centrum Oosterwal nog vrijwel niets aan de muur hing en het feit dat ik besloten had voor het eerst mee te willen doen aan de Kunsttiendaagse in Bergen stond bij mij de drive, naast mijn reguliere dermatologiewerk, nog meer te gaan schilderen. Dit was een van de schilderijen die ik voor de Kunsttiendaagse maakte. Ik schilder graag vrouwen in verschillende poses en gemoedstoestanden.
Acryl op doek 100 x 120 cm.

*Thema voor 2012: kunstwerken door dermatologen.
Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden?
Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl*

TEN GELEIDE

Inflammatoire dermatosen

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

De themadag van 2012 behandelt de core business van de dagelijkse dermatologische praktijk namelijk de inflammatoire dermatosen. De grote hoofdstukken zoals eczemateuze, lichenoid, granulomateuze, neutrofiele en urticariële dermatosen passeren de revue en worden zowel klinisch als histologisch onder de loep genomen. Een aantal ervaren experts op deze terreinen werd bereid gevonden om ons te gidsen in de nieuwe inzichten, behandelingen en valkuilen van deze dermatosen.

We hopen u dan ook massaal te mogen begroeten in het Evoluon te Eindhoven op zaterdag 21 april a.s. op onze leerrijke tocht door de dermatologische, inflammatoire jungle.

De themadagcommissie

Prof. dr. Rick Hoekzema, dr. Stefan Kerre, dr. Daniëlle Kuijpers en prof. dr. Julien Lambert

ORGANISATIE

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

LOCATIE

Evoluon
Noord Brabantlaan 1
5652 LA Eindhoven
Nederland
Telefoon: +31 (0)40 250 46 02

BESTUUR

Voorzitter
Prof. dr. Siegfried Segaert

Secretaris
Dr. Jos Vanhee

Penningmeester
Prof. dr. Maurice van Steensel

Algemene leden
Dr. Marcel Bekkenk
Dr. Stefan Kerre
Dr. Daniëlle Kuijpers
Prof. dr. Katia Ongenaes
Dr. Maarten Vermeer

SECRETARIAAT

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

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon
Organisation of medical congresses
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Nederland
Telefoon: +31 (0)40 285 22 12
Fax : +31 (0)40 285 19 66
E-mail: secretariaat@mediscon.nl

HOOFDSPONSORS

Abbott, Galderma, Leo, Pfizer

PROGRAMMA

ZATERDAG 21 APRIL 2012

09.00 - 09.25 uur	Ontvangst en Inschrijving
09.25 - 09.30 uur	Opening
Voorzitters:	Eczemateuze dermatosen <i>Prof. dr. Rick Hoekzema en dr. Daniëlle Kuijpers</i>
09.30 - 10.00 uur	Erythrodermie <i>Dr. Vigfús Sigurdsson</i>
10.00 - 10.30 uur	Eczeem en jeuk bij de geriatrische patiënt <i>Dr. Hilde Lapeere</i>
10.30 - 11.00 uur	Atopisch eczeem bij de volwassene, huidige en toekomstige perspectieven <i>Dr. Marie-Anne Morren</i>
11.00 - 11.30 uur	Pauze
Voorzitters:	Lichenoïde en neutrofiele dermatosen <i>Prof. dr. Julien Lambert en dr. Stefan Kerre</i>
11.30 - 12.15 uur	Lichenoïde dermatosen <i>Prof. dr. Julien Lambert en dr. David Creytens</i>
12.15 - 13.00 uur	Grand lecture Neutrophilic dermatoses <i>Prof. dr. Daniel Wallach</i>
13.00 - 14.00 uur	Lunch
Voorzitters:	Urticariële dermatosen <i>Prof. dr. Katia Ongenae en dr. Marcel Bekkenk</i>
14.00 - 14.30 uur	De klinische benadering van urticariële dermatosen <i>Prof. dr. Petra De Haes</i>
14.30 - 15.00 uur	De pathologische benadering van urticariële dermatosen <i>Dr. Paul Wynants</i>
15.00 - 15.30 uur	Pauze
Voorzitters:	Granulomateuze dermatosen <i>Dr. Jos Vanhee en prof. dr. Maurice van Steensel</i>
15.30 - 16.00 uur	De klinische benadering van granulomateuze dermatosen <i>Prof. dr. Rick Hoekzema</i>
16.00 - 16.30 uur	De pathologische benadering van granulomateuze dermatosen <i>Dr. Lies Jaspars</i>
16.30 uur	Slotbeschouwingen en borrel

SPREKERS, BESTUUR EN THEMADAGCOMMISSIELEDEN

Dr. Marcel Bekkenk

Dermatologie
Reinier de Graaf Gasthuis
PO Box 5011
2600 GA Delft
Nederland
E-mail: bekkenk@rdgg.nl

Dr. David Creytens

Pathologie/Anatomie
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België
E-mail: david.creytens@uza.be

Prof. dr. Petra De Haes

Dermatologie
UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: petra.dehaes@uzleuven.be

Prof. dr. Rick Hoekzema

Dermatologie
VUmc
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland
E-mail: r.hoekzema@vumc.nl

Dr. Lies Jaspars

Pathologie
VUmc
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland
E-mail: eh.jaspars@vumc.nl

Dr. Stefan Kerre

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

Dr. Daniëlle Kuijpers

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

Prof. dr. Julien Lambert

Dermatologie
UZ Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België
E-mail: julien.lambert@uza.be

Dr. Hilde Lapeere

Dermatologie UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: hilde.lapeere@ugent.be

Dr. Marie-Anne Morren

Dermatologie UZ Leuven
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: marie-anne.morren@uzleuven.be

Prof. dr. Katia Ongenae

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

Prof. dr. Siegfried Seghaert

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

Dr. Vigfús Sigurdsson

Dermatologie UMC Utrecht
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland
E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl

Prof. dr. Maurice van Steensel

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

Dr. Jos Vanhee

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

Dr. Maarten Vermeer
Dermatologie LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Nederland
E-mail: m.h.vermeer@lumc.nl

Prof. dr. Daniel Wallach
Dermatologie Hopital Tarnier
89 Rue d'Assas Paris
Ile-De-France
75006 Frankrijk
E-mail: dwallach@noos.fr

Dr. Paul Wynants
Pathologie Centraal Laboratorium Antwerpen
Frankrijklei 67
2000 Antwerpen
België E-mail: paul.wynants@cma.be

ARTIKELN SNNDV NASCHOLING

Erythrodermie

Dr. Vigfús Sigurdsson

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie/
Venereologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht*

Correspondentieadres:

*Dr. Vigfús Sigurdsson, huidarts
Afdeling Dermatologie/Allergologie/Venereologie
(Go2.124)
Universitair Medisch Centrum
Postbus 85500
3508 Utrecht
Telefoon: 088 755 7439
Fax: 088 755 5404
E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl*

INLEIDING

Erythrodermie is een zeldzaam ziektebeeld, dat een uitingsvorm van verschillende huidziekten kan zijn. Het kan lastig zijn om de oorzaak te achterhalen. Toch is dit echter juist heel belangrijk want de onderliggende ziekte bepaalt de therapie en de prognose.

DEFINITIE, INCIDENTIE EN KLINISCH BEELD

Erythrodermie is een generaliseerde roodheid van de huid, die meestal gepaard gaat met schilfering



(figuur 1). Deze patiënten hebben ook diverse andere klinische verschijnselen, zoals moeheid, jeuk, ectropion, een koud gevoel met soms ondertemperatuur, naast lymfadenopathie. Oedeem van de onderbenen, onychopathie, alopecie en hyperkeratose van de handpalmen en voetzolen zijn ook symptomen die gezien kunnen worden. De verschillende klinische verschijnselen zijn niet specifiek voor een bepaalde diagnose.¹⁻⁴

Erythrodermie komt niet vaak voor. In een epidemiologisch onderzoek in Nederland bleek de jaarlijkse incidentie 0,9 nieuwe patiënten per 100.000 inwoners te zijn.⁵ De gemiddelde leeftijd bij diagnose is rond de zestig jaar. Het ziektebeeld komt iets vaker voor bij mannen dan vrouwen.

OORZAKEN

Erythrodermie kan verschillende oorzaken hebben: 1) exacerbatie van een pre-existente dermatose, 2) geneesmiddelenreactie, 3) cutaan lymfoom, 4) paraneoplastisch, en 5) idiopathische vorm. Tabel 1 laat zien hoe de verdeling over deze groepen is, uitgaand van gepoolde data van verschillende series.¹⁻⁴

In vele gevallen is er sprake van exacerbatie van eczeem, psoriasis of seborroïsch eczeem, maar vele andere dermatosen kunnen erythrodermie veroorzaken.¹

Bijna alle medicijnen kunnen erythrodermie veroorzaken, maar anti-epileptica, antibiotica en antihypertensiva staan boven aan de lijst.²

In 25-30% van gevallen is de onderliggende oorzaak van de erythrodermie niet te achterhalen.^{7,8}

DE DIAGNOSTIEK

Vaak is het mogelijk om de oorzaak van de erythrodermie te bepalen op basis van de anamnese en het klinische beeld. Dit is in het bijzonder het geval bij een exacerbatie van een bekende dermatose en bij erythrodermie op basis van geneesmiddelenreactie. In alle andere gevallen is verdere diagnostiek noodzakelijk.

Exacerbatie van een pre-existente dermatose	45%
Geneesmiddelenreacties	19%
Cutane T-cellymfomen	8%
Paraneoplastisch	1-2%
Idiopathisch	26%

Tabel 1. Oorzaken van erythrodermie.¹⁻⁴

Histopathologisch routineonderzoek van de huid is een belangrijk onderzoek bij patiënten met erythrodermie. Ondanks het feit dat erythrodermie klinisch een monomorf ziektebeeld is, behoudt de histopathologie van de huid zijn ziektespecificiteit in de meerderheid van de gevallen.^{10,11} Aanvullend immunohistochemisch onderzoek (infiltraatanalyse) van de huid kan soms hulp bieden bij de diagnosestelling. Cutane lymfomen laten in het algemeen een overheersing van CD4-positieve lymfocyten in de huid zien. Dit is echter niet specifiek, want bij veel benigne dermatosen is dit ook het geval. Verlies van T-celmerkers komt regelmatig voor bij cutane lymfomen. Deze bevinding is specifiek want dit wordt niet gezien in benigne dermatosen.¹²

De hematologische criteria voor het Sézarysyndroom zijn: klonaliteit van bloedlymfocyten en daarbij: of > 1000 Sézarycellen/ mm^3 , of toegenomen aantal CD4+ of CD3+-cellen met CD4/CD8 > 10 , of toegenomen aantal CD4+-cellen met een abnormaal fenotype.^{12,13} Het is daarom van belang om deze onderzoeken aan te vragen bij een verdenking op een lymfoom als een oorzaak van de erythrodermie. Een paraneoplastische erythrodermie moet uitgesloten worden wanneer geen andere oorzaak gevonden wordt voor de erythrodermie. Een evaluatie voor een occulte maligniteit moet dan uitgevoerd worden.^{1,2} Als de hiervoor genoemde onderzoeken niet tot een diagnose leiden, heeft de patiënt een idiopathische erythrodermie. Een deel van deze patiënten, vooral die patiënten die een chronische, persisterende, idiopathische erythrodermie hebben, kan een cutaan T-cel-lymfoom ontwikkelen.^{7,8} Daarom is het belangrijk om deze patiënten goed te volgen en histopathologisch onderzoek van de huid, cytomorfologisch onderzoek van bloed, en/of CD4-/CD8-radio van de bloedlymfocyten ten minste jaarlijks te herhalen, of zonodig eerder, op geleide van het klinisch beeld.

BEHANDELING

In de acute fase, voordat een oorzaak van de erythrodermie gevonden is, is een indifferente therapie geïndiceerd. Als de oorzaak bekend is, wordt de therapie meer specifiek en ziektegericht.¹⁻⁴

PROGNOSE

De prognose van patiënten met erythrodermie wordt bepaald door de oorzaak. Patiënten met het syndroom van Sézary, erythrodermatische mycosis fungoides, leucaemia cutis en paraneoplastische erythrodermie, hebben in het algemeen een slechte prognose.^{2,4}

CONCLUSIE

Erythrodermie is een zeldzaam ziektebeeld met verschillende oorzaken. De combinatie van klinisch beeld, histopathologisch beeld, immunohistochemisch onderzoek en zonodig andere onderzoeken, leidt in de meeste gevallen tot de juiste diagnose.

LITERATUUR

1. Sterry W, Assaf C. Erythroderma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2e editie. Mosby;2008.p. 149-58.
2. Rothe MJ, Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosis and treating the "red man". *Clin Dermatol* 2005;23:206-17.
3. Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *Int J Dermatol* 2004;43:39-47.
4. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, Vloten WA van. Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:53-7.
5. Sigurdsson V, Steegmans PHA, Vloten WA van. The incidence of erythroderma. A survey among all dermatologists in the Netherlands. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:675-8.
6. Rosen T, Chappell R, Drucker C. Exfoliative dermatitis: presenting sign of internal malignancy. *South Med J* 1979;72:652-3.
7. Sigurdsson V, Toonstra J, Vloten WA van. Idiopathic erythroderma: a follow-up study of 28 patients. *Dermatology* 1997;94:98-101.
8. Thestrup Pedersen K, Halkier Sorensen L, Sogaard H, Zachariae H. The red man syndrome. Exfoliative dermatitis of unknown etiology: a description and follow-up of 38 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1307-12.
9. King LEJ, Dufresne RGJ, Lovett GL, Rosin MA. Erythroderma: review of 82 cases. *South Med J* 1986;79:1210-5.
10. Zip C, Murray S, Walsh NM. The specificity of histopathology in erythroderma. *J Cutan Pathol* 1993;20:393-8.
11. Walsh NM, Prokopetz R, Tron VA et al. Histopathology in erythroderma: review of a series of cases by multiple observers. *J Cutan Pathol* 1994;21:419-23.
12. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22. Erratum in: *Blood* 2008 ;111:4830.
13. Nagler AR, Samimi S, Schaffer A, et al. Peripheral blood findings in erythrodermic patients: Importance for the differential diagnosis of Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2011 Oct 15. [Epub ahead of print]

SAMENVATTING

Erythrodermie is een gegeneraliseerde roodheid van de huid, die meestal gepaard gaat met schilfering. Het is een zeldzaam ziektebeeld, dat een uitingvorm van verschillende huidziekten kan zijn. De behandeling van patiënten met erythrodermie is in de acute fase, voordat een oorzaak van de erythrodermie gevonden is, indifferent. Als de oorzaak bekend is, wordt de therapie meer specifiek en ziektegericht.

SUMMARY

Erythroderma is characterised by generalized erythema and infiltration of the skin most often accompanied by exfoliation. It is a rare disease with many different causes. The treatment in the early stages is symptomatic but later on, when the cause is determined, it becomes more disease specific.

Eczeem en pruritus bij de geriatrische patiënt

H. Lapeere

Dermatoloog, dienst Dermatologie, UZ, Gent

Correspondentieadres:

Dr. H. Lapeere

Dienst Dermatologie

UZ Gent

De Pintelaan, 185

9000 Gent, België

E-mail: hilde.lapeere@ugent.be

INLEIDING

Jeuk en eczematuze erupties komen frequent voor bij ouderen. Een accurate diagnostiek is vaak een uitdaging voor de dermatoloog, ondermeer omdat bij de geriatrische patiënt de anamnese wat moeilijker verloopt en omdat er vaak sprake is van polyfarmacie. Bij het ouder worden ondergaat de huid verschillende veranderingen. Er is atrofie van de epidermis en dermis door verlies aan collageen, degeneratie van het elastinenetwerk en verminderde hydratatie.¹ Vooral de veranderingen in het immuunsysteem, verminderde epidermale barrière en neurodegeneratieve afwijkingen zijn factoren die kunnen leiden tot inflammatoire huidaandoeningen en pruritus.² Onder immunosenescentie verstaat men de veranderingen in het immuunsysteem die ontstaan bij het verouderen. Op hogere leeftijd is het immuunsysteem pro-inflammatoir en hebben B- en T-cellen een significant afwijkende functie. Bij sommige patiënten is er een Th2-dominantie wat leidt tot een meer allergisch fenotype. Deze immuundeviatie zou veroorzaakt worden door een verlies aan naïeve T-cellen. In de loop der jaren worden steeds meer T-cellen gedifferentieerd om chronische virale infecties (zoals het cytomegalievirus) onder controle

te houden en wordt zodoende de pool aan naïeve T-cellen uitgeput.²

De epidermale barrière ondergaat bij het verouderen een aantal belangrijke veranderingen. Rond de leeftijd van vijftig jaar wordt de oppervlakte-pH van de epidermis minder zuur. De enzymen die de lipiden verwerken waaruit de epidermale barrière is opgebouwd, vereisen een zure pH. Op hogere leeftijd functioneren deze enzymen dus minder goed en wordt de barrière minder efficiënt hersteld. Vanaf zeventig jaar vermindert ook de productie van precursors van de lipidenbarrière, waardoor er onvoldoende lipiden zijn om de barrière intact te houden. Door de verminderde functie van de epidermale barrière ontstaat xerosis. Irriterende factoren worden minder goed verdragen. Daarnaast is er ook een verhoogde mogelijkheid tot penetratie van allergenen. De cytokinen die vrijkomen bij schade van de epidermale barrière zijn pro-inflammatoir en leiden tot eczeem.²

Ouderen hebben vaak degeneratieve afwijkingen van de ruggengraat wat kan leiden tot zenuwcompressie. Dit komt voor bij onder andere notalgia paraesthetica en brachioradiale pruritus.²

ETIOLOGIE VAN PRURITUS

Voor de aanpak van pruritus kan de classificatie van het International Forum for the Study of Itch een houvast bieden.¹ Pruritus wordt in drie groepen onderverdeeld:

- Groep I: Pruritus met primaire huidafwijkingen.
- Groep II: Pruritus zonder huidafwijkingen.
- Groep III: Pruritus met secundaire huidafwijkingen (dit zijn excoriaties, crustae, lichenificatie, papels, nodules, hypo-/hyperpigmentatie en atrofie littekens).

De onderliggende ziektebeelden worden verdeeld in zes categorieën: dermatologisch, systemisch, neurologisch, psychogeen, mixed (meer dan één van de voorgaande categorieën), andere (wanneer geen oorzaak gevonden wordt).

Pruritus met primaire huidafwijkingen

Een overzicht van de verschillende jeukende huidafwijkingen bij ouderen kan gevonden worden in tabel 1.¹

1. Xerosis
2. Inflammatoire aandoeningen
Eczeem
Dyshidrotisch eczeem
Drugreacties
Urticaria
Atopisch eczeem/neurodermitis
3. Erythemateuze papulosquameuze aandoeningen
Seborroïsch eczeem
Psoriasis
Palmoplantaire pustulose
Lichen planus
Pityriasis rubra pilaris
Ziekte van Darier
Ziekte van Hailey en Hailey
Ziekte van Grover
Polymorfe lichteruptie
4. Auto-immune blaarziekten
Bulleus pemfigoïd
Epidermolysis bullosa acquisita
Dermatitis herpetiformis
Pemphigus vulgaris
5. Auto-immune bindweefselziekten
Dermatomyositis
Systeemsclerose
Sjögrensyndroom
6. Infecties en infestaties
Herpes simplex
Herpes zoster
Tinea
Candida intertrigo
Malassezia folliculitis
Ziekte van Ofuji
Scabiës
Pediculosis
Larva migrans
Insectensteken
7. Rosacea
8. Mastocytose
9. Cutane lymfomen
Mycosis fungoides
Sézarysyndroom

Tabel 1. Pruritus met primaire huidafwijkingen.¹

Eczeem blijkt een van de meest frequent voorkomende, jeukende dermatosen bij ouderen te zijn. Een kenmerkend aspect is dat er vaak accentuatie van eczeem en pruritus is ter hoogte van verrucae seborrhoica.¹

Wat onderliggende oorzaken van eczeem betreft, vond men in een studie van een honderdtal patiënten het volgende: geen oorzaak bij 25% van de patiënten, contacteczeem, nummulair eczeem en fotodermatitis bij telkens 15%, en atopie, stasedermatitis en xerosis bij 10% van de patiënten.¹

Joly en coauteurs analyseerden een groep van patiënten waarbij geen oorzaak voor de jeuk kon worden gevonden. Zij stelden vast dat de huidletsels vaker voorkwamen op aan de zon blootgestelde delen en deze patiënten bleken vaker chronisch medicatie in te nemen. In een casecontrolstudie bleek er een duidelijk, statisch significant verband te bestaan tussen de inname van calciumblokkers en het ontstaan van een eczemateuze eruptie. De medicatie werd gemiddeld een zestal maanden genomen voor de huidruptie begon. Bij 83% van de patiënten waarbij de medicatie gestopt werd, was er na ongeveer drie maanden een volledig herstel.³

In de groep waar een duidelijke diagnose gesteld kon worden voor de eczematiforme eruptie, behoren mycosis fungoïdes, scabiës en bulleus pemfigoïd tot de meest frequente oorzaken.^{1,2}

Onder *papulaire dermatitis* of subacute prurigo wordt een huidruptie verstaan die gekenmerkt wordt door een urticariële papel, vaak met centrale excoriatie. In een kleine subgroep van deze patiënten werd een lymforeticulaire maligniteit vastgesteld.

Transiënte acantholytische dermatitis of *Grover's disease* wordt gekenmerkt door urticariële papels ter hoogte van de romp en later op andere plaatsen. Hier worden soms tegelijk eczemateuze en urticariële letsels gezien.²

Een bijzondere entiteit is urticariële dermatitis. Klinisch wordt dit beeld gekenmerkt door de aanwezigheid van urticariële papels en plaques die langer dan 24 uur blijven staan en tegelijk ook zones die suggestief zijn voor eczeem. Histologische kenmerken zijn een perivascuair lymfocytair infiltraat met eosinofielen (met/zonder neutrofielen) in de hogere dermis. Er is geen parakeratose of spongiose epidermaal.⁴

Pruritus zonder huidafwijkingen of enkel secundaire afwijkingen

Wanneer weinig of geen huidletsels of enkel secundaire letsels opgemerkt worden, moet gezocht

- Rode, witte bloedcellen en differentiatie, plaatjes
- CRP en sedimentatie
- IJzerstatus
- Ureum en creatinine
- Leverfunctietesten (totaal en vrij bilirubine, AST, ALT, Alkalische fosfatase)
- Glucose
- Schildklierfunctie (TSH, T₄, T₃)
- Parasitologisch onderzoek op stoelgang

Tabel 2. Oriënterend bloedonderzoek.¹

worden naar systemische oorzaken, zoals lever-, nier- en schildklierafwijkingen en hematologische aandoeningen. Deze kunnen opgespoord worden door middel van een oriënterend bloedonderzoek (tabel 2).¹ Als de bloedtest negatief is, moet gezocht worden naar een onderliggende maligniteit. Vooral lymforeticulaire maligniteiten (vooral de ziekte van Hodgkin) veroorzaken jeuk; dit is minder het geval bij solide tumoren.²

Bij cholestatisch leverlijden is jeuk een frequent voorkomend probleem. In geval van primaire biliare cirrose ontstaat de jeuk vaak jaren voor de diagnose. Er wordt vermoed dat pruritogene factoren aangemaakt worden in de lever, omdat de jeuk snel overgaat na levertransplantatie en omdat de jeuk vaak vermindert wanneer cholestase evolueert naar leverfalen. Er zou een toegenomen jeuksignalisatie zijn via de endogene opioïden-*pathway*. De intensiteit van de jeuk zou niet correleren met het bilirubine gehalte.⁵

Pruritus is een frequent probleem bij patiënten met ernstig nierfalen. Het ontstaat onafhankelijk van de oorzaak van nierfalen, leeftijd of geslacht, en komt even vaak voor bij peritoneale als hemodialyse. Een exacte oorzaak is niet bekend; verschillende factoren, zoals een inflammatoire component, depositie van calciumfosfaat kristallen in de huid als toename van endogene opioïden worden gesuggereerd. In de behandeling hebben antihistaminica doorgaans weinig effect, doxepine of mirtazepine kunnen zinvol zijn, maar UV-B is zeer effectief en is de voorkeursbehandeling.⁶

Pruritus kan ook uitgelokt worden door verschillende klassen medicatie, zoals antihypertensiva, antiaritmica, anticoagulantia, antidiabetica, hypolipemiërende medicatie, antibiotica, psychotropica, anti-epileptica, cytostatica enzovoort. De jeuk kan lokaal of veralgemeend zijn en kan ontstaan onmiddellijk na start, maar ook na een *delay* van weken tot maanden. De jeuk kan langere tijd na het stoppen van de medicatie blijven bestaan. Algemeen wordt aangenomen dat de verdachte medicatie een zestal weken moet worden gestopt om een oorzakelijk verband na te gaan.¹ Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor de jeuk kan sterk variëren, van cholestatisch leverlijden tot xerosis. De plasma-expander hydroxyethyl starch (HES) veroorzaakt jeuk bij 15-54% van de behandelde patiënten, vermoedelijk door depositie in cutane zenuwuiteinden. De jeuk uit zich in de vorm van pruritusaanvallen die uitgelokt worden door wrijving, baden in warm water en fysieke stress. De hevige jeukaanvallen ontstaan 3-6 weken na toediening van HES en verdwijnen spontaan na 10-15 maanden wanneer het product degradeert.⁷

Neurodegeneratieve afwijkingen veroorzaken jeuk zonder huidafwijkingen of met enkel krabletsels. Er is weinig bekend over de onderliggende mechanismen die leiden tot neuropathische jeuk. Men vermoedt dat elke aantasting van jeuk signalisatie, geleiding en verwerking (perifeer of centraal) kan leiden tot neuropathische jeuk. Welke factoren een patiënt voorbeschikken tot het ontwikkelen van jeuk is echter niet bekend.

Postherpetische neuralgie is een goed gekend fenomeen, echter postherpetische jeuk is een minder bekend gevolg, maar komt toch voor bij een derde tot de helft van de patiënten. Het zou op dezelfde manier ontstaan als PHN, maar de behandeling is moeilijker.⁸

Notalgia paraesthetica is een chronische jeuk, interscapulair gelokaliseerd ter hoogte van de dermatomen T2 tot T6. Er is een gevoel van paresthesie en jeuk en er zijn geen specifieke huidafwijkingen. Brachioradiale pruritus is een vorm van jeuk die beperkt blijft tot de extensorzijde van de bovenarm, elleboog en onderarm. Compressie van de cervicale zenuwen zou aan de basis liggen en aanvallen worden uitgelokt door UV-licht. Patiënten hebben dan ook doorgaans meer jeuk in de lente en zomer dan in de herfst of winter.

AANPAK EN BEHANDELING

De uitwerking van pruritus begint met een grondige anamnese (tabel 3) en klinisch onderzoek. Een abrupt begin wordt eerder gezien bij medicamenteuze reacties, infestaties en contactallergisch eczeem. Toename van jeuk na het douchen, kan gezien worden bij asteatotisch eczeem maar ook bij aquagene pruritus met onderliggende polycythaemia vera.⁹

Het spreekt voor zich dat uitlokkende factoren vermeden moeten worden. Aan alle patiënten worden algemene maatregelen geadviseerd om irritatie van de huid te vermijden, zoals het vermijden van hete baden, het vermijden van wollen kleding en bont, het dragen van juist zachte kleding, en het optimaliseren van de luchtvochtigheid. Onafhankelijk van het type jeuk moet xerosis vermeden worden. Er wordt aangeraden de huid tweemaal per dag te hydrateren.¹

- Jeuk met of zonder huidletsels?
- Primaire of secundaire letsels: krabletsels? Distributie? Morfologie?
- Dermografisme?
- Impact op levenskwaliteit?
- Gekende allergieën?
- Medicatie?
- Uitlokkende factoren: temperatuurswisseling? Water? Medicatie? Haptenen?
- Tekenen van systemisch lijden? (cholestase, icterus, gewichtsverlies, tekenen voor neoplasie of paraneoplastisch syndroom, neurologische letsels, anemie?)

Tabel 3. Anamnese.⁹

Lokale behandelingen

Menthol kan de jeuk tijdelijk verlichten door een afkoelend effect. Polidocanol heeft zwakke anesthetische eigenschappen en is beschikbaar in verschillende topica. Capsaïcine veroorzaakt desensitisatie van de sensorische zenuwvezels. De eerste dagen gaat dit gepaard met een branderig gevoel. De concentratie wordt geleidelijk opgedreven van 0,025 tot 0,1%. Het kan bijvoorbeeld toegepast worden bij notalgia

paraesthetica en brachioradiale pruritus. Topische corticoïden zijn enkel zinvol in geval van inflammatoire huidaandoeningen, maar niet in de behandeling van pruritus op zich.¹

UV-B kan toegepast worden in de behandeling van verschillende jeukende dermatosen (eczeem, psoriasis, prurigo nodularis) en het is de voorkeursbehandeling bij uremische jeuk en kan ook zinvol zijn bij andere vormen van jeuk, omwille van een breed immunosuppressief en anti-inflammatoir effect.¹

Systemische behandelingen

Antihistaminica zijn vooral aangewezen bij histaminegemedieerde huidproblemen (zoals urticaria), maar werken minder goed bij andere vormen van pruritus. Er kan gekozen worden voor eerstegeneratieantihistaminica als naast jeukstilling ook sedatieve effecten gewenst zijn.

De μ -receptorantagonisten zoals naltrexon (25-150 mg/dag) kunnen toegepast worden bij uremische of cholestatische jeuk, prurigo nodularis en opioïdgeïnduceerde jeuk.¹

Cholestyramine kan toegediend worden in geval van pruritus bij cholestase.¹

Gabapentine en pregabaline zijn vooral zinvol bij neuropathische jeuk en bij ernstige pruritus bij chronisch nierfalen en cholestase. Gabapentine wordt gestart met 300 mg en opgedreven tot 300 mg om de drie dagen, tot het gewenste effect bereikt wordt. Pregabaline wordt gestart met 50 tot 75 mg en opgedreven tot 300 mg/dag.¹

Antidepressiva, zoals paroxetine en fluvoxamine, kunnen jeuk verlichten bij polycythaemia vera, paraneoplastische of cholestatische jeuk en prurigo nodularis. Doxepine is een tricyclisch antidepressivum met ook een antihistaminerg effect dat bij verschillende vormen van pruritus een goed effect zou hebben. Er wordt gestart met 10 mg, om de 3 dagen op te verhogen met 10 mg tot maximaal 100 mg. De

voornaamste bijwerking is sedatie.⁹

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Topische endocannabinoïden (anandamide of N-palmitoyl-ethanolamine) activeren cannabinoïde receptoren in de huid. Meer studies zijn echter nodig om het effect te bevestigen. Ondansetron is een serotoninereceptorantagonist die mogelijks effect kan hebben bij cholestatische pruritus, gecontroleerde studies ontbreken echter nog.¹

LITERATUUR

1. Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. Pruritus in the elderly. *Clin Dermatol* 2011;29:15-23.
2. Berger TG, Steinhoff M. Pruritus in the elderly patients – Eruptions of senescence. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:113-7.
3. Joly P, Benoit-Corven C, Baricault S, et al. Chronic eczematous eruptions of the elderly are associated with chronic exposure to calcium channel blockers: results from a case-control study. *J Invest Dermatol* 2007;127:2766-71.
4. Kossard S, Hamann I, Wilkinson B. Defining urticarial dermatitis: a subset of dermal hypersensitivity reaction pattern. *Arch Dermatol* 2006;142:29-34.
5. Bergasa NV. The itch of liver disease. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:93-8.
6. Berger TG, Steinhoff M. Pruritus and renal failure. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:99-100.
7. Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm Venereol* 2009;89:236-44.
8. Oaklander AL. Neuropathic itch. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:87-92.
9. Steinhoff M, Cevikbas F, Ikoma A, Berger TG. Pruritus: management algorithms and experimental therapies. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:127-37.

SAMENVATTING

Jeuk en eczematuze erupties komen frequent voor bij ouderen. Bij patiënten in deze leeftijdsgroep zijn veranderingen in het immuunsysteem, een verminderde epidermale barrière en neurodegeneratieve afwijkingen factoren waardoor zij gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van jeukende dermatosen. Pruritus kan voorkomen zonder huidafwijkingen, met secundaire afwijkingen, of kaderen in een huidziekte. In de aanpak staat de etiologische uitwerking centraal. De behandeling wordt aangepast naargelang de onderliggende oorzaak.

TREFWOORDEN

eczeem – pruritus – bejaarden

SUMMARY

Pruritus and eczematous eruptions frequently occur in the elderly. Changes in the immune system, a defective epidermal barrier and neurodegenerative disorders are predisposing factors for pruritus. Itch can occur without skin lesions, can be accompanied by secondary lesions or can be a sign of primary skin disease. The search for the cause of pruritus is the main goal of the management. The treatment is adapted according to the underlying cause.

KEYWORDS

eczema – pruritus – the elderly

Atopische dermatitis bij volwassenen: toekomstperspectieven

M.A. Morren

Dienst huidziekten, UZ, Leuven, België

Correspondentieadres:

Marie-Anne Morren

Dienst huidziekten

UZ Leuven

Kapucijnenvoer 33

3000 Leuven

België

E-mail: marie-anne.morren@uzleuven.be

INLEIDING

Atopische dermatitis (AD), ook constitutioneel eczeem genoemd, is een aandoening die de laatste

decennia steeds vaker voorkomt. Onze westerse levenswijze, met toegenomen hygiëne (inclusief meer wassen en meer gebruik van alkalische zeep)¹, minder vroegtijdige expositie aan infecties (hygiënehypothese)² en mogelijk ook meer blootstelling aan allerlei allergenen, lijkt aan de basis te liggen. Het is een aandoening die vooral jonge kinderen treft, maar een op de drie groeit er nooit overheen. Minstens 3% van de volwassen bevolking heeft AD.²

AD maakt deel uit van de zogenoemde atopische aandoeningen. Bij 80% van de patiënten is er inderdaad een associatie met allergische rhinitis en/of astma, en/of verhoogd totaal IgE, al dan niet met allergeenspecifieke antistoffen.²

Genetische factoren	Huidbarrière	Structurele eiwitten	Fillagrine
			Involucrine
			Loricrine
			Claudin 1 (tight junctions)
Immunologisch	Aangeboren	Regulerende eiwitten	Proteasen (up-regulatie)
			Protease-inhibitoren (down-regulatie)
			NOD 1 en 2
			TLR2
		Verworven	CD 14
			DEFB1
			PAR2 cascade
			IL4 en IL4RA
			IL13
			CCMA1 (mast cell chymase)
			IL18
			RANTES (CCL5)
Omgevingsfactoren	Huidbarrière	Exogene proteasen	Huisstofmijt
			Staphylococcus aureus
			pH
			Alkalische detergenten
		...	Detergenten
Immunologisch	Superantigen	Allergeen	Staphylococcus aureus
			Inhalatie- en voedingsallergenen
			...

Tabel 1. Genetische en omgevingsfactoren die het ontstaan van atopisch eczeem beïnvloeden.

PATHOGENESE

Een complexe interactie tussen een genetische aanleg en omgevingsfactoren bepaalt wellicht het optreden en de ernst van eczeem.^{1,3} Een iatrogene invloed van langdurig topisch corticosteroidgebruik zou ook een rol kunnen spelen.¹ Zeer recent onderzoek toont bij meer en meer patiënten met AD een genetische stoornis in de huidbarrière aan¹ (tabel 1); er werden mutaties gevonden in structurele en regulerende eiwitten. Deze barrière, die minder functioneel is, zal dus sneller onderhevig zijn aan agressies en meer penetratie van allergenen en irritantia toelaten. Dit leidt volgens Elias tot een *repair*, een aanmaak van meer lipiden voor de ceramidenfilm tussen de corneocyten en een inflammatoire reactie (*outside inside*-hypothese).¹ Daarnaast vond men bij een aantal patiënten ook genetische afwijkingen die het immuunsysteem ontregelen³ (tabel 1) en onder andere leiden tot een Th2-respons en/of neiging tot auto-immuniteit, een respons die finaal ook de barrière ontregelt (*inside outside*-hypothese).³ Omgevingsfactoren, zoals alkalische detergents, hard water, klimatologische omstandigheden, stress, microbiële eiwitten en allergenen enzovoort, kunnen triggers zijn die de fijne balans van afschilfering van de huid en een intacte barrierefunctie ontregelen.¹ In deze visie zou de mix van genetische voorbeschiktheid en omgevingsfactoren het risico op, en de ernst van AD bepalen.¹ Deze personen met een uitgesproken genetische belasting (zoals filaggrinemutatie) zijn kandidaat bij uitstek om ook op volwassen leeftijd nog eczeem te vertonen, en het gaat dan ook meestal om meer ernstige vormen.¹

KLINIEK VAN AD

Bijzondere manifestatievormen bij volwassenen⁴

Bij volwassenen ziet men vaak *gelokaliseerde* vormen van AD, zoals eczeem van de oogleden, lippen, tepels, vulva of scrotum enzovoort. Chronisch handeczeem is, vooral bij jonge volwassen vrouwen, vaak problematisch, vooral als er een professionele belasting is.

Nummulair eczeem aan de strekzijde van armen en benen komt ook voor, in het bijzonder bij oudere personen tijdens de winterperiode.

Een andere, zeer hardnekkige vorm van eczeem die men vooral bij volwassenen aantreft, is de *prurigo-vorm*, fel jeukend, therapieresistent en snel recidiverend.

'*Head and neck*' dermatitis met een chronisch erytheem met fijne schilfering van de scalp, diffuus in het gelaat en het bovenste deel van de romp, is een manifestatie die zich na de puberteit ontwikkelt.

Malasseziagisten zouden hierbij een etiologische rol spelen en eventueel auto-immune reacties triggeren.⁵ In tegenstelling tot de verbetering die de meeste patiënten met atopisch eczeem ondervinden bij zonblootstelling, is er een kleine groep die het eczeem ziet verergeren; men spreekt dan van *fotosensitief atopisch eczeem*. De eczeemletsels bevinden zich op aan de zon blootgestelde plaatsen, zoals in het

gelaat, op de onderarmen enzovoort. Een verlaagde MED is bij deze groep meestal de regel.

Bij volwassenen ziet men met vaak ook *erythrodermische vormen* van atopisch eczeem. Vooral bij een negatieve atopische voorgeschiedenis zijn ze moeilijk te differentiëren van andere oorzaken van erythrodermie. In het bijzonder moet een T-cellymfoom worden uitgesloten.

FENOTYPISCHE VERSCHILLEN IN DE PRESENTATIE VAN ATOPISCH ECZEEM⁵

Aangezien de genetische achtergrond verschillend kan zijn, zullen we ons in de toekomst mogelijks meer moeten laten inspireren door de inter-individuele verschillen in presentatie dan wel door de gemeenschappelijke kenmerken van atopisch eczeem.

- Hoe ernstig is de stoornis in de huidbarrière: tekenen van ichthyosis vulgaris, hyperlineariteit van de handpalmen (fillagrine), tekenen van versnelde desquamatie en verdunning van het stratum corneum (proteasen/protease-inhibitoren); mogelijk kan meting van TEWL, Raman spectroscopie enzovoort ons hierbij helpen.
- Zijn er recidiverende huidinfecties met *Staphylococcus aureus*, molluscus contagiosus, eczema herpeticum enzovoort (een tekort aan AMP's)?
- Gaat het om atopisch AD, is het totaal IgE verhoogd, zijn er positieve RAST-testen, heeft de patiënt ook astma en/of hooikoorts of komt dit in de familie voor?
- Zijn er tekens van auto-immuniteit? Is er een associatie met vitiligo, alopecia areata, schildklier- of ander auto-immuun lijden? Moeten we huidantistoffen opzoeken?
- Is jeuk een op de voorgrond staand symptoom (IL31)?

COMPLICATIES VAN ECZEEM

Wat indien de behandeling niet werkt? In eerste instantie ligt dit meestal aan een slechte therapietrouw. Bacteriële bijbesmetting met bacteriën en/virussen kunnen eveneens de oorzaak zijn. Ten slotte dient de mogelijkheid van een bijkomende contactallergie overwogen te worden; in eerste instantie voor de gebruikte topica of cosmetische producten, maar ook een kledingdermatitis of een *airborne* contactallergie (zoals voor compositae of professionele allergenen) komen even frequent voor bij patiënten met atopisch eczeem als bij niet-atopici.⁶

BEHANDELING

Omdat AD een chronische aandoening is, dient een langetermijnbehandeling te worden uitgestippeld. Zeker bij patiënten met ernstig eczeem is het aanbevelenswaardig ze op te nemen in een educatieprogramma, met het doel inzicht te geven in de aandoening, de lokale therapie te verbeteren, en de levenskwaliteit te verhogen.⁷ Het falen van een therapie ligt vaak aan het inadequaat uitvoeren ervan of

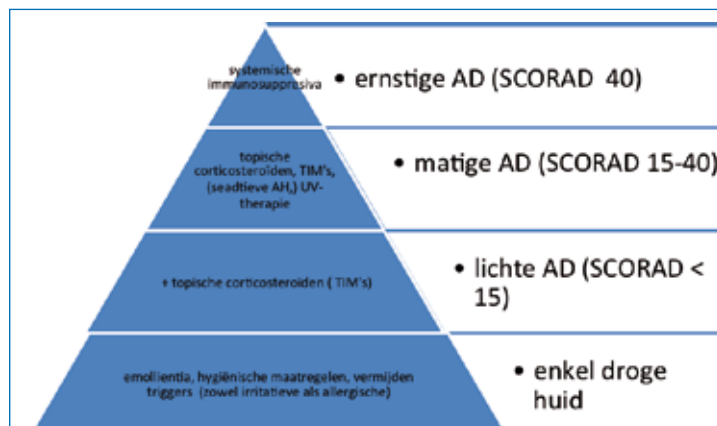


Figuur 1. Head and neck dermatitis

aan het niet vermijden van manifeste triggers. De huidige behandelingen zijn louter symptomatisch en in eerste instantie (basistherapie) gericht op een optimale verzorging van de huidbarrière en een specifieke anti-inflammatoire therapie (figuur 1). De toekomst zal mogelijks meer individueel gericht behandelingen toelaten.^{3,5}

Basisbehandeling

- a. *Dagelijks reinigen* van de huid om schilfers en bacteriën mechanisch te verwijderen. Hierbij dienen niet-irriterende, weinig sensibiliserende reinigingsmiddelen gebruikt te worden met een lichtzure pH.¹ Nadien raadt men een kortdurend (vijf minuten) fris (27-30°) bad aan waaraan men de laatste twee minuten badolie toevoegt.⁷ Men dept de huid droog en brengt een emolliens aan.
- b. Tweemaal daags dienen *emollientia* te worden aangebracht op de gezonde (eventueel wel droge) huid.^{4,7} Mogelijk hebben ceramidenhoudende topica hier een voordeel, hoewel dit nog niet met zekerheid is aangetoond. De hoeveelheid emolliens per week die nodig is, bedraagt 350-500 g voor een volwassene wanneer het hele lichaam wordt ingesmeerd.⁷ Een handige regel om de noodzakelijke hoeveelheid te bepalen is de 'vingertopeenheid' (figuur 3).
- c. *Anti-inflammatoire behandeling*
 - De hoeksteen bestaat uit *topische corticosteroiden*^{4,7}. Deze dienen onmiddellijk aangebracht te worden wanneer eczeemletsels ontstaan, in voldoende hoeveelheden (vingertopeenheid). Afhankelijk van de ernst en de lokalisatie (minder sterk voor gelaat, genitalia en plooien) kiest men voor sterke (momethasonfuroaat,



Figuur 2. Behandelingspiramide van atopische dermatitis.

betametasonvaleraat, fluticason enzovoort) of matige steroiden (hydrocortisonbutyraat, triamcinolonacetonide). Het excipiëns is afhankelijk van de presentatie van het eczeem: crème bij nattende letsels (eventueel gecombineerd met de wet-wrapmethode), zalven bij chronische eczemen. Meestal worden ze tweemaal daags op het eczeem aangebracht. Bij heling dienen ze afgebouwd te worden (overgaan naar minder sterk of de frequentie van de applicatie verminderen).

- Topische immuunmodulatoren^{3,4,7} (TIM's: tacrolimus, pimecrolimus) kunnen een alternatief vormen als vaak recidieven optreden en in gebieden waar topische corticosteroiden snel neveneffecten geven (gelaat, plooien, genitalia). Het is aan te raden hier pas mee te starten na de acute fase, omdat anders branderigheid kan optreden, die vaak leidt tot vroegtijdig stoppen van deze topica.

Recent werd in verschillende studies aangetoond dat een proactieve behandeling het aantal en de ernst van recidieven kan verminderen.



Figuur 3. Vingertopeenheid.

Een vingertopeenheid is die hoeveelheid crème of zalf die uit een tube met een 5 mm-opening over het distale kootje van de wijsvinger (vanaf de plooi tot de top) wordt gedruwd (komt ongeveer overeen met 0,5 g). Deze hoeveelheid is nodig om een oppervlak zo groot als twee handpalmen (2% van het lichaamsoppervlak) in te smeren.

Hierbij smeert men tweemaal per week een actieve zalf op plaatsen waar snel recidieven optreden, hetzij met een topisch corticosteroid, hetzij met een TIM. De uiteindelijke hoeveelheid actieve zalf is hierbij niet groter dan in de niet-proactief behandelde groep.

- d. Anamnestic en door middel van testen⁸ zal men triggers voor exacerbaties van eczeem opsporen en deze zo goed mogelijk elimineren.⁷

Aanvullende behandeling

- a. *UV-fototherapie*^{4,7} is een alternatief bij falen van voorgaande behandelingen bij deze patiënten, die verbeteren tijdens de zomermaanden. UV-A1 (of PUVA) kan bij acute exacerbaties. Smalband UV-B heeft de voorkeur bij chronisch eczeem.
- b. Het nut van *antihistaminica*⁷ als jeukbehandeling bij atopisch eczeem is erg bediscussieerd. Vooral de oudere, sedatieve middelen kunnen soms bij acute exacerbaties helpen, vooral door de nachtrust te verbeteren.
- c. Een korte (1-2 weken) kuur met *topische of systemische antibiotica*⁷ kan nuttig zijn bij manifeste bacteriële bijbesmetting van het eczeem. Chronisch gebruik ervan wordt afgeraden. Baden met natrium hypochloriet (0,005%) of het dragen van met zilver geïmpregneerde katoenen, of met quaternair ammoniumzouten beklede, zijden kleding kan bij recidiverende bacteriële bijbesmetting geprobeerd worden.
- d. Bij eczema herpeticum geeft men orale of intraveneuze *antivirale middelen*.⁷

Systemische therapie bij ernstig, therapieresistent eczeem (SCORAD > 40)

- a. Behandeling met *ciclosporine* A^{4,7} is de enige systemische behandeling waarvan in studies het nut met zekerheid bewezen werd. De werkzame dosis ligt tussen 2,5-5 mg/kg/dag. Het volgen van tensie en nierfunctie is noodzakelijk. Om toxiciteit op termijn te beperken, wordt aangeraden alleen korte kuren van 3-4 maanden, afgewisseld met minstens even lange periodes van enkel topische behandelingen. Het heeft een snelle werking (binnen 2 weken) maar na stop is er terugval bij 50% binnen 2 weken.
- b. Studies die de werkzaamheid van *systemische corticosteroiden*^{4,7} aantonen zijn schaars. Toch is het een courante praktijk. Gezien de kans op rebound en neveneffecten op langere termijn, raadt men aan ze alleen te geven voor zeer korte perioden (maximaal enkele weken) en bij afbouwen een alternatieve behandeling instellen.
- c. *Alitretinoïne*⁴ is een systemisch werkzaam retinoïd, dat hopelijk binnenkort verkrijgbaar zal zijn in Nederland en België, met een vooral anti-inflammatoire werking en een minimaal uitdrogend effect. Zijn nut werd bewezen bij een dosis van 10-30 mg/dag bij ernstige vormen van chronisch handeczeem, waar bij 1 op de 2 patiënten een gunstig resultaat gezien wordt. Zoals bij andere retinoïden is een sluitende anticonceptie, hier 1 maand voor tot 1 maand na inname, cru-

ciaal. Voor en na de behandeling dienen bloedformule, levertesten en lipiden gecontroleerd te worden.

- d. Enkele kleine reeksen tonen het effect van methotrexaat⁹ bij chronisch atopisch eczeem aan. De wekelijkse dosis bedraagt 7,5 tot 15 mg. Controle van bloedformule en leverfunctie moet regelmatig gebeuren.
- e. Open-labelstudies tonen aan dat azathioprine aan een dosis van 1,25 tot 2,5 mg vaak doeltreffend is om het eczeem onder controle te brengen. Onderhoudsbehandelingen van meestal de helft van de dosis worden daarna langere tijd doorgegeven. Voorafgaand dient gescreend te worden voor thiopurine-methyltransferaseactiviteit. Zo deze waarde laag, is hoge kans voor myelotoxiciteit).
- f. *Mycophenolaat* MP¹⁰ mofetyl MP: 2 g/dag, *enteric coated MP sodium*. Is mogelijk te verkiezen boven azathioprine, wegens betere tolerantie. Controle van bloedbeeld, nier- en leverfunctie, elektrolyten en lipiden voor en tijdens de behandeling, zijn noodzakelijk. Deze medicatie werkt langzaam, zodat het aan te bevelen is in de beginfase een andere systemische therapie te associëren. Na stoppen duurt de klinische remissie langer dan na behandeling met ciclosporine.

Experimentele behandelingen

In de toekomst zal mogelijk een meer individuele, doelgerichte behandeling mogelijk zijn, gericht op de onderliggende barrière en/of immunologische afwijkingen.^{1,3,5} Alleen deze producten, die in een min of meer gevorderd stadium van evaluatie zijn, worden hier opgesomd. De toekomst zal uitwijzen welke geschikt (gunstige werking/gunstig neveneffectenprofiel) zijn voor gebruik bij eczeem.

Herstelbarrière:

- Topische protease-inhibitoren (herstel aangeboren immuniteit).
- Oraal vitamine D (up-regulatie van antimicrobiële eiwitten).
- Synthetische antimicrobiële proteïnes (herstel immunologisch evenwicht).
- Specifieke immunotherapie.
- Biologicals die T-cellen onderdrukken (alefacept), of meer specifiek Th2-effecten (anti-IL-4, anti-IL-13, anti-IL-5, anti-IL-31, anti-TLSP of OX40) of Th1 en Th22 (anti-p40, ustekinumab).
- Biologicals die Th22 of Tc22-cellen onderdrukken (anti-IL-22).
- Anti-IgE-antistoffen (omalizumab), anti-B-cel (rituximab).
- Antijeukbehandeling.
- H4 antihistaminica, anti-IL-31.

BESLUIT

Atopische dermatitis is een chronische, inflammatoire aandoening met multifactoriële etiologie en variabele klinische presentatie. De behandeling is

symptomatisch. De basis bestaat uit een goede huidverzorging met emollientia en het vermijden van irritatieve en aangetoonde, allergische triggers. De inflammatie kan meestal onderdrukt worden met een topische corticosteroïdtherapie of met TIM's. In uitzonderlijke gevallen is UV-therapie of (tijdelijke) systemische immunomodulatie nodig. Belangrijk is echter dat bij therapieresistentie nagegaan wordt of de therapie correct werd toegepast, of dat mogelijke complicaties het helen tegengaan. De therapeutische educatie die momenteel in verschillende centra wordt aangeboden, heeft in studies zijn nut bewezen.

LITERATUUR

1. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1892-1908.
2. Guttman-Yassky E, Nogales KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis- Part 1: Clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1110-8.
3. Guttman-Yassky E, Nogales KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis- Part 2: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1420-32.
4. Schmitt J, Bauer A, Meurer M. Atopisches Ekzem im Erwachsenenalter. *Der Hautarzt* 2008; 59:841-52.
5. Novak N, Simon K. Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy* 2011;66:830-9.
6. Niebuhr M, Kapp A, Werfel T, et al. Kontaktallergie und Atopie. *Hautarzt* 2011;62:744-50.
7. Coenraads PJ, Span L, Jaspers JPC, Fidler V. Intensives Patientenschulungs- und Behandlungsprogramm für junge Erwachsene mit atopischem Ekzem. *Hautarzt* 2001;52:428-33.
8. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/ EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *JEADV* 2010;24:317-28.
9. Goujon C, Berard F, Dahel K, et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2006;16:155-8.
10. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporine A as a long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1074-84.

SAMENVATTING

Atopische dermatitis (AD) is een chronische, jeukende inflammatoire huidziekte, zeer frequent voorkomend bij kinderen, persisterend bij minstens 1-3% van de volwassenen. De pathogenese is het resultaat van een complexe interactie tussen genetische en omgevingsfactoren. Tot op heden is de behandeling van AD symptomatisch, gebaseerd op herstel van de huidbarrière en een specifieke anti-inflammatoire en immunosuppressieve behandeling. Toekomstige therapieën zullen meer doelgericht de stoornissen in de huidbarrière en het immuunsysteem en/of de omgevingsfactoren, die het eczeem triggeren, beogen te corrigeren.

TREFWOORDEN

atopische dermatitis – huidbarrière – behandeling – patienteneducatie

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, itchy, inflammatory skin disease, commonly seen in children, but still affecting at least 1-3% of adults. Its pathophysiology is the result of a complex interplay between genetic and environmental factors. Until now the therapy of AD is symptomatic based on skin barrier repair and non-specific anti-inflammatory or immunosuppressive treatment. Future strategies are aimed to target more specifically those immune or barrier deficiencies and environmental triggers responsible for flares in the individual patient.

KEYWORDS

atopic dermatitis – skin barrier – treatment – patient education

De pathologische benadering van urticariële dermatosen

P. Wynants

Patholoog, Centraal Laboratorium Antwerpen, België

Correspondentieadres:

Paul Wynants

Afdeling Pathologie

Centraal Laboratorium Antwerpen

Frankrijklei 67

2000 Antwerpen

België

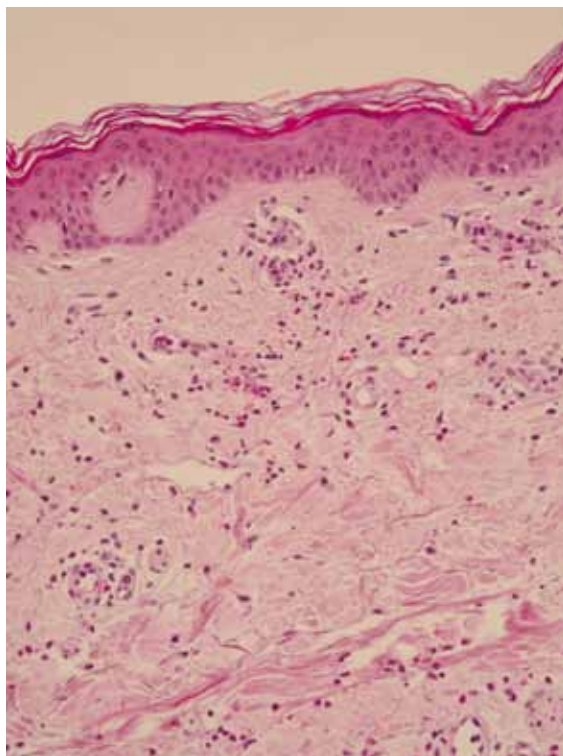
E-mail: paul.wynants@cma.be

De histopathologische diagnose van inflammatoire huidziekten berust op het herkennen van een aantal patronen van ontstekingsinfiltraties, waarbij gekeken wordt naar de lokalisatie in de dermis (oppervlakkig en/of diep) en/of de subcutis, de weerslag op het epiderm (bijvoorbeeld spongiose of interfaseveranderingen), de eventuele aantasting van bloedvaten, en vooral ook de specifieke samenstelling van het infiltraat enzovoort.^{1,2}

Urticaria is een specifieke diagnose die zich histopathologisch weerspiegelt in de aanwezigheid van een meestal vrij gering dermaal ontstekingsinfiltraat, zonder aantasting van de epidermis. De ontsteking lokaliseert zich meestal oppervlakkig, maar kan ook in de diepere dermis soms nog herkend worden. De samenstelling van het infiltraat omvat meestal lymfocyten, met bijmenging van eosinofielen en eventueel ook neutrofielen, mede afhankelijk van het stadium waarin de laesie gebiopteerd is (en mogelijk ook de uitlokkende factor?). Veelal worden in de lumina van kleine vaatjes neutrofielen en eosinofielen gezien. Mastcellen lijken nauwelijks toegenomen, ondanks hun rol bij de pathogenese van urticaria. Microscopisch is er weinig verschil tussen acute en chronische urticaria. Oedeem is microscopisch vaak moeilijk vast te stellen, en wordt herkend doordat collageenvezels in de reticulaire dermis breder uit elkaar liggen.³

Het is de taak van de patholoog om klassieke urticaria te onderscheiden van andere ziektebeelden die vaak in hun prodromale fase niet alleen klinisch, maar ook microscopisch erg kunnen lijken op urticaria.⁴

In veel gevallen zijn subtiele aanwijzingen in het histologisch beeld beschikbaar om een correcte diag-



Figuur 1. Histologisch beeld van urticaria.

nose te kunnen stellen, die aansluit bij de klinische differentiële diagnostiek.

Toch zijn de meeste van deze microscopische parameters vaak kwantitatief van aard, en dus erg subjectief bij beoordeling. Dat leidt tot intra- en interobservervariatie, maar soms ook tot klinisch-pathologische discrepanties.

Daar komt bij dat tussen dermatologen en pathologen soms misverstanden bestaan met betrekking tot het gebruik van diagnostische terminologie. Begripsverwarring moet zoveel mogelijk worden vermeden.

We geven hiervan enkele voorbeelden.

De aanwezigheid van kernpuin en extravasatie zijn aanwijzingen voor de beginfase van leukocytoclastische vasculitis. *Urticariële vasculitis* verwijst naar het ziektebeeld waarbij de klinische kenmerken van chronische urticaria aanwezig zijn en histologisch leukocytoclastische vasculitis wordt gezien. Meestal zijn die vasculaire afwijkingen, in die fase althans, erg subtiel zodat de term ook gebruikt wordt om

een vroege ontwikkelingsfase van leukocytoclastische vasculitis aan te duiden. De grenzen tussen enerzijds urticaria, waarbij occasioneel neutrofielen kunnen domineren, en anderzijds een vroege ontwikkeling van vasculitis, zijn soms vaag (figuur 1).

Medicatie kan een oorzaak zijn van urticaria, en de term *allergische urticariële eruptie* wordt wel eens gebruikt om medicamenteuze reacties aan te duiden met een klinisch beeld van urticaria. Het onderscheid met exanthemateuze drugreacties kan moeilijk zijn wanneer het infiltraat niet erg intens is, maar dergelijke medicamenteuze reacties gaan vaak gepaard met ten minste zeer minimale vacuolaire interfaseveranderingen en occasionele apoptotische keratinocyten.

Een *prebulleuze fase van bulleus pemfigoïd* toont een infiltraat waarbij eosinofielen het meest dominant zijn en vaak gaan aanleunen tegen de onderzijde van het epiderm of eventueel daarin infiltreren en geringe spongiose veroorzaken. Ook andere bulleuze dermatosen (zoals dermatitis herpetiformis of lineaire IgA-dermatose) kunnen in een vroege fase soms diagnostische problemen veroorzaken.

Bij artropode reacties reikt het infiltraat meestal ook dieper en vindt men vaak epidermale veranderingen zoals spongiose. *Papuleuze urticaria* kan beschouwd worden als een variant van een artropode reactie of insectenbeet, of een allergische hypersensitiviteitsreactie daarop, waarbij het histologisch beeld vrij identiek is.⁵

PUPPP (PEP) is klinisch meestal geen diagnostisch probleem, en toont veelal een histologisch beeld dat nauwelijks te onderscheiden is van urticaria, hoewel toch in een aantal gevallen discrete epidermale afwijkingen aanwezig zijn, zoals lichte spongiose of eventueel een beetje parakeratose.

Bij *contact urticaria* wordt wel eens spongiose, en occasioneel zelfs subcorneale vesikelvorming beschreven, maar dat kan verklaard worden door geassocieerde allergische contact- of irritant dermatitis.

Vanuit het perspectief van de patholoog kan *urticariële dermatitis* beschouwd worden als een beschrijvende, aspecifieke term, maar sommige auteurs (Kossart) gebruiken deze term dan weer voor een subset van patiënten met een zogenoemde *dermale hypersensitiviteitsreactie* (DHR), een controversiële term die niet vaak gebruikt wordt.⁶ Zo schrijft Fung: 'What happens when pathologists encounter a histopathologic pattern for which corresponding clinical phenotypes have not been established?' En verder: 'No

evidence based guidelines exist regarding diagnosis, differential diagnosis, management, or prognosis for patients whose skin biopsies are interpreted to be consistent with DHR'.⁷

Dit is erg verwarrend. De microscopische beschrijving is vrijwel identiek aan datgene wat beschreven wordt bij contacturticaria of eczemateuze afwijkingen, waarbij het accent vooral ligt op de dermale component, met geringe epidermale veranderingen.

Cutane mastocytose kan soms microscopisch moeilijk te diagnosticeren zijn, omdat de toename van mastcellen eventueel gering is, zoals bij urticaria pigmentosa of teleangiectasia macularis eruptiva perstans, en als deze diagnose klinisch niet vermoed respectievelijk vermeld wordt, kan het beeld dan ten onrechte als 'urticaria' geïnterpreteerd worden. Basale hyperpigmentatie kan hier een sleutel zijn voor de correcte diagnose.

Uiteindelijk resten dan nog casussen waar geen adequate klinisch-pathologische correlatie mogelijk is, en de patholoog alleen de beschrijvende term 'urticariële reactie' of 'urticariële type van inflammatie' gebruikt. Zelfs onder de microscoop blijven sommige vragen onopgelost.⁸

LITERATUUR

1. Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. 1th Ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1978; p. 180-4.
2. Ackerman AB. *Supplement to the Fourth Printing of Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. A Method of Pattern Analysis*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1988; p. 41.
3. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*. 3th Ed. Churchill Livingstone; 2010.
4. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):541-70.
5. Jordaan HF, Schneider J. Papular Urticaria: A Histopathologic Study of 30 Patients. *Am J Dermatopathol* 1997;19(2):119-26.
6. Kossart S, Hamann I, Wilkinson B. Defining Urticarial Dermatitis. A Subset of Dermal Hypersensitivity reaction Pattern. *Arch Dermatol* 2006;142;29-34.
7. Fung M. The clinical and histopathologic spectrum of "dermal hypersensitivity reactions", a nonspecific histologic diagnosis that is not very useful in clinical practice, and the concept of a "dermal hypersensitivity reaction pattern". *J Am Acad Dermatol* 2002;47(6):898-907.
8. Leboit PE; The Last Refuge of Scoundrels. *Am J Dermatopathol* 2004;26(6):516-7.

SAMENVATTING

De histopathologische diagnose van inflammatoire huidziekten is gebaseerd op de analyse van een reeks 'patronen'. Urticaria is een specifieke diagnose in de categorie van ontstekingsinfiltraten zonder weerslag op het epiderm. De term 'urticarieel' is specifiek, beschrijvend en heeft in correlatie met de klinische presentatiebetrekking op een erg uiteenlopend spectrum van aandoeningen, die meestal histologisch duidelijk te onderscheiden zijn. De term 'dermale hypersensitiviteitsreactie' is controversieel.

TREFWOORDEN

urticaria – urticarieel – histopathologie

SUMMARY

The histopathological diagnosis of inflammatory skin diseases is based upon the analysis of a series of patterns. Urticaria is a specific diagnosis in the category of inflammatory infiltrates without epidermal change. The term 'urticarial' is a specific and descriptive term, encompassing a heterogeneous group of skin diseases that can be diagnosed on basis of their histomorphological features. The term 'dermal hypersensitivity reaction' is controversial.

KEYWORDS

urticaria – urticarial – histopathology

De klinische benadering van granulomateuze dermatosen

R. Hoekzema

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum en Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Rick Hoekzema

VU medisch centrum

Afdeling Dermatologie

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

E-mail: r.hoekzema@vumc.nl

Veel dermatologen gebruiken bij de klinische beschrijving van een huidbeeld het begrip 'granulomateus' of 'granulomateus aspect' om aan te geven dat de eruptie is opgebouwd uit meerdere kleine noduli, die doorgaans vast aanvoelen. Maar de term 'granuloma' is eigenlijk afkomstig uit de (histo)pathologie en werd in 1863 geïntroduceerd door Rudolph Virchow, bij de beschrijving van korrelige materie (granula = korrel), die hij aantrof in laesies bij onder andere tuberculose en syfilitische gummata (waarschijnlijk betrof het centrale haarden van verkazing). Granulomateuze reacties in de huid ontstaan door een immunologische reactie op een antigen, waarbij epithelioïdcellige macrofagen zich samen met andere immunocompetente cellen verzamelen in min of meer afgeronde haarden in de dermis en/of subcutis. De histopathologische kenmerken en variaties worden hier niet besproken, maar komen aan bod in het artikel van collega Jaspars, elders in dit tijdschrift.

Wanneer men in de meest gebruikte klinisch-dermatologische handboeken^{1,3} (hierna voor het gemak aangeduid als 'Bologna', 'Rook' en 'Braun-Falco') op zoek gaat naar een bruikbaar overzicht van alle granulomateuze dermatosen, komt men bedrogen uit. De 'Bologna' heeft weliswaar een hoofdstuk over *Non-infectious Granulomas* (2e editie, hoofdstuk 92), maar voor een aantal granulomateuze vormen, c.q. varianten van huidaandoeningen, moet men bladeren in andere hoofdstukken, onder andere over rosacea en aanverwante aandoeningen, reumatische aandoeningen, cutane vasculitis, mycosen, mycobacteriële infecties enzovoort.¹ In de 'Rook' vindt men aparte hoofdstukken over necrobiotische aandoeningen en over sarcoïdose, maar worden de overige (vooral infectieuze) granulomateuze aandoeningen eveneens in andere hoofdstukken besproken.² De 'Braun-Falco' ten slotte, kent een hoofdstuk met de veelbelovende titel *Granulomatous Diseases* (3e editie, hoofdstuk 39, Sectie V *Inflammatory Diseases*), maar ook daar komt slechts een beperkt deel van de granulomateuze dermatosen aan bod.³

Voor de praktiserende dermatoloog is binnen de groep van granulomateuze dermatosen vooral het onderscheid *niet-infectieus* versus *infectieus* van belang. Immers, geconfronteerd met een (histologisch bevestigde) granulomateuze huidruptie bij een patiënt, is dit een van de eerste vragen waarvoor hij/zij zich gesteld ziet. Over de *niet-infectieuze* granulomateuze dermatosen (inclusief associatie met systemische aandoeningen) is in 2010 nog een

uitstekend overzichtartikel verschenen.⁴ Hierna worden de klinische kenmerken van de (voor zover bekend) *niet-infectieuze* granulomateuze huidaandoeningen afzonderlijk besproken. Bij verschillen in inzicht tussen de hiervoor genoemde naslagwerken wordt dit vermeld en bij sommige aandoeningen wordt verwezen naar recente overzichtartikelen. Granuloma faciale, granuloma pyogenicum, *lethal midline granuloma* en lymfomatoïde granulomatose worden hier niet besproken, want dit zijn geen echte granulomateuze aandoeningen.

De *infectieuze* granulomateuze dermatosen worden hier niet afzonderlijk, maar als groep kort besproken, om de omvang van dit artikel binnen de perken te houden.

NIET-INFECTIEUZE GRANULOMATEUZE DERMATOSEN

Granulomateuze rosacea en acne agminata (lupus miliaris disseminatus faciei)

‘Braun-Falco’ noemt de granulomateuze variant van rosacea ‘lupoid rosacea’ en beschouwt dit beeld als identiek aan lupus miliaris disseminatus faciei (de term ‘acne agminata’ wordt net als in de ‘Bologna’ niet gebruikt). Kliniek: verspreide, 2-5 mm grote roodbruine papels en noduli in het gelaat, vaak met voorkeur voor clustering in de regio rond de ogen (tot op de oogleden) en de mond. Bij diascopie kan een appelmoeskleur worden gezien. Laesies met centrale, verkazende necrose laten littekens achter. ‘Rook’ onderscheidt granulomateuze rosacea wel van lupus miliaris/acne agminata, onder andere op grond van het verschil in distributie van de laesies. ‘Bologna’ stelt dat granulomateuze rosacea en lupus miliaris klinisch kunnen overlappen en dit is ook de ervaring van uw auteur (figuur 1).

Granulomateuze periorificiale dermatitis

Synoniemen: granulomateuze dermatitis perioralis, *Facial Afro-Caribbean Childhood Eruption* (FACE). Kliniek: roze tot roodbruine papels rond de mond, op en rond de oogleden en soms op de oren bij kinderen (figuur 2). Mogelijk een juveniele vorm van

acne agminata. Zeker niet beperkt tot negroïde kinderen en, net als de klassieke, niet-granulomateuze dermatitis perioralis, niet altijd voorafgegaan door gebruik van topische corticosteroïden. Door ‘Bologna’ beschouwd als een variant van rosacea.

Idiopathisch faciaal aseptisch granuloom

Doorgaans solitaire, pijnloze nodulus op de wang bij kinderen van 1-13 jaar (gemiddelde leeftijd 3,8 jaar). Kan langer dan een jaar persisteren, maar geneest uiteindelijk spontaan.

SARCOÏDOSE

Huidafwijkingen bij een derde van de patiënten en naast syfilis de tweede ‘aap onder de infectieziekten’ (*the great imitator*), want gekenmerkt door een grote verscheidenheid aan huidmanifestaties: centrofaciale, roodbruine, vast aanvoelende 2-5 mm grote papeltjes en noduli (vaak bij vrouwen aan de neusvleugels, wangen, neusbrug, mediale ooghoek en wenkbrauw), maar ook gedissemineerde maculae en plaques (soms annulair of grillig: circinaire sarcoïdose), hyper- en hypopigmentaties, subcutane nodi, livide verkleuring van de neuspunt en/of oren (lupus pernio), betrokkenheid van littekens en tatoos en in zeldzame gevallen alopecia cicatricialis of erythrodermie. Erythema nodosum in het kader van sarcoïdose laat histopathologisch soms een granuloom zien, maar is geen specifieke (granulomateuze) huidmanifestatie van sarcoïdose⁵.

Granuloma annulare en actinisch granuloom

Granuloma annulare (GA) is de meest voorkomende granulomateuze dermatose in de perifere dermatologische praktijk. Twee derde van de patiënten is < 30 jaar, vooral bij vrouwen en regelmatig bij kinderen. De gesuggereerde relatie met diabetes mellitus is controversieel. Gelokaliseerd GA (85%): erythemateuze tot huidkleurige dermale papels, confluërend tot arciforme of annulaire plaques aan de handrug, boven de knokkels en vingergewrichten, aan de elleboog, enkel, voetrug of tenen. Klassiek GA komt nooit in het gelaat voor. Gedissemineerd GA (15%): talrijke vlakke erythemateuze papels en



Figuur 1. Lupus miliaris disseminatus faciei (acne agminata). PA toonde (peri-)folliculaire granulomen met centrale ‘verkazing’.



Figuur 2. Granulomateuze periorificiale dermatitis, bij dit patiëntje vooral perioraal.



Figuur 3. Granuloma annulare disseminata van het patch-type.

kleine plaques aan romp en extremiteiten, soms maculae bij het patch-type, dan histologisch de interstitiële (incomplete) vorm (figuur 3). Grotere plaques aan de onderbenen kunnen lijken op necrobiosis lipoidica. Zeldzame varianten zijn subcutaan GA en perforerend GA.

Actinisch granuloom (AG, synoniem: annulair elastolytisch reuscelgranuloom) is volgens sommigen een aparte entiteit, volgens anderen een variant van GA in zonbeschadigde huid. In het AMC zagen wij meerdere malen AG en GA bij dezelfde patiënt. Klinisch toont AG grotere (tot 10 cm) en meer grillige annulaire plaques aan gelaat en hals, de strekzijde van de armen, handruggen en scheenbenen, waarbij



Figuur 4. Necrobiosis lipoidica.

het centrum meer atrofisch en gehypopigmenteerd lijkt dan bij GA. Bij AG is er geen gele verkleuring, teleangiëctasie of follikelverlies, zoals bij necrobiosis lipoidica.

Necrobiosis lipoidica (diabeticorum)

In 85% pretibiaal gelokaliseerde, geelbruine atrofische plaques met teleangiëctasieën en bruinrode tot livide opgeworpen rand (figuur 4). Vaak bilateraal, in 35% ulcererend. Verminderde sensibiliteit. Komt in 15% elders aan de huid voor (dan differentiëren van AG en GA, maar ook van necrobiotisch xanthogranuloom) en in zeldzame gevallen gedissemineerd. Een relatie met diabetes mellitus wordt gevonden in 20-60%.

Necrobiotisch xanthogranuloom

Langzaam progressieve, vaste, gelig-erythemateuze tot roodbruine nodi en plaques met voorkeurslokalisatie rond de ogen (bij 90%), of aan de nek, romp of extremiteiten (soms zonder betrokkenheid van het gelaat). Centrale atrofie, teleangiëctasieën en ulceratie kunnen optreden. 80% van de patiënten heeft een IgG-monoklonale gammopathie (meestal IgG-κ) en 15% heeft multiple myeloom. Bij 50% van de patiënten vindt men oogafwijkingen, zoals blepharoptosis, proptosis, uveitis anterior, conjunctivitis en keratitis.

Reumanoduli

De meest voorkomende huidmanifestatie van reumatoïde artritis (RA), bij 20% van reumafactorpositieve patiënten. Doorgaans huidkleurige tot erythemateuze, diepliggende (subcutaan) beweeglijke, vast aanvoelende noduli en nodi (5 mm tot meerdere centimeters groot) nabij de strekzijde van de gewrichten (elleboog, onderarm, handrug, vingers, knie, voet, sacrum) en aan de oren. Soms talrijke laesies (reumatoïde noduli), die kunnen optreden na starten van therapie (methotrexaat). Moeilijk te onderscheiden van 'diep' GA.

Interstitiële granulomateuze dermatitis (IGD), palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis (PNGD)

Zeldzamere huidmanifestatie van RA. Er is geen consensus over de verwantschap tussen IGD en PNGD, 'Bologna' beschouwt hen als twee klinisch-pathologische varianten van hetzelfde ziektebeeld. Bij IGD ziet men huidkleurige tot erythemateuze annulaire plaques en lineaire, tot > 10 cm lange, vast aanvoelende strengen of koorden (*rope sign*) aan de oksels en flanken, soms aan de liezen en dijen. PNGD is meer papuleus, met een voorkeur voor de ellebogen en de strekzijde van de vingers en daarvoor moeilijker te onderscheiden van reumatoïde noduli.

Cheilitis granulomatosa, syndroom van Melkersson-Rosenthal

Komt als Mieschers granuloma of cheilitis granulomatosa geïsoleerd voor aan met name de bovenlip en minder vaak aan de onderlip, of bij het syn-



Figuur 5. Cheilitis granulomatosa of Mieschers granuloma.

droom van Melkersson-Rosenthal in combinatie met zwelling van één of beide wangen (in 50%, zie figuur 5), regionale lymfadenopathie (50%), 'scrotales' tong (lingua plicata, 20-40%) of facialis parese (30%). De gemiddelde leeftijd is 25-28 jaar, mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan. 'Bologna' beschouwt cheilitis granulomatosa als onderdeel van het begrip orofaciale granulomatose (OFG), waarbij *cobblestone* mucosa, mucosale ulcera en gingiva-hyperplasie kunnen voorkomen en waartoe ook orofaciale manifestaties van sarcoidose en de ziekte van Crohn worden gerekend. 'Rook' stelt voorzichtiger dat sommige gevallen van cheilitis granulomatosa zouden kunnen berusten op OFG, terwijl 'Braun-Falco' het begrip OFG niet noemt. De relatie tussen cheilitis granulomatosa, OFG, sarcoidose en/of de ziekte van Crohn is tot op heden onduidelijk.

Cutane ziekte van Crohn

Manifestaties van de ziekte van Crohn aan de huid worden in veel leerboeken en artikelen verwarrend 'metastatische' ziekte van Crohn genoemd. Treedt bij volwassenen in 70% later op dan de gastro-intestinale klachten, bij kinderen in 50%, tegelijk met de darmklachten. In 25% gaan de huidafwijkingen vooraf aan de enteritis (soms meerdere jaren). Bij kinderen in 66% anogenitaal gelokaliseerd, maar bij volwassenen in 50% extragenitaal: met name aan de onderste extremiteiten (38%), romp (24%), armen/handen (15%), gelaat en lippen (11%, zie onder cheilitis granulomatosa). Erythemateuze tot livide geïndureerde papels, noduli, nodi en plaques met ulceratie, sinusvorming, fistelvorming en verlittekening (figuur 6). Kan bij de combinatie dieprood ery-



Figuur 6. Cutane M. Crohn in de baardstreek.

theem en oedeem erg lijken op erysipelas of cellulitis. Als late complicatie kan secundair lymfoedeem optreden, vooral bij anogenitale en faciale laesies. Pyoderma gangraenosum kan een huidmanifestatie zijn van de ziekte van Crohn (zeldzamer dan bij colitis ulcerosa) en kan histopathologisch enigszins granulomateus zijn, maar wordt niet gerekend tot de granulomateuze dermatosen.

VREEMDLICHAAMGRANULOOM

Een vreemdlichaamgranuloom⁶ kan het gevolg zijn van een endogene/lichaamseigen substantie (ingegroeide haren of nagels, keratine, calcinose, uraat- of calciumoxalaatkristallen) of exogeen materiaal (splinters, doornen, glas, resten van insecten, haartjes bij het 'kappersgranuloom', hechtmateriaal, tatoeages). Het laatste decennium vormen granulomateuze reacties op cosmetisch toegepaste *injectables* in het gelaat, met name op permanente en semipermanente *fillers*, maar soms ook op resorbeerbare materialen, een probleem. Klinisch ziet men doorgaans binnen 6-24 maanden na de injecties (soms pas na jaren) papels, noduli en nodi op de geïnjecteerde plekken (figuur 7). Door fibrose kunnen zich uiteindelijk 'scleroserende' granulomen ontwikkelen, die kunnen uitgroeien tot ernstig mutilerende, vaste tot harde plaques buiten de geïnjecteerde huidgebieden.⁶



Figuur 7. Vreemdlichaamgranulomen ten gevolge van injectie met fillers.

GRANULOMATEUZE VASCULITIDEN

Voor de dermatoloog zijn van belang de ANCA-geassocieerde granulomateuze vasculitiden⁷ wegenergranulomatose (WG, nieuwe benaming: granulomatose met polyangiitis, GPA) en het churgstrauss-syndroom (CSS), die in circa 40-50% van de gevallen gepaard gaan met huidafwijkingen en de tot de huid beperkte aandoening nodulaire vasculitis/erythema induratum. WG/GPA: palpabele purpura, orale ulcera en gingivitis, pijnlijke subcutane nodi, pyoderma-achtige ulcera, papulonecrotische ulcera aan onder andere de acra en ellebogen. CCS: palpabele purpura, pijnlijke subcutane noduli (vaak aan de scalp en distale extremiteiten, zie figuur 8),



Figuur 8. Churg-strauss-syndroom: gevoelige nodulaire plaque aan de pols.

soms urticaria of livedo reticularis.

Nodulaire vasculitis in het kader van tuberculose is het oorspronkelijke erythema induratum van Bazin, en hoort eigenlijk thuis bij de infectieuze granulomateuze dermatosen. Wanneer geen bewijs wordt gevonden voor een infectie met *Mycobacterium tuberculosis* of een ander micro-organisme, is er sprake van idiopathische nodulaire vasculitis (dit wordt soms erythema induratum van Whitfield genoemd). Kliniek: meestal vrouwen van middelbare leeftijd met persisterende, pijnlijke, roodbruine tot livide nodi en plaques (soms ulcererend) aan de kuit, soms aan de bovenbenen. Vaker bij patiënten met pernio of andere circulatiestoornissen.

INFECTIEUZE GRANULOMATEUZE DERMATOSEN

In de meeste dermatologiepraktijken in ons land zal men slechts incidenteel geconfronteerd worden met een infectieuze granulomateuze huidaandoening. Denk daarbij aan het aquariumgranuloom (figuur 9), aan een reiziger die in het buitenland een cutane leishmaniasis heeft opgelopen (figuur 10), of aan een patiënt met de granulomateuze variant van secundaire syfilis. Beschikt men over een polikliniek tropendermatologie en ziet men veel immigranten uit ontwikkelingslanden, waaronder patiënten met een (gevoerde) hiv-infectie zoals in het AMC, dan kan men ook de 'vergeten' granulomateuze infectieziekten weer tegenkomen. Dit geldt bij personen afkomstig uit de tropen onder andere voor (tuberculoïde) lepra door *M. leprae*, lupus vulgaris of scrofuloderma ten gevolge van *M. tuberculosis*, granulomateuze, diepe mycosen als aspergillosis (figuur 11) en eumycetoma (bijvoorbeeld de *Madura foot* door *Madurella mycetomatis*), maar ook voor bacteriële 'pseudomycosen' als actinomycetoma door *Nocardia*-species of botryomycosis door *Staphylococcus aureus* (figuur 12). Bij patiënten met een hiv-infectie en lage weerstand kunnen deze infecties ernstiger verlopen, maar zich ook atypisch presenteren, zowel klinisch als histopathologisch.



Figuur 9. Aquariumgranuloom met sporotrichoïde uitbreiding.



Figuur 10. Leishmaniasis.



Figuur 11. Aspergillosis maxillaris et cutis door *Aspergillus oryzae* bij een patiënte uit Somalië, bij wie geen hiv-infectie of andere immuundeficiëntie werd gevonden.



Figuur 12. Botryomycosis door *Staphylococcus aureus* bij een hiv-positieve patiënt.

LITERATUUR

1. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2e editie. Elsevier/Mosby, 2008.
2. Rook's Textbook of Dermatology. 8e editie. Wiley-Blackwell, 2010.
3. Braun-Falco's Dermatology. 3e editie. Springer, 2009.
4. Hawryluk EB, Izikson L, English III JC. Non-Infectious Granulomatous Diseases of the Skin and their Associated Systemic Diseases. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(3):171-81.
5. Tchernev C. Cutaneous sarcoidosis: the 'great imitator'. *Am J Clin Dermatol* 2006;7(6):375-82.
6. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, et al. Foreign Body Granulomas after All Injectable Dermal Fillers: Part 1. Possible Causes. *Plast Reconstr Surg* 2009;123(6):1842-63.
7. Haubitz M. ANCA-associated vasculitis: diagnosis, clinical characteristics and treatment. *Vasa* 2007;36(2):81-9.
8. Dodiuk-Gat R, Dyachenko P, Ziv M, et al. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin: a retrospective study of 25 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:413-20.
9. Walker SL, Lockwood NJ. The clinical and immunological features of leprocy. *Br Med Bull* 2006;77/78:103-21.
10. Ameen M. Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:699-705.

Granulomateuze dermatosen onder de microscoop

E.H. Jaspars

Afdeling Pathologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Lies Jaspars

VU medisch centrum

Afdeling Pathologie

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

Telefoon: 020 4444070

E-mail: eh.jaspars@vumc.nl

INLEIDING

De groep van granulomateuze dermatosen omvat een zeer heterogene verzameling van huidziekten, die met elkaar gemeen hebben dat in de huid, ter plaatse van de afwijking, een ontstekingsreactie plaatsvindt waarbij granulomen worden gevormd. Een granuloom is gedefinieerd als een ophoping

van weefselmacrofagen (histiocyten), maar met deze beschrijvende definitie blijft het granuloom een breed begrip, dat ruimte biedt aan een scala van histologische verschijningsvormen (figuur 1-12). De granulomateuze weefselreactie, die anderhalve eeuw geleden voor het eerst door Rudolph Virchow in het korrelige, ontstoken weefsel bij tuberculose werd beschreven, bleek te bestaan uit scherp omschreven haarden van macrofagen met epitheloïde (op epitheelcellen gelijkend) karakter rond een centrum van verkazende necrose. Granulomen zien er echter lang niet altijd zo uit onder de microscoop: ze kunnen bijvoorbeeld klein en weinig omschreven zijn, meer spoelcel- of schuimcellig, zonder necrose, of met centrale abcedering. Het type granuloom, de bijkomende ontstekingscellen en weefselveranderingen, maar ook de eventuele associatie met bepaalde structuren in de huid, bieden houvast voor een histopathologische diagnose. Het stellen van een diagnose op het histologisch beeld alleen is echter lang niet altijd

eenvoudig, soms onmogelijk. Per ziektebeeld kan de histologische presentatie namelijk sterk wisselen: de mate van granuloomvorming loopt uiteen van persoon tot persoon en is onder andere afhankelijk van de status van het immuunsysteem van de betrokkene. Daarnaast kan ook de granulomateuze aard van de ontsteking alleen optreden in een bepaalde fase van de ziekte, waarbij bijvoorbeeld in een middenfase granulomen ontstaan, maar in een vroeg stadium alleen een gering, niet-specifiek infiltraat aanwezig is, en in een later stadium vooral fibrose. In dit artikel zal het spectrum van histopathologische beelden van een aantal granulomateuze huidziekten worden besproken. De klinische beelden van dezelfde ziekten zijn beschreven in het artikel van collega Hoekzema, elders in dit tijdschrift.

Achtergrond

Granulomen kunnen worden gevormd bij chronische ontstekingsprocessen, waarbij macrofagen zijn betrokken. Macrophagen zijn cellen van het niet-specifieke afweersysteem, dit wil zeggen dat ze het agens dat ze fagocyteren niet herkennen via een specifieke receptor, maar bij hun functie worden ze wel gestuurd door een complexe interactie met cellen van het specifieke immuunsysteem, met name geactiveerde T-lymfocyten.

In principe treedt granuloomvorming op als de acute ontstekingsreactie heeft gefaald, meestal omdat het veroorzakende agens niet opgeruimd kan worden door neutrofiële granulocyten. Als het persisterende agens resistent is voor de lysosomale enzymen van de macrofaag, kan het voor onbepaalde tijd in de cel aanwezig blijven. Macrophagen met onverteerde inhoud kunnen fuseren tot meerkernige reuscellen, die een zeer lange levensduur hebben en in principe functioneel inactief zijn. Het agens wordt zo als het ware opgeborgen en afgeschermd voor de rest van het immuunsysteem. Desondanks kan er toch iets van antigeniciteit 'lekker' uit de reuscel, waardoor het acute ontstekingsstelsel steeds weer wordt geactiveerd en de granulomen omgeven blijven door tal van andere ontstekingscellen. Soms treedt perigranulomateuze fibrose op, waarbij het gevormde bindweefsel een meer solide wal opwerpt tegen het antigene lek en het lichaam beschermt tegen de voortdurende en insufficiënte vorm van ontsteking.

Een typisch granulomateuze reactie treedt op bij infecties met micro-organismen die een 'moeilijk verteerbare' celwand of kapsel bezitten zoals schimmels, mycobacteriën, spirocheten en parasieten (zie schistosomen). Niet-infectieuze granulomen kunnen worden gevormd als reactie op lichaamsvreemd materiaal (zoals silica, tatoeage-inkt, hechtingen en *fillers*), lichaamseigen materiaal dat zich buiten de normale structuur bevindt (hoornschilfers of haren bij een geruptureerde haarfollikel of cyste en cholesterolkristallen bij doorgemaakte bloedingen), abnormale deposities van in het lichaam gevormd materiaal (zoals uraatkristallen bij jicht en dysplastische verkalkingen bij dermatomyositis) of veranderd

weefsel (zoals gedegenerend collageen en elastine bij necrobiotische granulomen).

Daarnaast zijn er veel niet-infectieuze en niet-vreemdlichaamgranulomen, waarvan de pathogenese en een eventueel oorzakelijk agens vooralsnog niet bekend is.

De histologische benadering

Bij de histopathologische benadering van een granulomateuze ontsteking in de huid, wordt allereerst gekeken of een eventueel veroorzakend agens kan worden aangetoond. Bijvoorbeeld bij een infectie middels specifieke histochemische kleuringen (PAS, Grocott, ZN), immunohistochemie of PCR. Dubbelbreken van het licht door de microscoop middels polarisatiefilters is behulpzaam bij het detecteren van lichaamsvreemd materiaal in het ontstoken weefsel.

Indien een infectie of een vreemdlichaamreactie is uitgesloten, zijn voor verdere analyse de volgende histologische kenmerken van de ontsteking van belang.

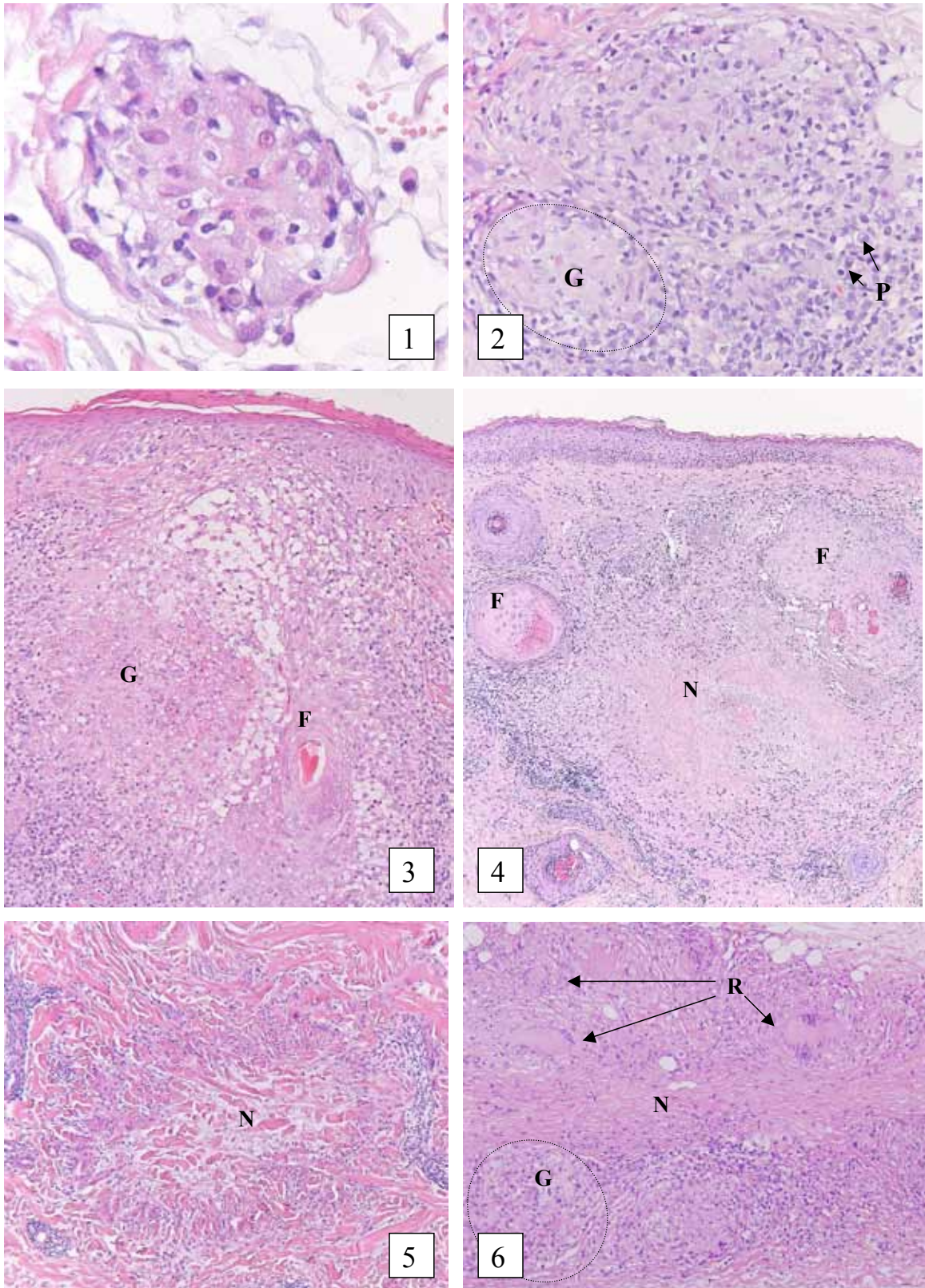
- Aard van het granuloom:
 - *sarcoïd granuloom*: een omschreven haard van epitheloïde histiocyten zonder necrose of abcedering, omgeven door weinig of geen andere ontstekingscellen, zogenoemde 'naakte granulomen' (figuur 1);
 - *tuberculoïd granuloom*: een omschreven, soms grillig gevormde haard van meestal epitheloïde histiocyten, omgeven door andere ontstekingscellen, al dan niet met centraal celarme necrose (figuur 2-4);
 - *suppuratief granuloom*: een haard van histiocyten met centraal abcedering;
 - *xanthomateus granuloom*: een haard, waarbij de betrokken histiocyten en reuscellen een opvallend gevacuoliseerd (xanthomateus) cytoplasma hebben;
 - *ijl granuloom*: een klein, weinig omschreven cluster van histiocyten, dat uitwaaiert tussen het pre-existente weefsel en de aanwezige ontstekingscellen (figuur 7).
- Associatie met weefselstructuren zoals haarfollikels, zenuwtakken, vaten (figuur 3 en 4).
- Associatie met verandering van dermaal bindweefsel (necrobiose, collagenolyse/elastolyse) (figuur 5-6).

Hieronder wordt kort de variatie aan histologische beelden die gezien kunnen worden bij granulomateuze dermatosen besproken, aan de hand van bovenbeschreven criteria.

SARCOÏDE GRANULOMEN

Sarcoïdose en vele andere huidziekten

Het klassieke histologisch beeld van sarcoïdose is dat van random door het dermale weefsel gelegen sarcoïde granulomen met reuscellen. Hoewel de naakte granulomen (figuur 1) karakteristiek zijn, is er vaak toch wel enig ander ontstekingsinfiltraat



Figuur 1. Een 'naakt' granuloom bij sarcoïdose, een circumschripte haard uitsluitend bestaand uit epitheloïde histiocyten.

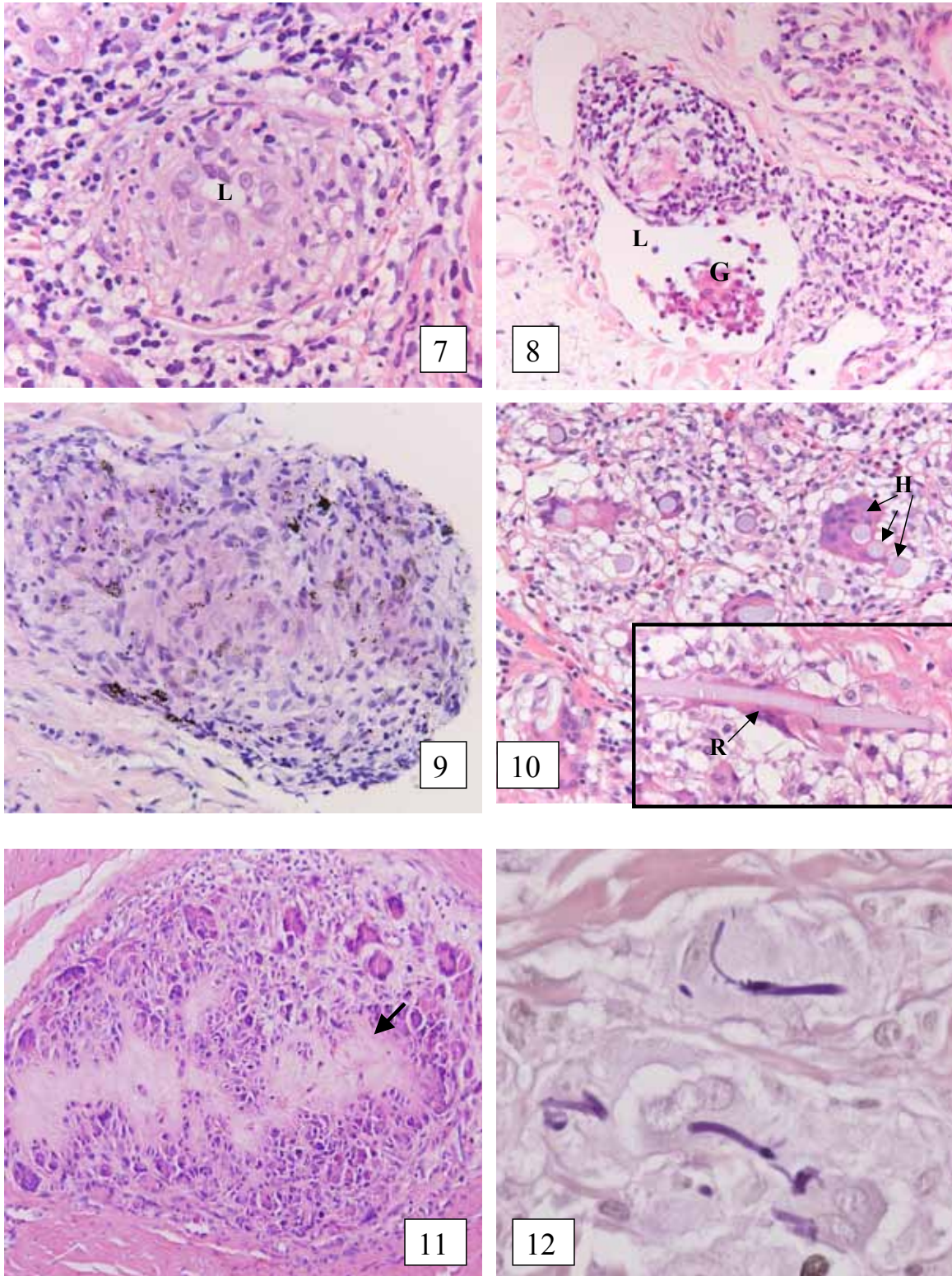
Figuur 2. Tuberculoïde granulomen (omcirkeld met stippellijn), zonder necrose maar niet naakt, dat wil zeggen omgeven door infiltraat van lymfocyten en plasmacellen (P), bij een geval van secundaire lues.

Figuur 3. Granulomateus infiltraat (G), dat de haarfollikel (F) aantast bij rosacea.

Figuur 4. Tuberculoïde granulomen in de vorm van grillige haarden met centraal verkazende necrose (N), omgeven door histiocyten bij lupus miliaris faciei.

Figuur 5. Een haard van collageendegeneratie (N) omgeven door een wal van histiocyten bij granuloma anulare, klassiek type.

Figuur 6. Bandvormige necrobiose (N), gesandwichd tussen ontstekingsinfiltraat met meerkernige histiocyttaire reuscellen (R) en granulomen (G) bij necrobiosis lipoidica.



Figuur 7. Perivascuair granuloom (omcirkeld met stippellijn) bij cutane ziekte van Crohn (L = lumen van het vat).

Figuur 8. Intravasculair granuloom bij het syndroom van Melkersson-Rosenthal (L = lumen van het vat, G = granuloom).

Figuur 9. Histiocyten met zwart pigment bij vreemdlichaamreuscelreactie op de inkt van een tatoeage.

Figuur 10. Hechtgranuloom: histiocytair reuscellen fagocyteren hechtmateriaal, te zien als bolletjes (H) in het cytoplasma. Inzet: lengtedoorsnede van hechtdraad, deels omgeven door reuscellen (R).

Figuur 11. Granuloomvorming bij jicht: het centraal gelegen, roze aankleurend materiaal heeft een streperig aspect (pijl), veroorzaakt door de uraatkristallen.

Figuur 12. Histiocytair reuscellen fagocyteren fragmenten van elastinevezels (grijs-zwart) in een elastolytisch granuloom (elastica van giesonkleuring).

aanwezig. Centraal in de granulomen kan enig weefselverval optreden, maar echte necrose is zeer ongewoon. Enige perigranulomateuze fibrose kan aanwezig zijn, maar echte verlittekening komt alleen voor bij lupus pernio en secundair geïnfecteerde of anderszins ontstoken laesies. Sarcoïde granulomen zijn zeker niet specifiek voor sarcoïdose en kunnen onder andere voorkomen bij reacties op allerlei soorten vreemdlichaammateriaal, necrobiotische granulomen, orofaciale granulomatose, cutane M. Crohn, rosacea enzovoort. Daarbij is het belangrijk om te beseffen dat patiënten met sarcoïdose met een sarcoïde reactie kunnen reageren op lichaamsvreemd materiaal, maar dat een vreemdlichaamreactie met sarcoïde granulomen zeker niet diagnostisch is voor deze ziekte.

GRANULOMEN GEASSOCIEERD MET HAARFOLLIKELS

Rosacea en geassocieerde dermatosen

De ontstekingsreactie die optreedt bij rosacea kan sterk variëren en is onder andere afhankelijk van de ouderdom van de laesie. Doorgaans is er elastose in de dermis, zijn er teleangiëctasieën en bestaat het aanwezige ontstekingsinfiltraat dat geassocieerd is met haarfollikels uit lymfocyten, histiocyten en plasmacellen. In vroege laesies is het infiltraat gering, soms vooral perivascuair gelokaliseerd en tast het follikelepitheel niet of nauwelijks aan. Bij granulomateuze rosacea (figuur 3) is er destructie van haarfollikels met een dicht perifolliculair infiltraat en vorming van granulomen, die soms een tuberculoid karakter hebben met centraal verkazende necrose. Dit laatste wordt ook gezien bij lupus miliaris disseminatus faciei/acne agminata en *Facial Afro-Caribbean Childhood Eruption* (FACE), waarbij de necrose vaak uitgebreider is (figuur 4). Bij periorale (of periorificiale) dermatitis wordt in principe hetzelfde histologisch beeld gezien als bij rosacea, soms met wat meer epidermale veranderingen zoals acanthose, spongiose en parakeratose. De combinatie met acute folliculitis en abscesvorming (en dus vorming van suppuratieve granulomen) is net als bij rosacea ongewoon.

Een granulomateuze ontsteking rond haarfollikels is overigens niet specifiek voor rosacea, maar kan ook gezien worden bij een geruptureerde folliculitis met vreemdeuscelreactie op hoornschilfers, in het kader van acne vulgaris of bij haarfollikelgebonden schimmelinfecties.

NECROBIOTISCHE GRANULOMEN

Granuloma annulare en varianten, necrobiosis lipoidica, rheuma nodus, necrobiotisch xanthogranuloom, interstitiele granulomateuze dermatitis

Hoewel de differentiatie tussen de verschillende vormen van necrobiotisch granuloom bepaald lastig kan zijn, is de aard van de bindweefseldegeneratie en de compositie van de ontstekingsreactie tamelijk karakteristiek voor de verschillende entiteiten. Bij granuloma annulare (GA) is er een haardge-

wijze (klassiek of collagenolytisch type [figuur 5]) of meer diffuse (in geval van het incomplete type) collageendegeneratie met mucoïde veranderingen, omgeven door een palissade van histiocyten. De aard van de histiocytair reactie kan sterk variëren, soms worden er sarcoïde granulomen gevormd (sarcoïde vorm van GA), soms is er bijmenging met veel lymfatische cellen of eosinofiele granulocyten. In een vroege fase kan een leukocytoclastische vasculitis worden gezien. Vaak gaat de reactie gepaard met afbraak van elastinevezels (elastofagie). Bij het elastolytische granuloom, dat optreedt in een sterk actinisch beschadigde huid, staat de elastofagie (figuur 12) op de voorgrond en is het centrum van de laesie geheel ontdaan van elastinevezels. Een diep GA (pseudoreumanodulus) is histologisch identiek aan een reumanodulus, dat wil zeggen niet alleen dieper gelegen dan het klassieke type (op de grens van dermis en subcutis), maar doorgaans ook met meer en uitgebreider collageenverval. Een perforerend GA is oppervlakkig gelegen en veroorzaakt een epidermaal defect, zodat het necrobiotische weefsel in open contact staat met de buitenwereld. De necrobiose bij necrobiosis lipoidica (NL) beslaat meestal de gehele dermis en reikt soms tot in de subcutis. Het veranderde bindweefsel is niet haardgewijs of diffuus verspreid zoals bij GA, maar vormt brede banden parallel aan de epidermis, en gaat gepaard met fibrose en insluiting van vetcellen. Het ontstekingsinfiltraat is gelegen in lagen (gesandwich) tussen de banden en bevat doorgaans plasmacellen en veel reuscellen met schuimig cytoplasma (figuur 6). Er is geen mucinedepositie. Bij het necrobiotisch xanthogranuloom (NXG) is de necrobiose vaak uitgebreider, wel min of meer haardvormig, en gaat gepaard met depositie van cholesterolkristallen, soms met ulceratie. Het histologisch beeld is echter niet altijd te onderscheiden van dat van NL.

De Interstitiële granulomateuze dermatitis (IGD) of *palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis* (PNGD) kenmerkt zich door een diffuus infiltraat van histiocyten en (eosinofiele en neutrofiele) granulocyten, met kernpuin en basofiele degeneratie van individuele collageenvezels.

GRANULOMEN ROND DE ORIFICIA

Cheilitis granulomatosa, syndroom van Melkersson-Rosenthal, cutane ziekte van Crohn

Bij verschillende ziekten kunnen granulomen rond de orificia voorkomen. In de bijdrage van de heer Hoekzema werd al de periorificiale dermatitis genoemd, te beschouwen als een variant van rosacea en haarfollikel gebonden. De cutane manifestatie van de ziekte van Crohn kan voorkomen in de wand van fistels met het maag-darmkanaal, maar ook rond de mond. De granulomen bij de ziekte van Crohn zijn vaak ijl en willekeurig verspreid door het weefsel, soms ook perivascuair (figuur 7). Bij cheilitis granulomatosa en het melkersson-rosenthalssyndroom is er dermaal oedeem en komen intravasculaire granulomen (clusters van histiocyten

in vaten, figuur 8) voor. Deze intravasculaire granulomen zijn echter niet specifiek en inmiddels ook beschreven bij rosacea, reumatoïde artritis en overgevoelighedsreacties.

Granulomen rond de mond hoeven uiteraard geen relatie te hebben met een van de genoemde specifieke ziektes, maar kunnen een uiting zijn van een schimmelinfectie, banale geruptureerde folliculitis, overgevoeligheid of een vreemdlichaamreactie (injectie van *fillers*!).

GRANULOMATEUZE VASCULITIDEN

Wegenergranulomatose, churg-straussyndroom, reactieve vasculitiden

Granulomateuze vasculitis wordt vaak direct geassocieerd met de ziekte van Wegener. Deze diagnose dient uiteraard wel te worden overwogen, maar kan alleen worden gesteld met een passend klinisch beeld en bijbehorende serologie. Indien de huid betrokken is bij de ziekte van Wegener is er overigens meestal sprake van een niet-specifieke leukocytoclastische vasculitis en niet van duidelijke granulomen. Anderzijds kan een granulomateuze vasculitis in de huid ook voorkomen bij allerlei andere aandoeningen, zoals bij een genezende herpesinfectie, secundair aan een tromboflebitis en in het kader van overgevoelighedsreacties. Het churg-straussyndroom kan zich in de huid ook uiten als granulomateuze vasculitis, vaak met bijmenging van veel eosinofiele granulocyten.

SUPPURATIEVE GRANULOMEN

Infecties, superficiële variant van pyoderma gangraenosum

Bij granulomen met centraal abcedering is de verdenking op een infectieus proces hoog, met name velerlei banale en exotische schimmelinfecties, atypische mycobacteriën, kattenkrabziekte en lymfogranuloma venereum zullen daarbij moeten worden overwogen. Zoals hiervoor beschreven dienen altijd eerst aanvullende kleuringen en moleculaire technieken te worden aangewend om deze mogelijkheid uit te sluiten. Soms, zoals in geval van een secundaire lues of tuberculoïde lepra, is aantonen van het micro-organisme in de weefselcoupe niet altijd mogelijk, maar zijn bijkomende symptomen, zoals veel plasmacellen, endotheelstapeling of aantasting van zenuwtakjes in de huid toch voldoende om de kliniek te waarschuwen en middels andere technieken als serologie of aanvullend klinisch onderzoek deze mogelijkheden verder te onderzoeken. Daarnaast gaan soms ook andere, eerder genoemde dermatosen gepaard met

abcesvorming. Het histologisch beeld van de superficiële granulomateuze vorm van pyoderma gangraenosum lijkt sterk op dat van een infectieus granuloom en gaat net als bijvoorbeeld het aquariumgranuloom gepaard met een opmerkelijke, bijkomende pseudo-epitheliomateuze hyperplasie.

TOT SLOT

De granulomateuze reactie is een veel voorkomende vorm van ontsteking in de huid en wordt gezien bij tal van verschillende lokale en meer uitgebreide of gedissemineerde dermatosen. De etiologie is lang niet altijd duidelijk, maar in het diagnostische proces is een poging tot het aantonen van een infectieus agens in de weefselcoupe middels bepaalde (immuun) histochemische kleuringen en moleculaire technieken, alsook het zoeken naar een veroorzakend lichaamsvreemde materie, een eerste stap. Het stellen van de diagnose van niet-infectieuze en niet-vreemdlichaamgranulomen is echter vaak niet goed mogelijk uitsluitend op grond van het histologisch beeld; hiervoor is de klinisch-pathologische correlatie onontbeerlijk.

LITERATUUR

1. Weedon D. *Skin Pathology*. 3e editie. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010.
2. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. *McKee's Pathology of the Skin*. 4e editie. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2011.
3. Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. 2e editie. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997.
4. Blessing K. Cutaneous granulomatous inflammation. *Curr Diagn Pathol* 2005;11:219-35.
5. Mohan H, Bal A, Dhami GP. Non-infectious granulomatous dermatitis: a clinicopathological study. *J Cutan Pathol* 2006;33:767-71.
6. Ball NJ, Kho GT, Martinka M. The histological spectrum of cutaneous sarcoidosis: a study of 28 cases. *J Cutan Pathol* 2004;31:160-8.
7. Sanchez JL, Berlinger-Ramos AC, Vasquez Dueno D. Granulomatous rosacea. *Am J Dermatopathol* 2008;30:6-9.
8. Lynch JM, Barrett TL. Collagenolytic (necrobiotic) granulomas: part I – the blue granulomas. *J Cutan Pathol* 2004;31:353-61.
9. Rogers III RS. Granulomatous cheilitis, Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Dermatol* 2000;136:1557-8.
10. Carlson JA. The histological assesment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010;56:3-23.

INTERVIEW

Zo vader, zo dochter...

A. van Kessel

*Wetenschapjournaliste, DCHG, Haarlem**Correspondentieadres:**Anne van Kessel, MSc**E-mail: anne.vankessel@dchg.nl*

Op een mooie wintermiddag ontmoet ik Bert en Eefje Hamminga, vader en dochter en beide dermatoloog. Hoe zijn ze allebei in het vak gerold en hoe is het om meerdere generaties dermatologen in de familie te hebben?

Het komt regelmatig voor binnen de dermatologie. Een vader of moeder met een zoon of dochter en beiden werkzaam als dermatoloog. Bert Hamminga is 1 mei precies dertig jaar aan het werk als dermatoloog binnen de Isala kliniek in Zwolle, dochter Eefje begint op 1 juni op haar eerste werkplek; het Diaconessenhuis in Utrecht.

HOLLEN IN EEN WITTE JAS

Hoewel haar vader dermatoloog is, kreeg Eefje vroeger thuis niet veel van het beroep van haar vader mee. Eefje: "Schijnbaar gingen mijn zusje en ik weleens mee naar het ziekenhuis, maar dat kan ik me eigenlijk niet herinneren. Mijn zusje keek nog weleens in de dermatologieboeken of tijdschriften van mijn vader, maar ik vond dat maar vieze plaatjes. Ik wist eigenlijk totaal niet wat het vak inhield. Pas tijdens mijn coschap ontdekte ik dat." Bert vult aan: "Ik weet nog dat je op de lagere school een keer moest uitbeelden wat je vader deed en toen rende je met een wit jasje aan heel hard de ene deur in en de andere uit." "Ja, het enige dat ik wist, was dat een dokter altijd heel druk was", lacht Eefje. Ook Berts vader, Eefjes opa, was dermatoloog. Bert: "Mijn vader had een eigen praktijk bij Groningen waar wij de bus uitstapten als we naar school gingen. Daar haalden we onze fietsen op om het laatste stukje te fietsen. 's Middags brachten we de fiets weer weg en wachtten we daar op de bus naar huis. Dan zaten we bij de secretaresse en aten we dropjes. Af en toe zagen we mijn vader in zijn witte jas achter een deur verdwijnen of door een microscoop kijken. Maar meer dan dat kreeg ik er ook niet van mee."

SOWIESO GEEN DERMATOLOGIE

Hoewel Eefje zeker wist dat ze geneeskunde wilde gaan studeren, wist ze ook zeker dat ze niet haar vader achterna wilde. Eefje vertelt: "Ik wist twee



dingen zeker; ik wilde per se geneeskunde studeren. Een alternatief had ik niet bedacht. En ik wist ook zeker dat ik geen dermatoloog wilde worden. Dat was nergens op gebaseerd, maar het lag gewoon teveel voor de hand." Maar toch was ze na haar eerste coschap meteen verkocht. "Ik deed mijn coschap dermatologie bij een hele leuke dermatologe in Rotterdam en toen wist ik het zeker. Ik vond heel veel andere vakken ook leuk hoor, maar dat was echt het doorslaggevende coschap", zegt Eefje. Voor Bert was het niet meteen zeker welke kant hij op wilde gaan. "Bij mij ging het eigenlijk gewoon via afstrepen", legt hij uit. "Ik was altijd erg gecharmeerd van de interne geneeskunde, maar daar waren de patiënten zo verschrikkelijk oud. Ook chirurgie vond ik fantastisch mooi, maar uren achter elkaar op een OK staan vond ik niet dynamisch genoeg. Dus bleef mijn andere keus, de dermatologie, over."

LEIDEN

Beide dermatologen volgden de opleiding in Leiden. Na haar studie geneeskunde in Rotterdam deed Eefje een tijdje onderzoek onder Bing Thio in het Erasmus MC. Bert: "Ik vond het altijd wel een geruststellend idee dat je geen dermatoloog wilde worden, dan hoefde ik me daar ook niet mee te bemoeien. Onafhankelijk van elkaar hadden twee hoogleraren, Bos en Willemze, tegen me gezegd 'we hebben teveel kinderen van dermatologen die ook dermatoloog willen worden. Dat is niet goed, er moet een betere spreiding komen dus bij gelijke geschiktheid nemen we liever iemand aan waarvan de vader of moeder geen dermatoloog is.' Toen Eefje zeker wist dat ze mij achterna wilde gaan, heb ik haar geadviseerd om een keuzecoschap dermatologie te doen en om na haar studie geneeskunde nog extra onderzoek te doen." Berts vader gaf hem eenzelfde soort advies toen hij net klaar was met de opleiding geneeskunde in Groningen. Bert vertelt: "Mijn vader zei tegen mij; 'dat artsexamen heeft

iedereen', en ook in die tijd waren er al meer geïnteresseerden dan opleidingsplaatsen. Hij adviseerde mij om te vragen of ik assistent mocht worden op de afdeling Dermatologie. Onbetaald, dan zouden ze me zeker aannemen. En dat gebeurde ook. Daarna ben ik in Leiden aangenomen voor de opleiding." Eefje begon tijdens haar onderzoek met solliciteren en werd tot haar eigen verbazing vrijwel direct aangenomen na een heel leuk gesprek in Leiden. "Toen heb ik ervoor gekozen om te stoppen met mijn onderzoek en naar Leiden te gaan", legt Eefje uit.

VAN BESCHOUWEN NAAR DOEN

Vader en dochter noemen beide het verschil in vaardigheden als grootste verandering binnen de dermatologieopleiding. "Nu leer je snijden, doe je flebologie en leer je veel verschillende ingrepen. Dat was er zeker allemaal niet toen jij de opleiding deed, toch?", vraagt Eefje aan haar vader. Bert: "Nee, zeker niet. Wij leerden het vak, zaten achter een bureau en schreven recepten. Als je dan maar chique receptenblokken had, kon je wel weer even mee. Dat is flink veranderd, de dermatoloog zit nu bijna niet meer achter zijn bureau. Van een beschouwend vak is het echt een doevak geworden." Ook denken ze beiden dat de opleiding een stuk groter is geworden. Tijdens Berts opleiding waren er in totaal zes assistenten in het LUMC, bij Eefje waren dat er al elf.

DOMMEVRAGENUURTJE

Vader en dochter hadden tijdens Eefjes opleiding regelmatig contact. "Zeker in het begin belde ik mijn vader regelmatig op met vragen die ik niet aan de opleider durfde te stellen. Dan hielden we even het 'dommevragenuurtje'." Bert beaamt dat: "Dan belde ze op en zei ze 'pap, mag ik jou even mijn domme vragen stellen?'. Of ze belde aan het begin van de week als ze dienst had: 'pap, zet je ook even je pieper aan?', vroeg ze dan." Eefje: "Dat was heel erg handig. Zo kon ik nog eerst even met het thuisfront overleggen wat ik zoal moest gaan doen. Maar gedurende de opleiding werd dat steeds minder. Op een gegeven moment waren mijn domme vragen wel gesteld denk ik." Nu bellen ze elkaar met name als ze iets leuks tegenkomen. Eefje: "Als ik een leuke of interessante casus wil bespreken bel ik mijn vader nog wel op ja." Bert: "En ik bel Eefje nog weleens met een vraag over een protocol. Dan ben ik nieuwsgierig hoe ze iets in Leiden doen."

PERIFERE OPLEIDING

De eenmanspraktijk die Bert na zijn opleiding overnam is door de jaren heen verzelfstandigd binnen het ziekenhuis en er zijn nu acht dermatologen in de kliniek werkzaam. Bert: "Inmiddels doen we bijna alles. Van cosmetiek tot flebologie. Ook hebben we een mohsaafdeling opgericht. Voor de flebologie werken we veel samen met vaatchirurgen en samen met de GE-chirurgen doen we de proctologie." Wat er ook is bijgekomen is opleiding, een interessegebied van zowel vader als dochter. Bert: "Sinds een aantal jaar komen de assistenten uit Groningen een gedeelte van hun opleiding bij ons doen. Dat is heel erg leuk en de meeste zijn erg enthousiast." Eefje ziet het ook wel zitten om binnen de opleiding actief te worden. "Het lijkt me hartstikke leuk als het Diakonessenhuis ook perifere opleiding krijgt. Tijdens mijn eigen opleiding zat ik in de landelijke assistenten vereniging (VADV), in het consilium en in de onderwijscommissie (COCOM), ik heb me dus altijd wel voor onderwijs geïnteresseerd."

GEDEELDE INTERESSES

Naast de algemene dermatologie gaat Eefjes interesse voornamelijk uit naar de flebologie. "Tijdens mijn opleiding heb ik gedurende een half jaar een extra stage gelopen in de Isala Klinieken om me in de flebologie te verdiepen en dat beviel erg goed. In Utrecht ga ik dan ook één dag per week flebologie doen. De andere dagen doe ik de algemene poli", legt Eefje uit. Berts interesse ligt, naast de perifere opleiding, voornamelijk bij de algemene dermatologie. "De algemene poli blijft toch het grootste en leukste gedeelte. Er blijven genoeg vragen over waar je echt even op moet puzzelen voordat je een antwoord hebt. Als dat dan lukt, is dat ontzettend bevredigend." Wat ze ook erg leuk vinden is om samen naar een congres te gaan. Bert: "Ik ben lid van de AAD en ga meestal om het jaar naar Amerika voor scholing." Eefje vult aan: "We zijn weleens samen naar een groot congres in San Francisco geweest. Je mag tijdens je opleiding één keer naar een wereldcongres en de grootste congressen zijn in Amerika, dus ik ben daar toen met collega's heengegaan. Mijn vader was daar ook en samen met hem en mijn moeder hebben we daarna nog door Amerika gereisd. Dat wil ik nog wel een keer doen in de toekomst." Wie weet is er dan een vierde generatie dermatoloog die mee kan.

	Dr. Bert Hamminga	Eefje Hamminga, MSc
Geboren	Groningen (9-9-1949)	Zwolle (23-12-1979)
Studeerde geneeskunde aan	Rijksuniversiteit Groningen	Erasmus Universiteit Rotterdam
Opleiding tot dermatoloog	LUMC	LUMC
Onderzoek	Promotieonderzoek naar cutane T-cellymfomen	Verschillende onderzoeksonderwerpen onder Bing Thio
Ging na de opleiding	Naar Zwolle voor de overname van een eenmanspraktijk	Met zwangerschapsverlof
Is nu	Bijna dertig jaar werkzaam in de Isala kliniek in Zwolle	Begint 1 juni in het Diakonessenhuis in Utrecht
Woont in	Zwolle, is getrouwd en heeft drie kinderen	Utrecht, is getrouwd en heeft een dochter

KENNISTEST

Dermatopathologie

P. Dikrama¹, T. Middelburg¹, V. Noordhoek Hegt²¹ Aios, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam² Klinisch Patholoog, Pathan/Sint Franciscus Gasthuis en Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

INLEIDING

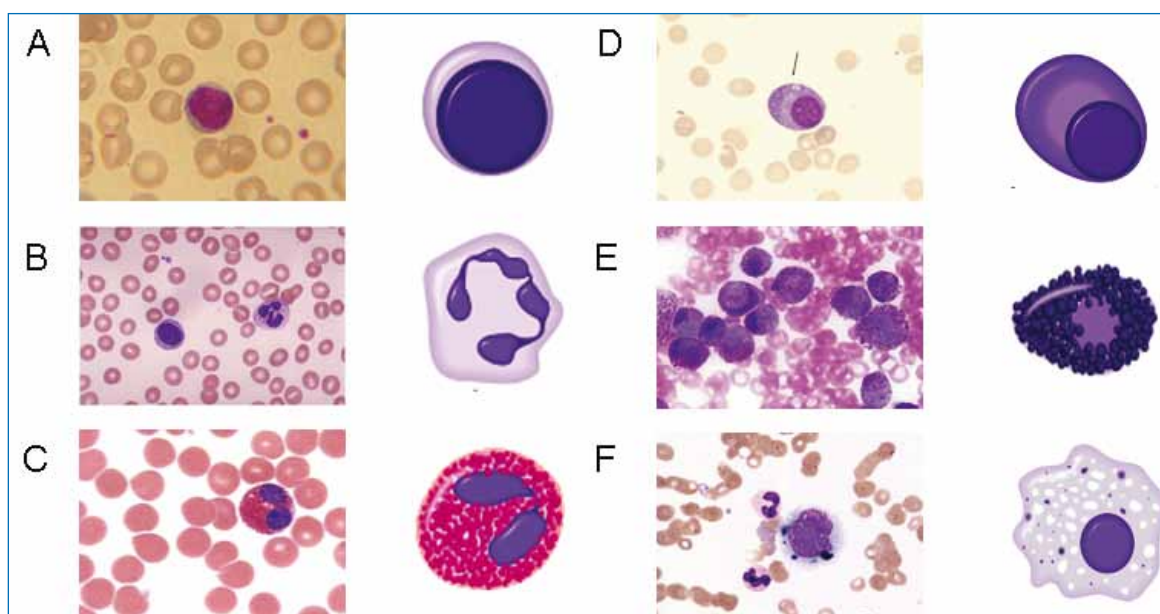
Naast onze klinische beoordeling is het nemen en beoordelen van een huidbiopt voor de dermatoloog het diagnosticum bij uitstek. Kennis van de dermatopathologie is daarom belangrijk en helpt ons bij het begrijpen, herkennen en behandelen van huidziekten. Tevens draagt het bij aan een vruchtbaar overleg met de beoordelend patholoog, hetgeen de patiënt ten goede komt.

Het niveauverschil wat betreft kennis van de dermatopathologie onder dermatologen en a(n)ios dermatologie is groot. Met als doelstelling om de kennis van de dermatopathologie in Nederland te verbreden, hebben wij als nieuwe rubriek een dermatopathologische kennistest opgezet. In deze serie hebben wij ervoor gekozen om te starten met de basale inflammatoire dermatosen. Om het accent te leggen op de histologie worden klinische gegevens niet vermeld. In de bespreking zal telkens de link tussen histologie en kliniek gemaakt worden. Om bij de basis van de inflammatie te beginnen wordt in figuur 1 een overzicht van de belangrijkste inflammatoire cellen met hun beschrijving gegeven.

CASUS 1

1. Van welk histologisch reactiepatroon is hier het meest sprake (figuur 2)?

- spongiotisch reactiepatroon
- psoriasiform reactiepatroon
- grensvlakreactiepatroon



Figuur 1. Overzicht van de belangrijkste inflammatoire cellen

A. Lymfocyt: ronde of ovale, soms ingedeukte en vrij kleine donkere kern met weinig lichtblauw cytoplasma.

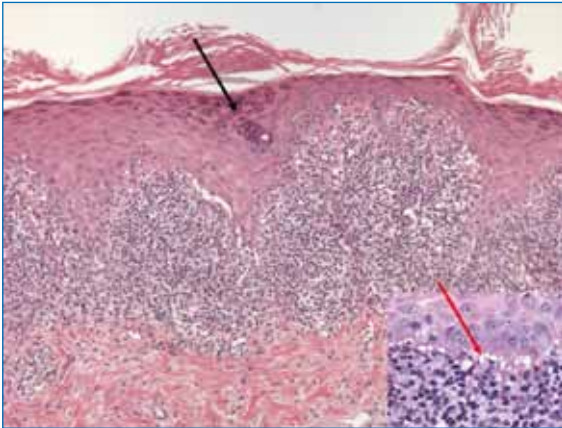
B. Neutrofiële granulocyt: ingesnoerde kern met 3-5 kernlobben en roodpaarse granulae in het cytoplasma.

C. Eosinofiële granulocyt: dubbelgelobde kern (brilvormig) en eosinofiel granulair cytoplasma.

D. Plasmacel: grote excentrisch gelegen kern en paars cytoplasma.

E. Mastcel: donkere kern en kenmerkende basofiële cytoplasmatische granulae.

F. Histocyt: boonvormige kern, groter en bleker dan een lymfocyt en met ruimer grijsblauw cytoplasma, soms meerkernig (meerkernige reuscel) of met gefagocyteerd materiaal.



Figuur 2.

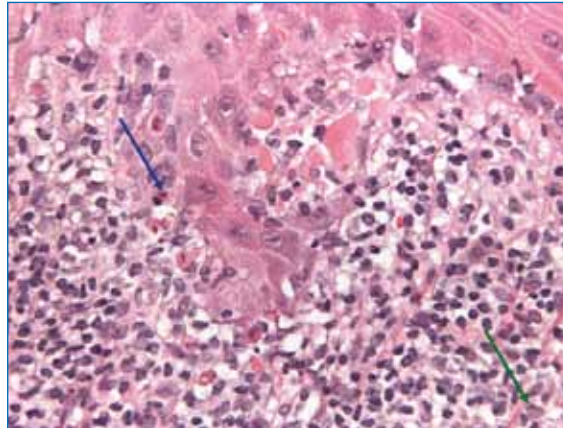
- d. vesicobulleus reactiepatroon
- e. granulomateus reactiepatroon
- f. vasculopathisch reactiepatroon

2. Wat wordt er met de zwarte pijl aangegeven (figuur 2)?

- a. parakeratose
- b. hypergranulose
- c. virale celveranderingen

3. Wat wordt er met de rode pijl aangegeven (figuur 2)?

- a. spongiose
- b. acantholyse
- c. basale vacuolisatie



Figuur 3.

4. Wat wordt er met de groene pijl aangegeven (figuur 3)?

- a. een histiocyot
- b. een lymfocyt

5. Wat wordt er met de blauwe pijl aangegeven (figuur 3)?

- a. een eosinofiele granulocyt
- b. een necrotische keratinocyt

6. De histologische bevindingen passen het beste bij:

- a. mycosis fungoides
- b. plaveiselcelcarcinoom in regressie
- c. erythema multiforme
- d. lichen planus
- e. lupus erythematosus

De antwoorden vindt u op pagina 277.

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

DERMATOTHERAPIE

Kwik

H.E. Menke, J.J.E. van Everdingen

Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:

Henk Menke

E-mail: henk@hemenke.demon.nl

Kwik is als geneesmiddel obsoleet. Het is onderwerp van historisch onderzoek. Zo meldden Gino Fornaciari en coauteurs uit Italië in 2011 dat zij een hoog gehalte aan kwik en ook resten van pediculosis capitis hebben aangetoond op de hoofdharen van de gemummificeerde Ferdinand II, koning van Napels van 1495-1496. Zij concluderen, na bespreking van diverse mogelijkheden, dat deze bevindingen het bewijs leveren dat kwik in de renaissance (ook) werd gebruikt tegen pediculosis. Toch is het de vraag of kwiktherapie inderdaad passé is. Want verrassend genoeg beschrijven Indiase dermatologen in 2010 de succesvolle behandeling van scabies Norwegica met kwikzalf bij een kind bij wie eerder oraal ivermectine en lokaal gammabenzenehexachloride faalden.

GESCHIEDENIS

Kwik werd al in het begin van onze jaartelling als geneesmiddel gebruikt in India, China en Griekenland. De Arabische school introduceerde het in de 9de eeuw in Europa als unguentum Saracenicum. Dit werd gebruikt tegen huidziekten als scabiës, lepra, ulcera, tinea en ook om pigmentaties te bleken. In het laatste decennium van de 15de eeuw diende zich in Europa plotseling een nieuwe en verwoestende venerische ziekte aan: *mal de Naples*, naderhand geduid als syfilis. Het eurocentrische debat over de herkomst is nog steeds gaande met de Columbiaanse theorie (dat de manschappen van Columbus de aandoening meebrachten uit Amerika naar Europa) en de precolumbiaanse theorie (dat het al voor 1492 in Europa voorkwam, maar niet als aparte entiteit werd herkend) als belangrijkste meningen. Hoe het ook zij, kwik vond al snel - met Paracelsus (1493-1541) als protagonist van het eerste uur - toepassing tegen deze gevreesde aandoening die zich als een olievlek verspreidde over Europa en de rest van de wereld. Kwik bleef vervolgens maar liefst vier en een halve eeuw de belangrijkste peiler



Paracelsus (1493-1541). Oorspronkelijk geschilderd door Quentin Metsys. Kopie gemaakt in de eerste helft van de 17de eeuw door een onbekende schilder. Louvre, Parijs

onder de syfilistherapie. Toediening gebeurde op diverse manieren: door inwrijven van kwikzalf, als baden, door het inademen van kwikdampen en door het innemen van kwikpillen. Om het effect te vergroten, onderging de patiënt ook aderlatingen, purgeren en hongertijden.

EIGENSCHAPPEN

Kwik had ernstige bijwerkingen die tot de dood konden leiden, vooral door beschadiging van zenuwstelsel en nieren. Het had ook andere neveneffecten zoals eczeem, alopecia, verlies van nagels en tanden, stomatitis en sterke salivatie. Dit laatste achtte men overigens noodzakelijk voor het therapeutisch effect. Immers, de theorie van Hippocrates en Galenus verklaarde de werking: ziekten ontstaan door humorele onevenwichtigheid, in geval van syfilis door overmaat aan flegma. Door speekselvloed, en ook



Het lijden van de syfilispatiënt door kwik.
(Bron: Sintelaer J. Venereal Disease. London: 1709)

door diurese (een andere bijwerking van kwik) verdwenen de kwade sappen uit het lichaam. De kwelling van de patiënt kwam dus niet alleen door syfilis maar vervolgens ook nog door kwikvergiftiging. Vaak was het onduidelijk wat er gaande was, zoals bij de beroemde Deense schrijfster Karin Blixen (*Out of Africa*), die kwikpillen tegen syfilis kreeg. Zij leed naderhand aan een neurologische aandoening die men aanvankelijk duidde als tabes dorsalis, maar nadere analyse maakte duidelijk dat er sprake was van kwikintoxicatie. Ook Shakespeare was bekend met de toxische effecten van kwik, wat blijkt uit zijn beschrijving van de dood van de vader van Hamlet, de koning van Denemarken. In de vijfde scene van de eerste acte (vertaling van Burgersdijk) ontwaart Hamlet de geest van zijn overleden vader die hem vertelt:

*“Toen ik in mijn lusthof sliep,
Zoals ik in het middaguur gewoon was,
Besloop uw oom mijn zorgeloze rust,
Met giftig, vloekbaar ebbensap gewapend,
En goot dat van melaatsheid zwang're vocht
In de ingang van mijn oor. Zijn werking is
Aan 's Menschen bloed zo fel vijandig, dat
Het snel als levend kwik, zich allerwegen
Verspreidt door de aad'ren van het lichaam, en
Met plotseling geweld des levens vocht
Doet stremmen, stollen, als het zure leb
De melk verdikt, zo wedervoer 't ook mij;
En op den eigen oogwenk heeft me een uitslag
Als een melaatsche 't zuivre lijf omschorst,
Ruw, dik van aanzien, walglijk.”*

Het zal niemand verbazen dat er ook tegenstanders waren van behandeling met kwik. De Duitse humanist van Hutten (1488-1523), zelf syfilislijder, was een bestrijder van het eerste uur. Hij propageerde een aftreksel van guaiac (pokhout), een Zuid-Amerikaanse houtsoort, in 1508 in Europa geïntroduceerd door de Spanjaarden. Maar de voorstanders van kwik domineerden. Zo waren de beroemde Leidse medicus Herman Boerhaave (1668-1738) en diens evenzeer beroemde leerling Gerard van Swieten (1700-1772; grondlegger van de Weense Klinische School) vooraanstaande mercurialisten. Caesar

Boeck (1845-1917), hoogleraar dermatovenereologie in Oslo was echter een verklaard tegenstander van kwik. Hij besloot daarom syfilispatiënten niet hiermee te behandelen, maar een 'expectatief' beleid te voeren. Of zijn aanpak inderdaad beter was dan een kwikbehandeling, blijft een mysterie. De grote wetenschappelijke betekenis van de Oslo-studie is dat wij nu (mede dankzij een follow up van deze groep van tweeduizend onbehandelde patiënten) kennis hebben van het natuurlijk beloop van syfilis.

GEBRUIK

In de 19de eeuw verlaagde men de dosering, omdat men overtuigd raakte dat het beter was om toxische effecten te vermijden. In de eerste helft van de 20ste eeuw raakte kwik uit de gratie door introductie van achtereenvolgens salvarsan, bismuth en penicilline. Hoewel de geschiedenis van kwik verstrengeld is met die van syfilis en (in mindere mate) andere dermatovenereologische aandoeningen, kende dit middel ook andere indicaties. Zo werd het onder andere gebruikt als diureticum. De organische kwikdiuretica zijn tot in de jaren zestig van de 20ste eeuw voorgeschreven. Verder ontbrak het kwik bevattende desinfectans mercurochroom in de 20ste eeuw decennia lang in geen enkele medische instelling en huisapotheek, maar is het nu verboden in veel westerse landen inclusief Nederland.

EFFECTIVITEIT

Kwik veroorzaakt door binding aan bacteriële SH-groepen een irreversibele remming van enzymen en heeft zo een bacteriostatisch effect. Maar is kwik effectief tegen syfilis? Leonard Goldwater noemt de behandeling van syfilis met kwik de grootste zwen-del ooit, in een professie die nooit helemaal vrij is geweest van bedrog. Dat lijkt overdreven. Er zijn zeker argumenten aan te voeren voor de werkzaamheid. Met kwik werd genezing bereikt bij konijnen met experimenteel opgewekte syfilisbesmetting, maar de vereiste dosis lag dicht bij de voor het proefdier letale dosis. Het optreden van de jarisch-herxheimerreactie (koorts en opvlammen van huid-verschijnselen kort na start van behandeling) bij behandeling van syfilis met kwik, valt te verklaren



Kwik op hout, artistieke fotografische impressie.

Het vermeende pikken en plakken van Prakken

J.J.E. van Everdingen

Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:

Jannes van Everdingen

E-mail: jannesev@planet.nl

PLAGIAAT BIJ PETRARCA?

Plagiaat of letterdieverij, het overnemen van andermans werk zonder bronvermelding, is in academia een doodzonde. Zie wat er gebeurde met wetenschappers als René Diekstra en Margriet Sitskoorn. Het is een smet die levenslang aan een wetenschapper blijft kleven. Plagiaat is zo oud als de weg naar Rome. In de klassieke oudheid waren er schrijvers die uit financiële overwegingen of opportunisme andermans werk vertaalden of parafraseerden, zonder dat dit leidde tot morele verontwaardiging of veroordeling. De geplagieerden voelden zich in sommige gevallen zelfs vereerd. Dat veranderde enkele eeuwen later. Een van de eersten van wie mij bekend is dat hij van plagiaat werd beschuldigd, is Petrarca. Deze vooraanstaande wetenschapper en literator uit de 14^e eeuw maakte diverse voetreizen naar Rome en doorzocht talloze bibliotheken in kloosters naar verloren gewaande, klassieke geschriften. Zo ontdekte hij een groot aantal werken van Livius' *Ab urbe condita* (de geschiedenis van Rome vanaf de stichting van de stad). Petrarca schreef ook zelf. Boze tongen beweerden dat hij voor zijn boek *Africa* gebruik had gemaakt van oude geschriften zonder bronvermelding, maar onze eigen Vossius pleitte hem hiervan vrij. Petrarca was geen plagiator.

PLAGIAAT VAN PRAKKEN?

Even vermeend is het plagiaat van de in 1982 overleden hoogleraar dermatologie Jan Roelof Prakken. In de Amsterdamse kliniek waar hij zelf vandaan kwam (Binnengasthuis, thans AMC) doet onder stafleden het verhaal de ronde dat hij delen van zijn *Leerboek der praktische dermatologie* had 'overgeschreven' van tekst uit het *Leerboek der huidziekten* (1944!) van zijn voorganger Willem Lambertus Leonard Carol. Pikant detail bij dit besmukt gegniffel is dat Carol Prakken hier niet op kon aanspreken, omdat Carol in de tweede wereldoorlog Duitse sympa-

thieën had vertoond. Dit gerucht is echter gemakkelijk te weerleggen, want Carol overleed in 1951, terwijl Prakkens boek pas in 1963 uitkwam. Vraag blijft wel of er sprake was van 'echt' plagiaat. Om dat te ontzenuwen verrichte ik een mini-onderzoek, waarbij ik achtereenvolgens systematisch een aantal onderdelen van beide boeken onder de loep nam: het voorwoord, de hoofdstukindeling, de figuren, de registers en steekproefsgewijs de tekst.

Prakken was niet alleen de opvolger van Carol, zij publiceerden ook gezamenlijk. Hun bekendste publicatie is de beschrijving van de familiale hereditaire combinatie van neurofibromatosis van Recklinghausen, atrophoderma vermiculata en congenitale hartafwijking, het ziektebeeld dat later bekend zou worden als het syndroom van Godfried-Prick-Carol-Prakken. Het is dan ook niet verwonderlijk dat Carol in zijn voorwoord Prakken bedankt voor zijn hulp aan het leerboek. Behalve dat Carol ook zijn voorgangers noemt, deelt hij mee dankbaar gebruik te hebben gemaakt van de Nederlandse en buitenlandse literatuur, vooral van de grote Duitse en Franse leerboeken. Ook Prakken schroomt in zijn voorwoord niet Carol te noemen, ondanks diens 'foute verleden'. Hij schrijft: "een groot deel van de foto's werd uit het reeds lang uitverkochte boek *Leerboek der huidziekten* van prof.dr. W.L.L. Carol gebruikt."

TEKSTVERGELIJKING

Voor zover de morfologie (erythemasquameuze, papuleuze dermatosen, enzovoort) en etiologie (pyodermieën, dermatomycosen, enzovoort) variatie toelaten, koos Prakken voor zijn boek duidelijk een andere indeling dan Carol. Binnen de hoofdstukken maakt Prakken gebruik van vaste kopjes zoals synoniemen, etiologie, symptomatologie, (differentiële) diagnose, therapie, prognose en verloop. Carol hanteert alleen de kopjes diagnose en therapie. Ook de woordkeus van de hoofdstukken vertonen meer verschillen dan overeenkomsten. Carol gebruikt ouderwetse woorden als hyperkeratosen en pigmentanomalieën, waar Prakken zijn best doet om zo gewoon mogelijk Nederlands te schrijven, zoals afwijkingen in de verhoorning en afwijkingen in de pigmentatie.

Bij een systematische steekproef uit de registers van beide boeken waarbij ik voor een 50-tal onder-

werpen naging of de teksten in de desbetreffende hoofdstukken/paragrafen woordelijk overeenkwam dan wel veel gelijkenis vertoonden, kom ik tot de conclusie dat dit niet het geval is. Het lijkt er eerder op dat Prakken zijn best deed om juist zo min mogelijk gebruik te maken van het werk van zijn voorganger. Het enige waarin beide boeken veel overeenkomsten vertonen, is de grote hoeveelheid identieke foto's. Maar het was Prakken goed recht daarvan gebruik te maken, want, zo schreef hij in het voorwoord, de foto's waren vrijwel zonder uitzondering gemaakt in de Amsterdamse dermatologische kliniek. Het feit dat beide boeken bij dezelfde uitgever verschenen, heeft hier zeker aan bijgedragen.

PRO PATRIA ET PRAKKEN

Het lijden dat men vreest, mijdt men het meest. Want "plagiëren doe je niet voor je genoeg", schreef Martin van Amerongen. "Je ontleent er geen enkele bevrediging aan en de wetenschap dat je straks onherroepelijk zal worden ontmaskerd, doet je gemoedsrust weinig goed." Het is alsof Prakken heeft vermoed dat hem dit onterechte oordeel ten deel zou vallen en dat hij daarom een geheel eigen leerboek schreef. Hij vermoedde waarschijnlijk niet dat het overnemen van de illustraties van zijn voorganger hem alsnog de smet van plagiaat bezorgde. Hopelijk draagt dit stuk ertoe bij dat het blazoen van deze woordkunstenaar die het land ook diende als hoofdredacteur van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, wordt gezuiverd.

LITERATUUR

1. Amerongen M van. *Ach, wat is plagiaat? De Groene Amsterdammer*, 21-8-1996.
2. Carol WLL. *Leerboek der Huidziekten*. Amsterdam: Scheltema en Holkema, 1944: 209-16.
3. Everdingen JJE van. *Andermans woorden*. In: *De Wet tot behoud van Waarheid*, JJE van Everdingen, NS Klazinga (red). Overveen: Belvédère, 1991.
4. Prakken JR. *Leerboek der Praktische Dermatologie en Venereologie*. Amsterdam: Scheltema Holkema, 1963.
5. Vinken PJ. *Onjuiste toeschrijvingen in de wetenschappelijke literatuur: plagiaat, cryptomnesie, palimpsestie en hyperloyaliteit*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126:14-8.



Fig. 12. Psoriasis vulgaris guttata.



Fig. 13. Psoriasis vulgaris annularis.

Illustraties uit het boek van Carol.

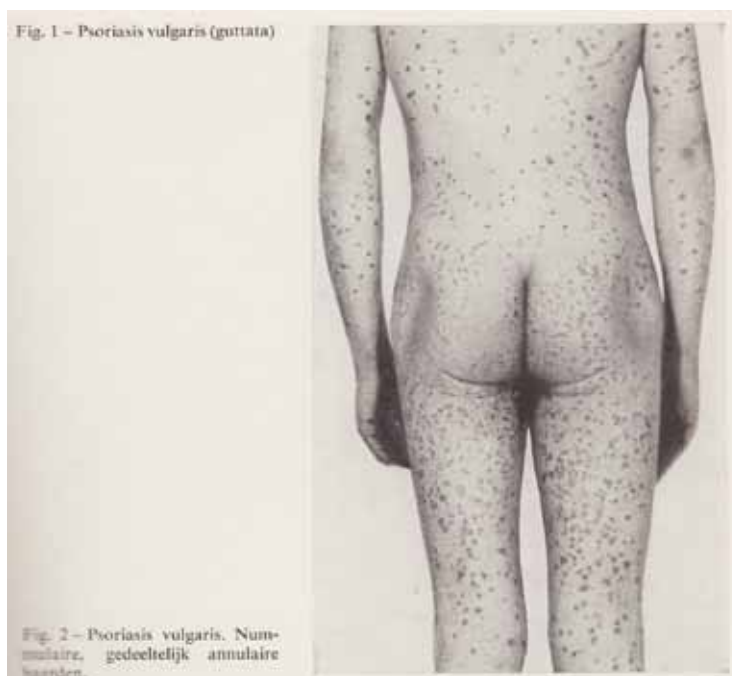
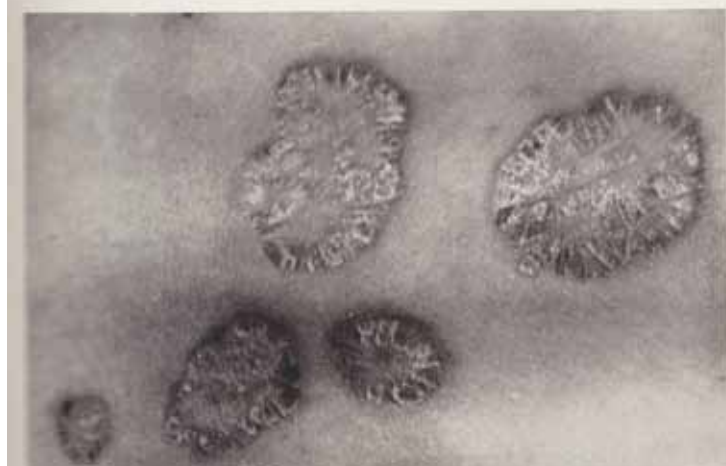


Fig. 1 - Psoriasis vulgaris (guttata)

Fig. 2 - Psoriasis vulgaris. Nummulaire, gedeeltelijk annulaire haarden.



Illustraties uit het boek van Prakken.

QUIZ

Dermatoscopie

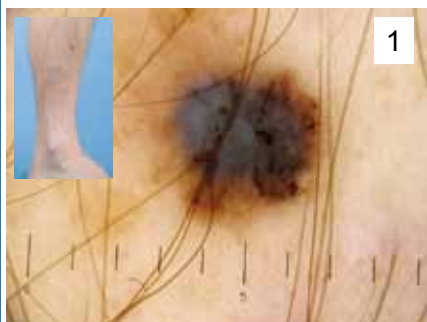
M.G.H.C. Reinders¹, N.A. Kukutsch²¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch

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

Serie 1. Zwarte laesies.



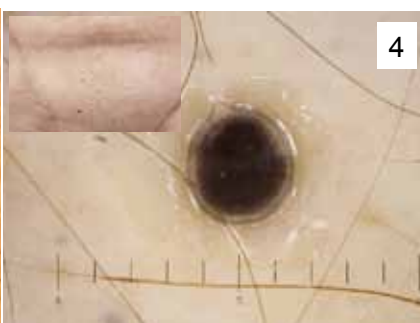
♂, 41 jaar. Donkere laesie linkerbeen, opgevallen tijdens controle na melanoom. Geen klachten.



♀, 79 jaar. Sinds vier jaar zwarte verkleuring nagel dig I linkervoet.



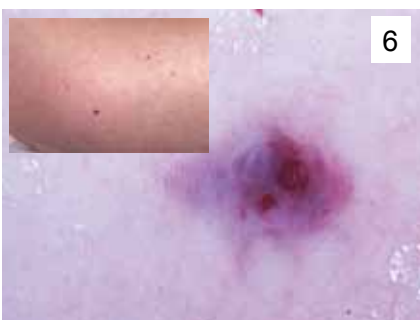
♂, 15 jaar. Sinds vijf jaar donkere vlek rechterbovenarm. Langzaam groter geworden.



♂, 74 jaar. Donkere plekjes schaamstreek, opgevallen tijdens controle na melanoom linkerkuit.



♂, 38 jaar. Bij moedervlekcontrole zwarte papel rechterbeen. Geen klachten, onbekend hoe lang aanwezig.



♀, 45 jaar. Bij moedervlekcontrole zwartpaarse papel rechterbeen. Recent ontstaan, geen klachten.

In de voorafgaande twee quizseries is vooral nadruk gelegd op het herkennen en plaatsen van dermatoscopische kenmerken, die uiteindelijk samen met het macroscopisch beeld de diagnose vormden. In de volgende reeks van 10 x 6 casus vragen wij u bij iedere casus de juiste diagnose te kiezen uit onderstaande lijst, volgens het principe van extended matching. Iedere serie van casus is gekozen rond een bepaalde klinische presentatie of lokalisatie. De letters, die achter de juiste antwoorden staan, vormen samen een persoon uit de dermatologie. De oplossing met een korte uitleg over de voor de diagnosen belangrijkste dermatoscopische kenmerken vindt u op pagina 280.

Naevus naevocellularis (V)
 Spitz-/Reednaevus (R)
 Blue naevus (E)
 Dysplastisch naevus naevocellularis (N)
 Melanoom/Melanoom in situ (D)
 Melanoommetastase (I)
 Lentigo benigna (M)
 Lentigo maligna (L)
 Morbus bowen (N)
 Basaalcelcarcinoom (U)
 Keratoacanthoom (R)
 Plaveiselcelcarcinoom (B)
 Dermatofibroom (E)
 Verruca seborrhoea (K)
 Talgklierhyperplasie (H)
 Angioom/Angiokeratoom (R)
 Granuloma pyogenicum (S)
 Clearcellacanthoom (O)
 Hematoom/Hemorragie (A)

De antwoorden vindt u op pagina 280.

Casus	1	2	3	4	5	6
Letter						

Verslag DIO-dagen – Blik op de toekomst

E. van Laar

Wetenschapsjournaliste, DCHG, Haarlem

Correspondentieadres:

Emma van Laar, MSc

E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl

Op zaterdag 4 en zondag 5 februari 2012 vond de eerste editie van de DIO-dagen - dermatologen in opleiding - plaats in het Conferentiecentrum Woudschoten in de met sneeuw bedekte bossen van Zeist. Dit verslag geeft een korte impressie van de besproken onderwerpen en geeft weer wat er tijdens de workshops werd behandeld.

Ondanks het winterse weer verzamelde een groep van bijna dertig aios zich het eerste weekend van februari voor het programma van de DIO-dagen, dat verzorgd werd door dr. Lidian Lecluse, dr. Mandy Schram en drs. Michiel Uffen en mede mogelijk gemaakt werd door Abbott. Naast aandacht voor klinische en wetenschappelijke onderwerpen, zoals wondverzorging, nagelafwijkingen, dermatochirurgie, dermatoscopie en aquatische dermatologie, werd er ook aandacht besteed aan de psychische aspecten van dermatosen en waren er praktische workshops. Ook werd er stil gestaan bij de toekomst – kies ik voor de academie, loondienst, maatschap of ZBC? – en was er ruimte voor timemanagement.

HANDS-ONWORKSHOPS

Zaterdagmiddag werd de groep opgesplitst en volgden de jonge dermatologen beurtelings drie workshops. Onder leiding van Dave van der Zwaan (dermatoloog, AMC, Amsterdam en Flevoziekenhuis, Almere) kon een ieder zijn gevoel voor duplexen testen. Dr. David Njoo (dermatoloog, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo) verzorgde een les over botox, terwijl Aad Lievaart (And3rs in training) tips gaf voor helder communiceren en presenteren.

Bij de workshop van Dave van der Zwaan lag de nadruk op de uitvoering van het duplexonderzoek in de praktijk, met als bijzondere bijkomstigheid dat er ook patiënten aanwezig waren. Na een inleiding over anatomie en fysiologie – wat zien we nu eigenlijk? – kon een ieder zelf aan de slag met het echoapparaat. “Het is belangrijk om deze onderzoekstechniek naar spataderen onder de knie te



Figuur 1. Het echoapparaat.

hebben en de oorzaak ermee in beeld te kunnen brengen”, stelde Van der Zwaan. Het doel van het duplexonderzoek is het in kaart brengen van sapheneuze venen en crossen (reflux en diameter), overige venen en perforantes met reflux en de bron van reflux. Daarnaast wordt het diepe veneuze systeem in beeld gebracht (reflux en diepe veneuze trombose). Aan de hand van het onderzoek kan de geschikte therapie bepaald worden. Een deel van de jonge dermatologen had zelf nog geen duplexonderzoek uitgevoerd en kon met de hulp van drie patiënten voelen en ervaren hoe het beste met het apparaat gewerkt kan worden. Ze probeerden de VSM (vena saphena magna) vanuit de lies distaal naar de enkel te volgen en te kijken of er sprake was van een insufficiënte VSM-crosse. “De VSM-crosse ziet eruit als ‘Mickey Mouse-oren’ en via het uitlokken van reflux – blazen op de hand of knijpen in de kuit – kunnen we zien of de kleppen bloed doorlaten”, legde Van der Zwaan uit. Daarnaast werd gekeken of de VSP (vena saphena parva) gevonden kon wor-

den. Het werken met het echoapparaat was soms nog wat onwennig maar Mickey Mouse werd steeds met succes gevonden en het volgen van de aders ging steeds beter. Iedereen was enthousiast om op deze manier ervaring met de techniek op te doen.

David Njoo sprak tijdens zijn workshop over toepassingen van botox en behandelde ter plekke ook twee patiënten, een voor rimpels in het voorhoofd en een ander voor overmatig zweten. "Deze twee toepassingen geven direct de belangrijkste applicaties van botuline toxuline A, kortweg botox, weer", aldus Njoo. Botox heeft een spierverlammende werking. Het remt het zogenoemde SNARE-complex waarmee het de prikkeloverdracht van zenuw op spier belemmert en de betrokken spier niet meer geactiveerd wordt. Het effect is niet onmiddellijk zichtbaar, maar na een dag of drie, en duurt drie tot vier maanden. Na herhaling kan het effect tot zes maanden aanhouden. Njoo demonstreerde hoe botox bij rimpels moet worden aangebracht. "Je injecteert een kleine hoeveelheid botox in de onderhuidse aangezichtspiertjes. Het is belangrijk om bij voorhoofdrimpels niet te veel botox in te spuiten, want dat kan in een hangende wenkbrauw resulteren. Bij kraaienpootjes gebruik je meestal drie vaste punten om te prikken, dat geeft een mooi vlak effect." Tot slot behandelde Njoo een patiënt tegen overmatig zweten door het aanbrengen van twintig botoxprikjes in beide oksels. Hierbij wordt de overdracht van neurotransmitters naar de zweetklier geblokkeerd, waardoor de zweetfunctie wordt geremd. Het effect duurt tussen de drie tot zes maanden.

Aad Lievaart ging in zijn workshop over presentatie- en communicatietechnieken in op miscommunicatie en besprak nieuwe inzichten en tips. "Het probleem is vaak dat iemand iets vraagt en uiteindelijk antwoord krijgt op een andere vraag", zei Lievaart. "Het goed overbrengen van de boodschap is cruciaal. Miscommunicatie ontstaat door te snel willen/te weinig tijd hebben, te weinig tijd voor voorbereiding, het doen van aannames en slecht luisteren." In het geval van communicatie tussen arts en patiënten is een extra probleem dat de patiënt zich in een stresssituatie bevindt en daardoor minder onthoudt. "Het is belangrijk om in lektentaal te spreken en jargon achterwege te laten. Bovendien ben je afhankelijk van het niveau van de patiënt, dat vraagt om extra schakelen. Daarnaast is een klik met je patiënt van belang, hiervoor is houding, toon, taalgebruik en de eerste indruk belangrijk", stelde Lievaart.

Om bij presentaties ook het middenstuk goed over te laten komen en concentratieverval te voorkomen is het opdelen van de voordracht in blokken van twintig minuten, het onderbreken met plaatjes en filmpjes en het om de acht á tien minuten veranderen van stijl nuttig.



Figuur 2. Dr. Njoo bereidt de botoxbehandeling voor.

KLINISCHE EN WETENSCHAPPELIJK VOORDRACHTEN

Dr. Bibi van Montfrans (dermatoloog, VU medisch centrum, Amsterdam) hield een voordracht over wondgenezing. Ze besprak de verschillende fasen die plaatsvinden tijdens de wondgenezing: de inflammatie-, proliferatie- en remodeleringsfase, die elkaar in tijd en ruimte overlappen. "Wondgenezing is een complex immunologisch proces. Intrinsieke en extrinsieke factoren kunnen het proces verstoren en de wondgenezing vertragen. Zo kunnen comorbiditeit, een slechte voedingstoestand, medicatie of roken voor stagnatie zorgen. Vaak gaat het



Figuur 3. Dr. Njoo demonstreert onder grote belangstelling hoe botox bij rimpels moet worden aangebracht.

fout tijdens de inflammatiefase en is de balans tussen pro- en anti-inflammatoire factoren verstoord”, legde Van Montfrans uit.

Vervolgens praatte Leon Plusjé (dermatoloog, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk en de Blaak, Leidschendam) de zaal bij over nagelafwijkingen. Er zijn veel mogelijke oorzaken voor afwijkingen, zoals trauma, (mycose)infecties, tumorgroei, secundair aan manicuren of dermatose, pigmentatie of congenitaal. Verschillende tumoren kunnen zich onder en om de nagels voordoen en voor vormveranderingen zorgen door druk op de nagelmatrix. “Helaas is niet alles goedaardig. Zorg voor zorgvuldige diagnostiek en verwijder zonedig voorzichtig de nagel om een representatief biopt te kunnen afnemen”, benadrukte Plusjé.

Sander Koppen (dermatoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein) hield een voordracht over dermatochirurgie. Hierbij ging hij in op de anatomie van het gelaat en gevaarzones. Naast anesthetica besprak Koppen ook manieren om te hechten. “Bij reconstructieve chirurgie is het belangrijk de simpelste oplossing te vinden. Vaak geldt hoe simpeler, hoe beter”, aldus Koppen. Tot slot besprak hij een aantal ingewikkelde technieken en mohschirurgie.

Menno Gaastra (dermatoloog, Centrum Oosterwal, Alkmaar), die naast dermatoloog een vervent duiker en duikmedisch arts is, sprak over de aquatische dermatologie. Hieronder vallen contactdermatitis, infecties, verwondingen, overgevoelighedsreacties, beten, maar ook barotrauma en elektrische shock. Gaastra ging in op de problemen die het gif van zeedieren en koraal kunnen veroorzaken. Gaastra: “In ernstige gevallen is het belangrijk om op te passen voor posttraumatische problemen en te behandelen met krachtige steroïden, soms zelfs systemisch, om chronische en postinflammatoire hypo- of hyperpigmentatie met ernstige verlittekening of atrofie te voorkomen.”

Dr. Nicole Kukutsch (dermatoloog, Huidkankercentrum LUMC, Leiden) besprak zondagmorgen de techniek en toepassing van dermatoscopie en lichtte er met name gepigmenteerde huidafwijkingen van handpalmen en voetzolen uit. “Dermatoscopie kan de accuratesse van de diagnose verbeteren”, vertelde Kukutsch. “Voorwaarde is goede scholing in de techniek, want dermatoscopie in ‘slechte handen’ vermindert de nauwkeurigheid. Richt je op de patiënt, de klinische inspectie, evaluatie en individuele laesie. Gebruik voor aanvullende informatie de dermatoscoop, die kan een duwtje in de goede richting geven”, benadrukte Kukutsch.

WAT MOET IK DOEN ALS IK KLAAR BEN?

De zaterdag werd afgesloten met een weergave van de toekomstmogelijkheden voor jonge dermatologen. Onder leiding van Erwin van Ditmarsch (senior communicatieadviseur en directeur van commu-

nicatiebureau Volle Maan) vertelden dr. Bibi van Montfrans, drs. Sander Koppen, dr. André van der Willigen en drs. Menno Gaastra elk over hun keuze. Uiteindelijk moest iedereen kleur bekennen en kiezen voor een baan binnen een academisch ziekenhuis, een maatschap, loondienst of een zelfstandig behandelcentrum (ZBC).

Bibi van Montfrans (VUmc) vertegenwoordigde het werken binnen de academie. “Ik wist dat ik in een groot ziekenhuis wilde gaan werken, niet perse academisch overigens, en koos voor Amsterdam. Het VUmc kwam het beste uit de bus door de opleidingsmogelijkheden en collega’s. Het leuke aan opleiden vind ik dat je kennis kunt overdragen, het je scherp houdt en prikkelend is. Een nadeel van de academie is dat het leggen van focus lastig is, er worden verschillende dingen van je verwacht. De diversiteit is daarnaast ook juist een voordeel, net als het samenwerken met verschillende collega’s.”

Sander Koppen (St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein) koos voor een maatschap binnen een groot perifeer ziekenhuis. Hij ziet de platte structuur van de maatschapvorm als groot voordeel. “Het is goed om geen baas te hebben. Wel is het inkopen in een maatschap iets waar je goed over moet nadenken, zeker in deze tijd. Nu kiezen voor een maatschap is alweer anders dan het destijds bij mij was. Daarnaast brengt het werken in een maatschap managementtaken met zich mee. Maar in een maatschap heb je wel meer invloed op hoe jouw afdeling is ingericht.

Voor werken in loondienst stond André van der Willigen (Vlietland Ziekenhuis, Schiedam) model. “Toen ik klaar was met de opleiding (1990), was er geen loondienst. Ik ben in een maatschap begonnen en na tien jaar bood het ziekenhuis ons loondienst aan. Dat hebben ik en mijn drie collega’s gedaan en ik heb daar geen seconde spijt van. We zijn afgekocht, met behoud van salaris, en kregen 80% van de goodwill terug. De keuze was makkelijk, het vertrouwen in de overheid was op dat moment totaal weg. Een extra voordeel was de pensioenregeling via het ziekenhuis en het feit dat je niet meer financieel aansprakelijk was en je je meer kon focussen op je beroep door minder rompslomp.”

Van der Willigen gaf aan dat de academie vaker interessante gevallen ziet, de ZBC’s de krenten uit de pap krijgt en dermatologen in algemene ziekenhuizen de rest op hun spreekuur krijgen. Als hij opnieuw zou moeten kiezen dan zou hij direct na zijn opleiding voor de academie kiezen.

Menno Gaastra, mede-eigenaar van ZBC Centrum Oosterwal, viel meteen met de deur in huis en denkt dat het opstarten van nieuwe ZBC’s lastig wordt. “Het is een fabeltje dat je als ZBC-er minder patiënten ziet. Ik heb vijf volle dagen spreekuren.” Op de vraag wat voor een type past bij een ZBC antwoordt Gaastra dat er geen speciale eigenschappen nodig zijn. “Iedereen past overal, doe waar je je senang bij

voelt. Ik ben zelf een controlfreak en wil niet afhankelijk zijn. Maar wij hebben ook mensen in loondienst en anderen werken voor eigen rekening, het is allemaal mogelijk. Wel is de tijd van zelf een winkel openen voorbij. We zullen naar grotere ZBC's en maatschappen toegaan." Gastra benadrukt dat ze ook serieuze patiënten zien en de slechte naam die ZBC's hebben niet terecht is. "De zorg is niet anders geregeld. Wij krijgen niet de krenten uit de pap, er zit geen verschil in zorgzwaarte. Wij dragen ook bij aan het opleiden door coassistenten en huisartsen mee te laten lopen. Daarnaast hebben we een eigen onderzoeksverpleegkundige en een kwaliteitsmanager in dienst."

Hoe moet een keuze gemaakt worden? Van Montfrans: "Kijk overal mee en bepaal welke patiënttypen je liggen. Misschien is het wel goed om niet je hele leven binnen dezelfde setting te werken en het combineren van verschillende vormen komt ook steeds meer voor."

Toen was het tijd voor de jonge dermatologen om een keuze te maken. Waar slechts een enkeling voor de academie en ook een beperkt aantal voor het ondernemerschap binnen ZBC of maatschap koos, stond de grootste groep bij loondienst. Eerlijkheid gebied wel te zeggen dat velen niet wisten binnen welke vorm ze in loondienst zouden willen gaan.

TIMEMANAGEMENT EN PSYCHODERMATOLOGIE

Noud van Hecke (arbeids- en organisatiepsycholoog, HR-adviesbureau Vidacto, Arnhem) verzorgde een presentatie over timemanagement. Hij gaf een aantal tips om te kunnen omgaan met de toenemende druk in de dermatologische praktijk. "De balans tussen werk en privé heeft geen prioriteit binnen het personeelsbeleid van organisaties. Dit moet dus

uit jezelf komen en je zult zelf voor effectief *priority management* moeten zorgen. Dat is lastig, maar toch heb je op veel dingen invloed", stelde Van Hecke.

Gerty Casteelen (psychiater, AMC, Amsterdam) sprak over somatoforme stoornissen in de dermatologie. "Onder onbegrepen lichamelijke klachten vallen vele verschillende problemen, een groot deel hiervan uit zich via de huid", zei Casteelen. "Eerst moet worden uitgesloten dat er niet echt iets lichamelijks speelt. Vervolgens moeten we van het medische model – waarin de dokter verantwoordelijk is voor herstel – naar een gedrags-/revalidatiemodel, waarbij de patiënt verantwoordelijk is. Vermijd te zeggen 'het is psychisch'."

Patrick Kemperman (dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam en Waterland Ziekenhuis, Purmerend) richtte zich in de laatste voordracht van het weekend op parasietenwaan. "Deze patiënten komen bij de dermatoloog terecht zonder dat ze daar horen", vertelde Kemperman. "Het is een psychiatrische aandoening. Kenmerkend is dat veel van deze patiënten een doosje met pluisjes, schilfertjes of korreltjes meeneemt en je daarmee hoopt te overtuigen." De oorzaak van parasietenwaan is onbekend, maar waarschijnlijk gaat het om een verstoring in de dopaminehuishouding in de hersenen. Een parasietenwaan kan behandeld worden met een antipsychoticum. "Benadruk dat antipsychotica inderdaad bij een psychose worden voorgeschreven, maar bij een lagere dosering ook tegen de jeukklachten kunnen helpen", lichtte Kemperman toe.

De aanwezige jonge dermatologen waren enthousiast over het diverse programma van deze eerste editie van de DIO-dagen. Naast de opgestoken wetenschappelijke kennis waren ze blij met de workshops en het geboden inzicht in mogelijkheden voor de toekomst.

VERENIGING

BESTUUR

Samenwerking NVDV, Huidfonds en Huidpatiënten Nederland

Roland Mommers

Penningmeester bestuur NVDV en SSH

Als dermatologen weten we allemaal wat de impact kan zijn van een huidziekte. De huid is een emotioneel beladen orgaan en een ziekte daarvan, zeker een chronische ziekte, kan dan ook een grote invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt hebben. Toch is de belangstelling voor huidziekten in het maatschappelijk verkeer opvallend genoeg vaak beperkt. Wellicht ziet 'men' een huidziekte toch als iets banaals, hooguit 'lastig', niet levensbedreigend en daardoor minder 'interessant'. Dat is jammer, want onze patiënten en hun aandoeningen verdienen meer aandacht en steun vanuit de maatschappij. Zowel de NVDV, Huidpatiënten Nederland (HPN) als het Huidfonds ijvert voor een goede dermatologische zorg, voor het verhogen van de kennis over huidziekten bij zowel professionals als patiënten, en voor voorlichting ter preventie van huidaandoeningen. Voor een aanzienlijk deel overlappen de doelstellingen van deze drie organisaties elkaar dan ook. Het was daarom een langgekoesterde wens van zowel de NVDV, het Huidfonds als HPN om de handen ineen te slaan en meer te gaan samenwerken.

Het afgelopen jaar heeft deze samenwerking zijn beslag gekregen, en zijn de NVDV, het Huidfonds en HPN een nauw samenwerkingsverband aangegaan. Allereerst zijn het Huidfonds en HPN in 2011 'ingehuisd' in de Domus Medica, naast het bureau van de NVDV, waardoor er een ware 'huidgang' is ontstaan. Doordat de organisaties nu echt fysiek bij elkaar zitten, kunnen zij al meer en meer gezamenlijk de belangen van patiënten met een chronische huidziekte behartigen en kunnen zij meer als één gezicht naar het grote publiek de problematiek rondom huidaandoeningen onder de aandacht brengen. Wij zijn de eerste wetenschappelijke vereniging die deze stap heeft gezet.

Daarnaast hebben de drie organisaties hun administratieve krachten gebundeld en is er hard gewerkt aan de opbouw van één bureau waarin al het uitvoerend werk van de drie moederorganisaties is onder-

gebracht met de gedachte dat een steeds groter deel van het werk kan worden gedeeld. Daartoe is een nieuwe stichting opgericht, de Stichting Samenwerkende Huidorganisaties (SSH). In het bestuur van de SSH zitten drie bestuursleden van de NVDV (Tamar Nijsten [voorzitter], Roland Mommers [penningmeester], Colette van Hees), één van HPN (Francine Das [secretaris]) en één van het Huidfonds (John de Korte). De SSH biedt een backofficefunctie voor alle voorkomende werkzaamheden van de drie organisaties. Om de cohesie van het personeel van de moederorganisaties te vergroten en om fiscale redenen is al het personeel van de NVDV, het Huidfonds en HPN nu in dienst getreden van de nieuwe stichting SSH. Het bureau wordt aangestuurd door een bureaumanager (Heleen de Vries) die ervoor verantwoordelijk is dat er adequate personele en financiële middelen zijn om het gewenste beleid van de besturen en hun directieuren uit te kunnen voeren.

Door deze intensieve samenwerking op bestuurlijk niveau kunnen HPN, het Huidfonds en de NVDV nu ook op administratief en financieel gebied slagvaardiger optreden. Dit is in het afgelopen jaar bijvoorbeeld gebleken uit het verwerven van subsidiegelden (onder andere het kwaliteitszegel dermatologie). Ook op bureauniveau zijn er voordelen. Zo worden de kosten van huisvesting en financieel beheer gedeeld en kan het personeel efficiënter en flexibeler worden ingezet. En, niet onbelangrijk, doordat we verenigd zijn in één stichting met een gezamenlijk doel hoeven we voor de diensten die we aan elkaar leveren geen btw door te belasten. De Belastingdienst heeft de SSH vrijstelling verleend voor btw-heffingen. Verwacht wordt dat in de loop van dit jaar ook de Stichting Aquamarijn toetreedt tot de SSH via het Huidfonds. Daarvoor zijn thans fusiebesprekingen gaande tussen de besturen van het Huidfonds en Aquamarijn.

WAT MERKT U ALS DERMATOLOOG VAN DEZE INTENSIEVERE SAMENWERKING?

Veel zal zich backoffice ofwel achter de schermen afspeelen. Het meest zichtbaar is momenteel de

eczeem in stedelijk gebied, waarvan slechts één statistisch significant was. Een studie had een relatief risico van 1.00.

Concluderend is er enig bewijs voor een hoger risico op het hebben van eczeem in stedelijke gebieden ten opzichte van landelijke gebieden. Dit kan erop wijzen dat de locatie van de leefomgeving een rol in de pathogenese van eczeem heeft. Welke factoren echter verantwoordelijk zijn voor dit effect en op welk tijdstip in de ontwikkeling (prenataal versus postnataal) dit van belang is, zou onderwerp van nader onderzoek moeten zijn.

DIAGNOSTISCHE CRITERIA EN UITKOMSTMATEN VOOR ATOPISCH ECZEEM

Over het algemeen wordt ervan uitgegaan dat elke dermatoloog atopisch eczeem direct herkent. Echter diagnostische criteria zijn nodig om te zorgen voor homogene en vergelijkbare populaties in klinisch onderzoek (ziekenhuispopulaties) en voor accurate bevolkingsbrede schattingen van de prevalentie. Wij voerden een literatuuronderzoek uit naar alle studies die over de validiteit van de bestaande diagnostische criteria gaan. Op basis hiervan is een noemenswaardige discrepantie zichtbaar gemaakt tussen de meest gebruikte en de meest gevalideerde diagnostische criteria. De UK diagnostische criteria zijn de meest gevalideerde criteria en lijken geschikt voor het maken van prevalentieschattingen in grote populaties.

Tevens voerden wij een studie uit ter validatie en het verder verfijnen van de millenniumcriteria. De millenniumcriteria zijn ontworpen door professor J.D. Bos en bestaan uit een unieke set van criteria die kan differentiëren tussen atopisch eczeem, atopiform eczeem en andere huidziekten. Deze studie toonde aan dat de millenniumcriteria een valide diagnosticum zijn en goed toegepast kunnen worden in ziekenhuispopulaties en/of klinische studies.

De HOME (*harmonising outcome measures in eczema*) werkgroep is een internationaal initiatief om het gebruik van uitkomstmaten voor atopisch eczeem te harmoniseren. In dit kader werd een studie uitgevoerd om de responsiviteit en de *minimal clinically important difference* (MCID), van de vier meest gebruikte en volgens een recent review meest betrouwbare klinische uitkomstmaten te meten: de *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD), de objectieve SCORAD, de *Eczema Area and Severity index* (EASI) en de *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM).

De klinische data van drie recent uitgevoerde RCT's werden gecombineerd om deze eigenschappen te bepalen. Hieruit bleek dat de SCORAD en de objectieve SCORAD de beste responsiviteit hebben. De MCID bedraagt 8,7 punt voor de SCORAD, 8,2 voor de objectieve SCORAD, 6,6 voor de EASI en 3,4 voor de POEM. De kwantificering van de MCID zal voordelen bieden voor het analyseren en ontwerpen van klinische studies.



Prof. dr. H.J.C. de Vries reikt de bul uit aan Mandy.

METHOTREXAAT VERSUS AZATHIOPRINE

Geregistreerde therapeutische opties voor patiënten met ernstig atopisch eczeem zijn beperkt. In een poging 'nieuwe' therapeutische opties toe te voegen aan het behandelarsenaal voerden wij een enkel geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde trial uit waarin volwassen patiënten met ernstig atopisch eczeem werden gerandomiseerd voor methotrexaat- of azathioprinebehandeling. De trial duurde twaalf weken en er was twaalf weken follow up waarin patiënten mochten stoppen, continueren of switchen van therapie.

In week 12 hadden de patiënten in de methotrexaatgroep ($n=20$) een relatieve verbetering van 42% ($p < 0.001$) op de SCORAD. De patiënten gerandomiseerd in de azathioprinegroep ($n=22$) hadden een relatieve reductie van 39% ($p < 0.001$). Het verschil tussen de groepen was niet significant. Er was ook geen verschil tussen de groepen in week 12 en 24 voor wat betreft de verbetering in de kwaliteit van leven en symptomen als jeuk en slaapverlies. Qua aantal en ernst van de bijwerkingen waren er geen verschillen tussen de groepen. Afwijkingen in het bloedbeeld kwamen echter vaker voor in de azathioprinegroep. Ernstige bijwerkingen zijn niet opgetreden.

Met deze studie hebben we nieuw wetenschappelijk bewijs voor het off-labelgebruik van deze therapieën.

OFF-LABELTHERAPIE

In het licht van recente ontwikkelingen omtrent het off-labelvoorschrijven van medicatie hebben wij systematisch literatuuronderzoek verricht naar de off-labeltoepassing van twee geneesmiddelen; efalizumab en azathioprine.

De eerste studie laat de beschikbare gegevens over off-labelgebruik van het inmiddels niet meer beschikbare efalizumab zien door middel van een systematische literatuurstudie. Tevens werd de tijdslijn geïllustreerd waarin nieuwe medicijnen buiten

de registratie aangeboden worden aan dermatologische patiënten.

De tweede studie geeft een systematisch overzicht van alle data met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van azathioprine in off-labelsetting. De *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) methodiek werd toegepast voor het omzetten van conclusies over effectiviteit en veiligheid naar aanbevelingen in de dagelijkse praktijk. De werkgroepen van de Richtlijn off-labelgeneesmiddelengebruik in de dermatologie waren hierbij als experts betrokken.

LITERATUUR

1. Bos JD, Schram ME, Brenninkmeijer EE, Middelkamp-Hup MA, Spuls PI, Sillevs Smitt JH. Atopic eczema or atopiform dermatitis. *Experimental Dermatology* 2010;19:325-31.
2. Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC, Spuls PI. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *British Journal of Dermatology* 2010;162:964-73.
3. Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeftang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *British Journal of Dermatology* 2008;158:754-65.
4. Schram ME, Leeftang MM, den Ottolander JP, Spuls PI, Bos JD. Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. *Journal of Dermatology* 2011;38:850-8.
5. Schram ME, Spuls PI, MMG Leeftang, R Lindeboom, JD Bos, J Schmitt. (Objective) SCORAD, EASI & POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy* 2011, in press
6. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2011;128:353-9.
7. Schram ME, Spuls PI, Bos JD. Off-label use of efalizumab in dermatology. *Expert review of Dermatology* 2010;10:535-47.
8. Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CM, Schroeffer JG van der, Everdingen JJ van, Spuls PI; Off-Label Working and Project Group of Dutch Society of Dermatology and Venereology. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Archives of Dermatology* 2011;147:474-88.

VERKORTE BIJSLUITER GRAZAX®

Farmaceutische vorm en samenstelling: GRAZAX® is een lyophilisaat voor oraal gebruik (een soort smelttablet) voor specifieke immunotherapie en bevat SQ gestandaardiseerd allergeenextract van *Timothée graspolen* (*Phleum pratense*) in een concentratie van 75.000 SQ-T per tablet. Therapeutische indicatie: Een behandeling met een gunstige invloed op het natuurlijke beloop van door graspolen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis in volwassenen en kinderen (vanaf 5 jaar) met klinisch relevante klachten en een positieve huidprietest en/of specifieke IgE test op graspolen. Dosering en wijze van toediening: De dagelijkse dosis is één smelttablet die onder de tong wordt geplaatst. Niet slikken gedurende de eerste minuut. Het wordt aanbevolen om de eerste innamende medisch toezicht in te nemen. Start de behandeling minstens 2 maanden voor het begin van het graspolenseizoen en ga door gedurende het jaar. Het wordt aanbevolen om elke dag GRAZAX in te nemen gedurende 3 jaar. Behandeling met GRAZAX dient te beginnen bij artsen die ervaring hebben met behandeling van allergische aandoeningen en in staat zijn allergische reacties te behandelen. Klinische effect: Dagelijkse behandeling met GRAZAX in volwassenen resulteert in een statistisch significant effect voor elk van de gemeten rhinoconjunctivitis klachten. Een gunstige invloed op het natuurlijke beloop is aangetoond door een aanhoudend effect na het afronden van de behandeling (effect is aangetoond in het eerstvolgende jaar). Er zijn geen studiegegevens beschikbaar voor kinderen langer dan één graspolenseizoen. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor hulpstoffen, kwaadaardige of systemische aandoeningen die het immuunsysteem beïnvloeden, ontstekingen in de mondholte met ernstige klachten en patiënten met ongecontroleerd of ernstig astma. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Chirurgische ingrepen in de mond, het wisselen van het melkgebit bij kinderen, verslechtering van astma, bij kinderen met astma en een infectie van de bovenste luchtwegen. Bij patiënten die in het verleden een systemische reactie kregen op subcutane immunotherapie met graspolen, kan het risico op het optreden van een ernstige reactie met GRAZAX verhoogd zijn. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie: Gelijktijdige behandeling met symptomatische anti-allergische medicatie (bijv. antihistaminica, corticosteroiden en mestcel-stabilatoren) kan de tolerantiegrens van de immunotherapie verhogen. Zwangerschap en borstvoeding: Geen klinische ervaring. Dierstudies duiden niet op een verhoogd risico. Behandeling dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap. Bijwerkingen: Vaak voorkomende bijwerkingen zijn milde tot matige lokale allergische reacties. In studies meldde 70% van de patiënten een bijwerking in het eerste behandeljaar. Dit aantal nam aanzienlijk af in het tweede jaar bij continue behandeling. Bij de meeste patiënten beginnen de reacties bij de start van de therapie, duren enkele minuten tot uren en worden vanzelf minder binnen 1 tot 7 dagen. Indien de patiënt duidelijke bijwerkingen heeft dient anti-allergische medicatie te worden overwogen. In geval van ernstige systemische reacties zoals, angio-oedeem, problemen met slikken problemen met ademen, verandering van stem, of een vol gevoel in de keel of verslechtering van astma dient men onmiddellijk een arts te raadplegen. Bij kinderen en jongeren is het bijwerkingsprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen, waarbij infecties van de bovenste luchtwegen, buikpijn en braken vaak bij kinderen werden gemeld dan bij volwassenen. Overdosering: Doseringen tot 1.000.000 SQ-T werden goed verdragen bij volwassenen. Bij kinderen zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling aan een dosering boven de aanbevolen dagelijkse dosis van 75.000 SQ-T. Hulpstoffen: Gelatine (afkomstig van vissen), mannitol, natriumhydroxide. Houdbaarheid: 4 jaar. Inhoud van de verpakking: Aluminium blisterkaarten met 100 tabletten. Registratiehouder: ALK-Abelló A/S Denemarken. RVG nummer: 33788 Datum: Mei 2011. Uitgebreide product informatie: Voor de volledige informatie (SmPC) en literatuurservice: ALK-Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, tel 036 - 539 78 40



Postbus 60022
1320 AA Almere
T 036 539 78 40
F 036 539 78 41
www.alk-abello.nl
www.grazax.nl



Stelara verkorte productinformatie

Productinformatie bij advertentie elders in dit blad



Samenstelling: STELARA oplossing voor injectie. Elke flacon voor eenmalig gebruik bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. Geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23. **Indicaties:** Matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat en PUVA. **Dosering en wijze van toediening:** Aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 45 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Voor patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg is de dosis 90 mg, subcutaan toegediend in week 0, gevolgd door een dosis van 90 mg in week 4 en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief getekend, maar resulterende 90 mg in grotere werkzaamheid. Er is geen aan-pas-sing van de dosis nodig bij oudere patiënten (≥ 65 jaar). De veiligheid en werkzaamheid van STELARA bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. STELARA is niet bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Klinisch belangrijke, actieve infectie. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Infecties STELARA kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren. In klinische studies zijn bij patiënten die STELARA kregen ernstige bacteriële, schimmig- en virusinfecties waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van STELARA wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie. Alvorens een behandeling met STELARA te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. STELARA mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer STELARA wordt toegediend. Tuberculostaticebehandeling dient ook te worden overwogen alvorens STELARA te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandeling niet kan worden bevestigd. Patiënten die STELARA krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de toediening van STELARA onmiddellijk te worden beëindigd en dient een passende therapie te worden ingesteld. **Maligntiteiten:** Immunosuppressiva zoals STELARA kunnen mogelijk de kans op maligntiteiten vergroten. Sommige patiënten die STELARA in klinische studies kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligntiteiten. Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligntie in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligntie ontwikkelden terwijl ze STELARA kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van STELARA bij deze patiënten overweegt. **Overgevoelighedsreacties:** Ernstige overgevoelighedsreacties zijn gemeld bij post-marketinggebruik, in enkele gevallen een aantal dagen na de behandeling. Anafylaxie en angio-oedeem zijn voorgekomen. Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige overgevoelighedsreactie optreedt, dient de toediening van STELARA onmiddellijk te worden beëindigd en dient een passende therapie te worden ingesteld. **Vaccinaties:** Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met STELARA. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met STELARA na de laatste dosis tenminste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Patiënten die STELARA krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinaties krijgen. **Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva:** De veiligheid en werkzaamheid van STELARA in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, zijn niet onderzocht. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en STELARA wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen. **Speciale populaties:** Ouderen (≥ 65 jaar): Er zijn over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die STELARA ontvangen ten opzichte van jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (≥ 1/10) met STELARA bij psoriasis waren nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen. De meeste werden beschouwd als mild en waren geen reden om de onderzoeksbehandeling te stoppen. Vaak voorkomende bijwerkingen waren (≥ 1/10 tot < 1/10): Ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), virusinfectie van de bovenste luchtwegen, overgevoelighedsreacties (waaronder huiduitslag, urticaria), depressie, duizeligheid, hoofdpijn, keelpijn, verstopte neus, diarree, pruritus, rugpijn, spierpijn, vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats. Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100): reacties op de injectieplaats, herpes zoster. Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000): Ernstige overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie en angio-oedeem). **Infecties:** In gecontroleerde studies bij psoriasispatiënten waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met STELARA en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. De gemelde ernstige infecties waren ontsteking van onderhuids bindweefsel (cellulitis), diverticulitis, osteomyelitis, virusinfecties, gastro-enteritis, pneumonie en urineweginfecties. In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose die tijdens de behandeling met ustekinumab 0,61 per 100 patiëntjaren in follow-up. Overgevoelighedsreacties in klinische studies met STELARA zijn rash en urticaria elk waargenomen bij < 2% van de patiënten. Vergunninghouder: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Raish, België. Afleveringsstatus: U.R. Datum: Januari 2012. - Voor de laatste beschikbare, volledige SPC tekst verwijzen we naar de website www.janssen-nederland.nl.

REFERENTIES: Advertentie: 1. SPC Stelara • 2. Gordon KB et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): Results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct 4. [Epub ahead of print]

Internet: www.janssen-nederland.nl • E-mail: janssen@jacnl.jnj.com • Telefoon: 0800-242 42 42

Janssen-Cilag B.V.



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 25-jarige man beantwoordt uw vraag "Wat kan ik voor u doen?" door het tonen van zijn penis: "Me hier vanaf helpen".

LICHAMELIJK ONDERZOEK

De glans penis en de binnenzijde van het prepu-
tium vertonen naast kleine grijswitte vlakke papels
erosieve laesies, omgeven door een verheven rand.
De meeste daarvan zijn annulair, maar er zijn ook
gegyreerde afwijkingen. Deze kunnen niet met een
gaasje van het slijmvlies worden afgeveegd.

VRAGEN

1. Aan welke aandoening denkt u op grond van dit beeld?
2. Welke vragen stelt u daarom?
3. Welke andere afwijkingen en symptomen komen bij deze aandoening regelmatig voor?
4. Wat kunnen oorzaken zijn van patiënts klachten?

De antwoorden vindt u op pagina 278.



DERMATOLOGIE IN BEELD

Laptopbenen

M. van der Vegt¹, P.J.M. Berretty²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Catharina ziekenhuis, Eindhoven, momenteel werkzaam in het Erasmusmc, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

M. van der Vegt

Afdeling Dermatologie

Erasmus MC, Rotterdam

E-mail: m.vandervegt@erasmusmc.nl

Onlangs presenteerden zich op de polikliniek twee adolescenten met een sinds enkele weken bestaande verkleuring op het bovenbeen.

Beide patiënten waren gezond en hadden een blanco dermatologische voorgeschiedenis.

De afwijking veroorzaakte, behoudens lichte irritatie, geen klachten.

Bij lichamelijk onderzoek werd bij beide patiënten op de ventrale zijde van het linker bovenbeen een handpalmgroot reticulair roodbruine huidafwijking

gezien.

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan erythema ab igne.

Erythema ab igne (roodheid door hitte) is een reticulair hypermelanosis met erytheem die wordt veroorzaakt door langdurige en herhaalde blootstelling aan warmtebronnen. Door cutane hyperthermie ontstaat schade aan de epidermis en de superficiële vasculaire plexus. De aandoening is over het algemeen asymptomatisch, maar jeuk en een branderig gevoel zijn beschreven in een aantal casus. Histopathologische kenmerken van erythema ab igne zijn hyperkeratose, interface dermatitis, epidermale atrofie met apoptotische keratinocyten en melanine incontinentie, histologisch lijkend op actinische keratose. Een gebruikt synoniem is 'thermal keratosis'. In het verleden werd deze aandoening vooral gezien bij gebruik van een stoof, kruik of openhaardvuren. Bij langdurige warmte-expositie is er een kleine kans op maligne onttaarding in de vorm van een plaveiselcelcarcinoom en in zeldzame gevallen tot een merkelcelcarcinoom.



Literatuur beschrijft dat erythema ab igne tegenwoordig weer vaker voorkomt en gerelateerd is aan laptopgebruik.^{1,3} De door een laptop geproduceerde warmte kan een temperatuur bereiken van 44 graden celsius. Deze temperatuur is voldoende om erythema ab igne te ontwikkelen. Vaak is de huidafdoening unilateraal en linkszijdig gelokaliseerd, veroorzaakt door het ventilatiesysteem en de batterij aan de linkerzijde van de laptop. Met name de huid van kinderen lijkt meer sensitief voor hitte.

Progressie van de aandoening wordt voorkomen door eliminatie van de warmtebron. Vaak vervaagt de laesie in de loop van de tijd zonder specifieke behandeling. De diagnose wordt klinisch gesteld. Snelle herkenning van de afwijking is noodzakelijk om definitieve huidschade te voorkomen. Preventie van warmte-exposure door het gebruik van een lap-topkussen wordt geadviseerd.

Bij navraag bleek dat onze patiënten, als enthousiaste 'gamers', enkele uren per dag met de laptop op schoot zaten.

DIAGNOSE

Erythema ab igne geïnduceerd door laptop gebruik ('laptopbenen')

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Cutis marmorata

Acquired idiopathic livedo reticularis

Secondary livedo reticularis

Erythema ab igne

LITERATUUR

1. Arnold AW, Tin PH. Laptop Computer Induced Erythema ab Igne in a Child and Review of the Literature. *Pediatrics* 2010;126:1227-30.
2. Levinbook WS, Mallett J, Grant-Kels JM. Laptop computer-associated erythema ab igne. *Cutis* 2007;80(4):319-20.
3. Bilic M, Adams BB. Erythema ab igne induced by a laptop computer. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):973-4.

SUMMARY

Two patients presented with an asymptomatic reticulated eruption on the left thigh. They reported excessive laptop use and were diagnosed with erythema ab igne caused by a laptop computer. Erythema ab igne is a reticular erythematous/pigmented dermatosis that is caused by prolonged heat exposure. Erythema ab igna is becoming increasingly associated with prolonged heat exposure from laptops.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Calmurid[®] HC, crème. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Calmurid HC crème bevat per gram crème 10 mg hydrocortison en 100 mg ureum. **Hulpstoffen:** o.a. 50 mg/ml melkzuur. **Therapeutische indicaties:** Oppervlakkige, niet door micro-organismen veroorzaakte huidaandoeningen (ten einde maskeren hiervan te voorkomen), welke gevoelig zijn voor corticosteroiden, in het bijzonder droge of hyperkeratolische vormen van eczeem van verschillende oorsprong, gelokaliseerde vormen van pruritus, gelokaliseerde vormen van prurigo. **Dosering en wijze van toediening:** Aanvankelijk tweemaal per dag een niet te dunne laag crème op het aangedane huidaangedeelte aanbrengen, na enkele dagen éénmaal per dag. Na verbetering is twee- tot driemaal per week meestal voldoende. Het is niet gewenst de crème in de huid te wrijven. De crème wordt bij het wassen van de behandelde huid of tijdens het baden verwijderd en moet dan opnieuw worden aangebracht. **Contra-indicaties:** Huidaandoeningen veroorzaakt door bacteriële infecties, virusinfecties, schimmel- en gistinfecties, parasitaire infecties, Ulceruze huidaandoeningen, wonden, bijwerkingen ten gevolge van corticosteroiden, lichenosis, juveniele dermatosis plantaris, acne vulgaris, acne rosacea, fragiliteit van de huidvaten, huidaatrofie, overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor (één van) de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Niet toepassen op de oogleden wegens de mogelijkheid van contaminatie van de conjunctiva met het risico van het ontstaan van glaucoma simplex of subcapsulair cataract en wegens het gevaar voor keratitis herpetica. Het gezicht, de behaarde huid en de huid van de genitaliën zijn bijzonder gevoelig voor corticosteroiden; het is daarom gewenst aandoeningen van deze gebieden in principe alleen met zwak werkende corticosteroiden, waartoe Calmurid HC behoort, te behandelen. Bij toepassing van corticosteroiden op grote oppervlakken en vooral onder (plastic) occlusie of in huidplooiën dient men bedacht te zijn op een sterk verhoogde absorptie, waardoor de functie van de bijnierschors kan worden geremd. Bij kinderen kan remming van de bijnierschorsfunctie vrij snel optreden. Bovendien kan bij hen de afscheiding van groeihormonen worden onderdrukt. Het verdient daarom aanbeveling om, wanneer langdurige toepassing noodzakelijk is, regelmatig lengte en gewicht te controleren, alsmede de plasmacortisolspiegel te bepalen. **Zwangerschap en borstvoeding:** **Zwangerschap:** Corticosteroiden passeren de placenta. Bij de mens zijn er tot nu toe geen duidelijke aanwijzingen voor teratogene effecten, zoals waargenomen in dierstudies. Bij systemisch gebruik van corticosteroiden zijn, bij hogere doseringen, effecten op de ongeborene/neaonaat beschreven. Hoewel de gegevens over cutane toepassing tijdens de zwangerschap bij de mens beperkt zijn, kunnen, gezien de geringe systemische absorptie, zwak en vrij sterk werkende (klasse 1 en 2) corticosteroiden, zoals hydrocortison, kortdurend en op kleine huidoppervlakken worden toegepast. Het ureum in de crème zorgt er echter voor dat de resorptie van hydrocortison wordt verhoogd. Bij langdurig gebruik, of bij toepassing op grotere of beschadigde huidoppervlakken, kunnen de hierboven beschreven effecten niet worden uitgesloten. Dit dient dan ook slechts op strikte indicatie te gebeuren. **Borstvoeding:** Calmurid HC kan tijdens de periode van borstvoeding worden gebruikt, mits de therapie kortdurend en het middel op kleinere huidoppervlakken wordt toegepast. **Bijwerkingen:** **Huid- en onderhuidsaandoeningen** De zuurgraad en de hypertonie van de crème kunnen bij applicatie wat pijn veroorzaken die echter meestal binnen enkele minuten verdwijnt. Het meest frequent komen voor: dunner worden van de epidermis en dermis, periorale dermatitis, striae atrophicae, teleangiëctasieën, neiging tot bloeden. Minder frequent komen voor: depigmentatie, overgang van psoriasis in psoriasis pustulans, maskeren van parasitaire, fungus- en bacteriële infecties, Zelden komen voor: hypertrichosis, colloid-mila, erythros interfolicularis coli, contactallergie, granuloma gluteale. De kans op lokale bijwerkingen neemt toe met de sterkte van het product. Gezien de aanwezigheid van ureum, waardoor de resorptie van hydrocortison wordt bevordert, kan vooral bij applicatie onder occlusie (plastic, huidplooiën) en/of langdurig gebruik de kans op lokale bijwerkingen toenemen. Het gezicht, de behaarde huid en de huid van de genitaliën zijn bijzonder gevoelig voor lokale effecten. **Endocriene aandoeningen** Systemische bijwerkingen ten gevolge van lokale toepassing van corticosteroidpreparaten komen zelden voor, maar kunnen ernstig zijn. Remming van de bijnierschors kan vooral van betekenis zijn bij langdurig gebruik van een product. De kans op systemische effecten is het grootst bij: toepassing onder occlusie, toepassing op grote huidoppervlakken en toepassing bij kinderen (de dunne huid en het relatief grote huidoppervlak maken kinderen zeer gevoelig). **Oogaandoeningen** Zelden komt voor: verhoogde oculaire druk. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** n.v. Galderma Belgiux s.a., B-2870 Puurs – België. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** RVG 06996; **UR. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING:** 2 april 2010. **Verodiening:** vloedig verodend.

DOVOBET 50 MICROGRAM/0.5 MG/G GEL

[illegible]

LEO Pharma bv
John M. Keynesplein 5, 1066 EP AMSTERDAM, Tel.: 020 - 510 41 41, Fax: 202 - 510 41 42
e-mail:leo-pharma.nl@leo-pharma.com, www.leo-pharma.nl

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

CASUS 1

1c, 2b, 3c, 4a, 5b, 6d

Histologische beschrijving (zie tevens figuren 4 en 5):

Epidermis: wisselende hyperkeratose, wigvormige hypergranulose en acanthose met zaagtandvormige retelijsen. Uitgebreide necrose van basale keratinocyten, met basale vacuolisatie en vorming van een max-josephspleet.

Dermis: dicht bandvormig grensvlakversluerend lymfocytair infiltraat en colloïd bodies.

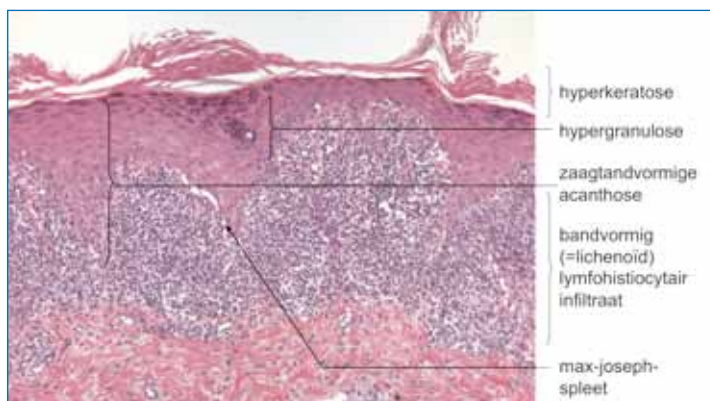
BESPREKING

In dit preparaat zien we **basale vacuolisatie**, **necrotische** (apoptotische) **keratinocyten** en een **dicht, bandvormig (lichenoid) mononucleair infiltraat**. We hebben hier te maken met het **grensvlakreactiepatroon**. Dit is een reactiepatroon dat wordt gekenmerkt door basale epidermale celschade. Dit uit zich enerzijds in necrose van keratinocyten en anderzijds door basale vacuolisatie (vacuolaire veranderingen direct boven en onder de basaalmembraan). **Necrotische keratinocyten** zijn histologisch zichtbaar als klompjes eosinofiel cytoplasma met soms nog kernresten. Keratinocyten zijn veel resistenter voor fagocytose dan veel andere cellen. Hierdoor zullen zij in de papillaire dermis blijven liggen in de vorm van **colloïd bodies** (Civatte bodies). **Pigmentincontinentie** met melanofagie kan aanwezig zijn, maar dat is in dit preparaat niet zichtbaar.

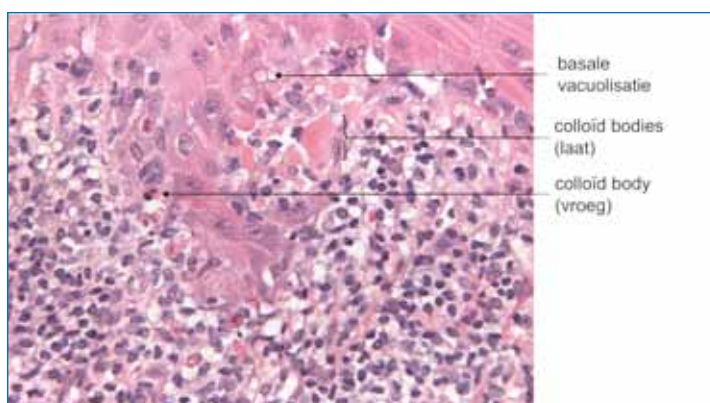
Met de accolade in figuur 4 wordt wigvormige **hypergranulose** aangegeven. Deze hypergranulose is klinisch zichtbaar als **striae van Wickham**. Op de huid wordt dit beter te zien door olie aan te brengen, waardoor de hyperkeratose geen verstoring van de lichtbreking geeft en de hypergranulose beter zichtbaar wordt. Verder is een bandvormig infiltraat in een verdikte papillaire dermis klinisch te vertalen in een vlakke papel.

De combinatie van hyperkeratose, wisselende acanthose met zaagtandvormige retelijsen, necrotische keratinocyten, basale vacuolisatie en een dicht lichenoid mononucleair infiltraat past goed bij **lichen planus**.

Differentiaal diagnostisch moet vooral gedacht worden aan (benigne) lichenoid keratose, lichenoid geneesmiddelenreactie, lichenoid fotodermatitis, lichenoid lupus erythematosus, lichenoid vorm van purpura pigmentosa (Gougerot-Blum) en de lichenoid fase van graft-versus-hostreactie. In het geval van een benigne lichenoid keratose betreft het een solitaire laesie, die veelal gebiopteerd wordt met de vraagstelling maligniteit. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de histolo-



Figuur 4.



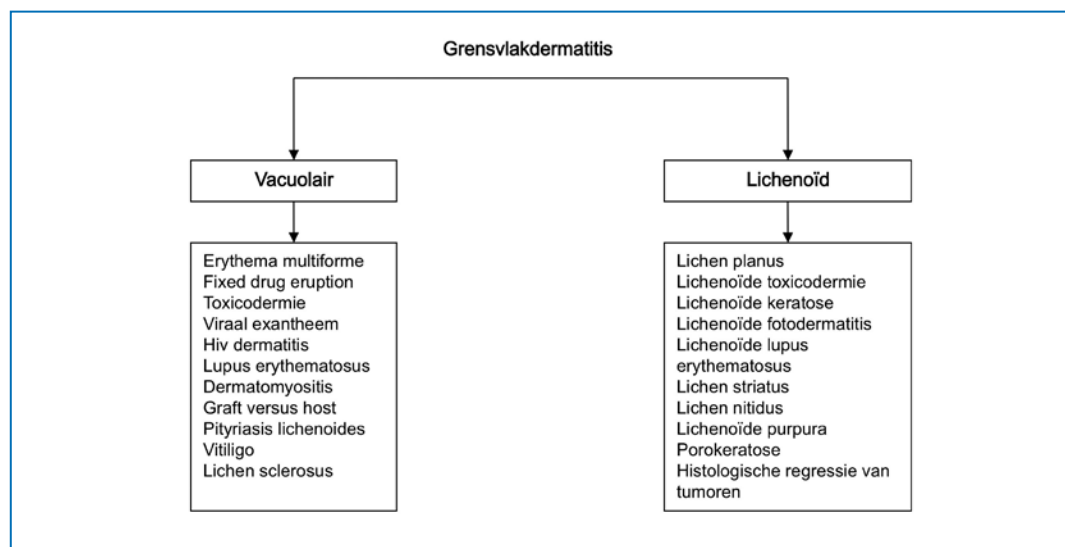
Figuur 5.

lichen planus (LP)	benigne lichenoid keratose	lichenoid geneesmiddel-reactie
- hyperkeratose - wigvormige hypergranulose - wisselende acanthose met zaagtandvormige retelijsen - colloïd bodies +++ basaal en supra-basaal - basale vacuolisatie - dicht bandvormig grensvlakversluerend overwegend lymfocytair infiltraat - pigmentincontinentie	Zie LP, echter: - solitaire laesie - focale parakeratose - colloïd bodies ++, ook hoog in de epidermis - soms eosinofiele granulocyten en plasmacellen - soms lentigo solaris, verruca seborrhoica of vulgaris (rest) in de rand	Zie LP, echter: - focale parakeratose - colloïd bodies ++: ook hoog in de epidermis - oppervlakkig dermaal infiltraat +/- en diep perivascular infiltraat - soms eosinofiele granulocyten en plasmacellen

Tabel 1. Histologische kenmerken van lichen planus, benigne lichenoid keratose en lichenoid geneesmiddelenreactie.

gische kenmerken van lichen planus, benigne lichenoidale keratose en lichenoidale geneesmiddelreactie. Dermatitis met een grensvlakreactiepatroon komt veel voor en kan worden onderverdeeld in een vacu-

olaire (celarme) en lichenoidale (celrijke en bandvormige) vorm. In figuur 6 worden deze twee varianten met bijbehorende mogelijke diagnoses weergegeven.



Figuur 6. Voorbeelden van ziektebeelden met een vacuolaire of lichenoidale vorm van het grensvlakreactiepatroon.

TEST UW KENNIS

1. De waarschijnlijkheidsdiagnose is balanitis circinata, een manifestatie van het syndroom van Reiter (tegenwoordig vaak seksueel geacquireerde reactieve artritis genoemd).

2. U vraagt of hij ook last van zijn gewrichten heeft. Duidelijk (aangenaam) verrast antwoordt de patiënt, dat hij inderdaad sinds twee weken pijn heeft in zijn linkerpink, die ook wat dikker en roder is geworden. Ook doen zijn voeten pijn wanneer hij wat langer loopt en bij sporten. U ziet en voelt dat het distale interfalangeale gewricht van de linkerpink gezwollen, rood en drukpijnlijk is.

De volgende twee vragen: heeft u oogklachten, heeft u pijn bij het plassen of afscheiding uit de penis worden ontkennend beantwoord, maar de derde vraag is raak: "inderdaad, ongeveer vijf weken geleden heb ik in Italië een flinke voedselvergiftiging



Figuur 2. Artritis van het distale interfalangeale gewricht van de linkerpink.

gehad".

3. Het syndroom van Reiter is een chronisch reactieve aandoening, in zijn klassieke vorm gekarakteriseerd door de trias van artritis, urethritis en conjunctivitis.

Artritis

Het syndroom van Reiter is een van de klassieke seronegatieve (reumafactornegatieve) spondylarthropathieën, die vooral gezien wordt bij HLA-B27 positieve individuen. De meeste patiënten hebben reumatische manifestaties, die in hun totaliteit reactieve artritis genoemd worden. Meestal betreft het enthesopathieën van de pezen en ligamenten, waardoor fasciitis plantaris, ontsteking van de achillespees en andere vormen van tenosynovitis kunnen ontstaan. Soms is er sprake van een echte artritis, vooral van de knieën en de sacro-iliacale gewrichten. Een andere typische bevinding is ontsteking van de distale gewrichten van de vingers met 'worstvormige' zwelling, zoals die ook bij arthritis psoriatica gezien kan worden (figuur 2).

Urethritis

De urethritis is meestal mild en wordt vaak over het hoofd gezien. Wanneer de ontsteking symptomatisch is heeft de patiënt pijn bij het plassen en is er afscheiding met pus en/of bloed. Meestal is er echter slechts een milde sereuze afscheiding.

Conjunctivitis

Acute conjunctivitis is een frequent symptoom

(30%) van het syndroom van Reiter. De ontsteking is meestal bilateraal en mild, soms zo weinig uitgesproken dat deze over het hoofd gezien wordt. Ernstige conjunctivitis komt echter ook voor (figuur 3). Ook uveitis anterior (20%) en (veel minder vaak) keratitis worden in het kader van het syndroom van Reiter gezien.

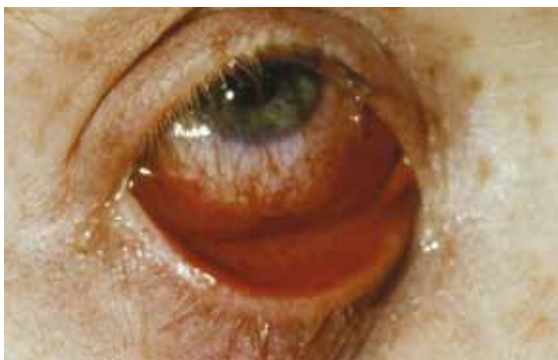
Huid- en slijmvliesafwijkingen

Bij de mucocutane afwijkingen van het syndroom van Reiter is er een duidelijke overlap met psoriasis. Ongeveer 10% van de patiënten heeft op psoriasis gelijkende laesies, vooral op ontstoken gewrichten. Het meest karakteristiek voor Reiter zijn hyperkeratotische elementen in de handpalmen en op de voetzolen, die in hun uitgesproken vorm keratoderma blenorrhagicum genoemd worden (figuur 4). Ook kunnen er op psoriasis pustulosa gelijkende laesies zijn. Op de penis vormen psoriasiforme afwijkingen een gefigureerd beeld zoals bij deze patiënt (balanitis circinata Reiter). In de mond kunnen rode plekken voorkomen of oppervlakkige pijnloze erosies met het klinisch beeld van lingua geographica.

Hiv-infectie

Het syndroom van Reiter komt vaker voor en verloopt ernstiger bij patiënten met hiv/aids, vooral wanneer de immuunstatus verslechtert. In een enkel geval is het syndroom van Reiter het eerste teken van hiv-infectie.

4. De 'epidemische' Reiter is geassocieerd met urethritis. De verwekker daarvan kan *Chlamydia trachomatis* of *Ureaplasma urealyticum* zijn. Deze vorm komt nagenoeg alleen bij jonge mannen voor. De andere vorm, die ook bij vrouwen voorkomt en zich op elke leeftijd kan manifesteren, is meestal een reactie op een gastro-intestinale infectie met *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* of *Campylobacter*. Bij de hier gepresenteerde patiënt was de Reiter waarschijnlijk veroorzaakt door de in Italië opgelopen voedselvergiftiging.



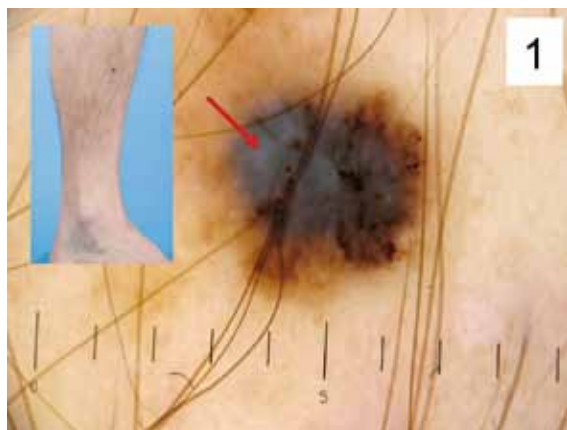
Figuur 3. Conjunctivitis bij het syndroom van Reiter.



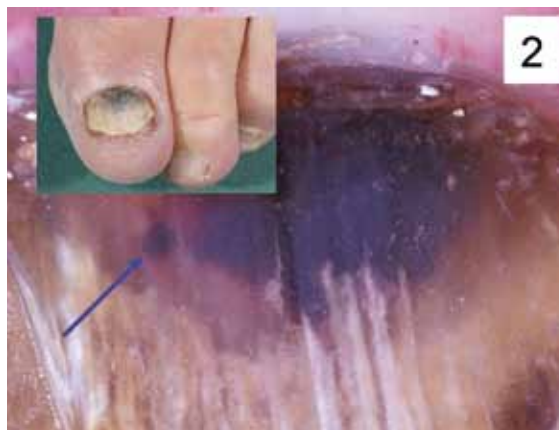
Figuur 4. Keratoderma blenorrhagicum.

DERMATOSCOPIE

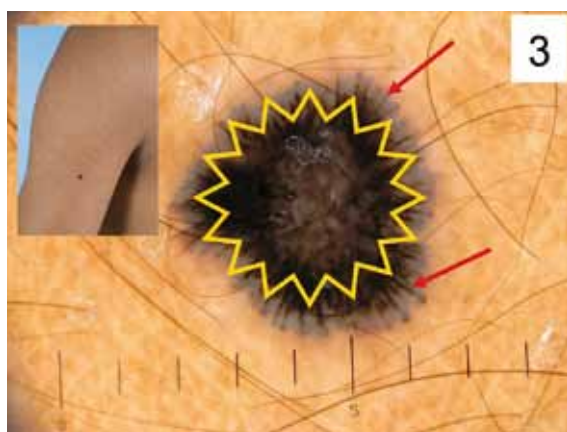
OPLOSSING: DARIER



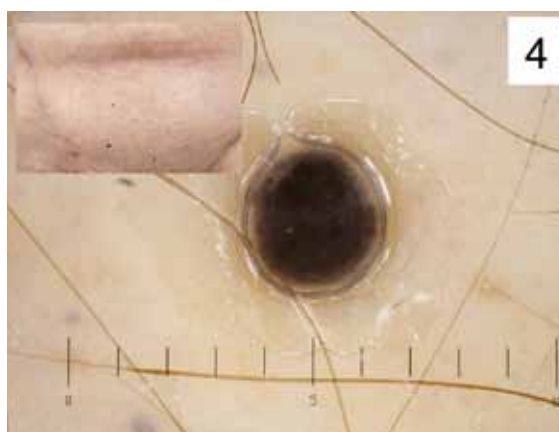
Melanoma in situ (D). Melanocyttaire kenmerken: pigmentnetwerk, globules. Asymmetrie, multiële kleuren (o.a. blauw-grijs →) en structuren (o.a. dots, structuurloos gebied, streaks).



Hematoom en onychomycose (A). Melanocyttaire kenmerken: geen. Satelliet passend bij hematoom (→).



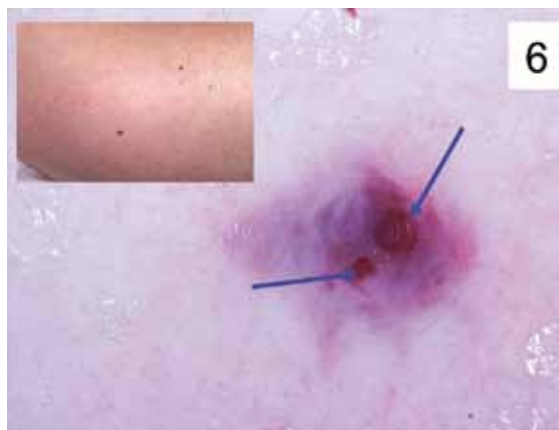
Spitz naevus (R). Melanocyttaire kenmerken: streaks (→). Starburstpatroon.



Melanoommetastase (I). Melanocyttaire kenmerken: homogeen zwart-(blauwe) pigmentatie. Clue: multiële laesies en melanoom in VG.



Blue naevus (E). Melanocyttaire kenmerken: homogeen blauwe pigmentatie. Cave: nodulair melanoom, ivm ontbreken betrouwbare anamnese!



Angioom (R). Melanocyttaire kenmerken: geen. Rode vaatkluwens (→)