

07

Volume 22 | nummer 07 | augustus 2012

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

Dermatologie & Venereologie

ARTIKELN

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

DERMATOPATHOLOGIE

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

DERMATOSCOPIE

VERENIGING

TEST UW KENNIS

DERMATOLOGIE IN BEELD

HUD OP DOEK EN BOEK

NVDV



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

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. Brandtlaan 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 Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2012 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 165,- 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).
Schriftelijk opzeggen uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum. 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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

Daglicht als alternatieve lichtbron bij fotodynamische therapie voor uitgebreide actinische keratosen (velddysplasie)	407
Effectiviteit van stompe curettage in combinatie met elektrocoagulatie bij klinisch nodulaire basaalcelcarcinomen	410
Opbrengst van een drempelloze 'check-je-vlekje'dag	414
Verslag SPA dermato-oncologiecongres	419
De opkomst van non-melanoma huidkanker en fotodynamische therapie	425
Verslag Eilanddagen Dermatologie 2012	431

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Melanoom in een naevus spilus	437
T-celprolymfocytenleukemie met huidinfiltratie en systemisch capillairleksyndroom	439

DERMATOPATHOLOGIE

	442
--	-----

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Zink	444
------	-----

DERMATOSCOPIE

	446
--	-----

VERENIGING

Commissie Beroepsbelangen	448
Psychofysiologie van jeuk en pijn: two of a kind?	449

TEST UW KENNIS

	452
--	-----

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een patiënte met een blauwe plek en bloedblaar op de borst	453
--	-----

HUID OP DOEK EN BOEK

Huid als honing	455
-----------------	-----

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Bert Jan Vermeer, te bezichtigen op de polikliniek Dermatologie in het Leids Universitair Medisch Centrum.

*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*

ARTIKELLEN

Daglicht als alternatieve lichtbron bij fotodynamische therapie voor uitgebreide actinische keratosen (veld dysplasie)

R.C. Beljaards¹, A.W. Venema², F.R. de Gruij³

¹ Dermatoloog, Dermicis dermatologisch medisch centrum, locatie Haarlem

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen

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

Correspondentieadres:

Dr. R.C. Beljaards

DERMICIS, dermatologisch medisch centrum

Zijlweg 340-342

2015 CP Haarlem

E-mail: r.beljaards@dermicis.nl

Door de sterk stijgende incidentie van non melanoma skin cancer (NMSC) is er over het afgelopen decennium een forse verandering opgetreden in de casemix van de dagelijkse praktijkvoering van de dermatoloog. Waar voorheen het zwaartepunt lag op inflammatoire dermatosen als atopisch eczeem en psoriasis bestaat momenteel grofweg een derde van het patiëntenaanbod uit de behandeling van huidkanker en precursorlaesies hiervan, en screening op huidmaligniteiten. In deze groep betreft het een belangrijk deel patiënten met actinische keratosen. Ook binnen deze groep lijkt een verschuiving te hebben plaatsgevonden van patiënten met solitaire actinische keratosen naar steeds vaker behandeling van actinisch beschadigde huidarealen. In toenemende mate wordt de dermatoloog geconfronteerd met uitgebreide velden van actinische keratosen op aan zonlicht blootgestelde delen. Meestal wordt dan gesproken van *field cancerization*, een in feite onjuiste benaming, beter is het om te spreken van actinische veld dysplasie.

Omdat de incidentie van actinische keratosen op zichzelf niet wordt geregistreerd, berust inzicht in de toename van veld dysplasie ten opzichte van

geïsoleerde laesies al helemaal op de gemiddelde praktijkervaring. Dit kan echter wel enigszins onderbouwd worden aan de hand van de prescriptie van 5-fluorouracilcrème. Waar solitaire actinische keratosen worden behandeld met locale destructie, meestal met cryotherapie, wordt dit farmacon vrijwel alleen voor patiënten met uitgebreide actinische keratosen voorgeschreven. In 2005 zijn 12.664 prescripties voorgeschreven van 5-fluorouracilcrème tegen ruim 32.000 in 2010. Dit is een stijging van 30% per jaar over de afgelopen vijf jaar.

Gelukkig beschikt de dermatoloog over een uitgebreid arsenaal aan behandelingen tegen actinische keratosen, inclusief diverse veldbehandelingen. Deze veldbehandelingen zijn deels medicamenteus (imiquimod, 5-fluorouracilcrème), en deels chemisch (chemische peeling) of fysisch (fotodynamische therapie, laser).

Fotodynamische therapie (PDT) voor uitgebreide actinische keratosen is een behandelarsenaal dat ongeveer tien jaar geleden haar intrede deed in de dermatologie. De behandeling is in hoge mate gestandaardiseerd en opgenomen in de richtlijn actinische keratosen. De PDT wordt gekenmerkt door incubatie van de laesie met een fotosensitizer (5-aminolevulinezuur of methylaminolevulaat (MAL)) gedurende enkele uren, wat resulteert in een selectieve accumulatie van protoporfyrine IX (PPIX) in dysplastische cellen. Aansluitend vindt in de kliniek zelf belichting plaats met een intensieve rode lichtbron. Grofweg zijn er twee behandelingschema's, die zich met name onderscheiden door een verschillende dosis en moment van belichten, respectievelijk het conventionele schema met belichting na drie uur¹ en het gefractioneerde schema.²

Veel patiënten zijn sindsdien succesvol behandeld, maar helaas kent de therapie een aantal beperkingen, met als belangrijkste de pijnperceptie geduren-

de de belichting. De pijngevoeligheid van PDT is het meest uitgesproken op die huidarealen waar weinig subcutaan vetweefsel aanwezig is, wat bij uitstek die gebieden zijn die het meest frequent veld dysplasie laten zien. Het betreft hier de kalende schedel bij de man en decolleté en scheenbenen bij de vrouw. Alternatieve lichtbronnen om pijn te voorkomen, waaronder blauw licht en IPL (*intense pulsed light*), zijn onderzocht, maar hebben hun beperkingen in effectiviteit, respectievelijk door onvoldoende penetratie en onvoldoende energieopbrengst.

Het afgelopen jaar is aandacht besteed aan daglicht als alternatieve lichtbron. Met het inzetten van daglicht worden twee belangrijke beperkingen van PDT aangepakt. Ten eerste treedt er na aanvankelijke lading van de cellen met PPIX geen acute massale fotobleking op maar verloopt het blekingsproces geleidelijk.^{3,4} Dit fenomeen resulteert in aanzienlijk minder en beter gedoseerde pijn.

En ten tweede wordt het PDT-schema zoals hierboven beschreven aanzienlijk vereenvoudigd. Patiënten kunnen hierdoor ambulant worden behandeld. Gezien de toegenomen belasting op ruimte en menskracht in de dermatologische praktijk ten gevolge van de genoemde sterk gestegen incidentie aan patiënten met veld dysplasie zit hier een enorm voordeel.

DAGLICHT

Kan daglicht qua lichtopbrengst wedijveren met de intense rode led-lampen zoals de Aktelite™ en Omnilux™? Belangrijk is te weten dat de hoogste piek van absorptie van licht door PPIX rond 410 nm ligt, dat wil zeggen blauw/violet licht. Uit studies blijkt dat blauw licht voldoende effectief is voor de behandeling van dunne laesies zoals actinische keratosen van de lichtste graad.⁵ Omdat blauw licht maar matig penetreert, wordt voor de lichtbron bij conventionele PDT het liefst gekozen voor rood licht met golflengten rond een secundaire piek-absorptie bij 632 nm. Deze golflengte geeft een aanzienlijk minder sterke excitatie van PPIX maar ook een belangrijk diepere indringing in de laesie. De Aktelite™ levert de aanbevolen blootstelling van 37 J/cm² (in combinatie met methylaminolevulaat-crème) in ongeveer negen minuten op een afstand van 8 cm van het te behandelen huidvlak.

Uit een studie naar daglicht-PDT blijkt dat het succespercentage hoog ligt (75 - 80% met een complete respons) en onafhankelijk is van de effectieve lichtdosis als deze hoger is dan 8 J/cm²; gemiddeld deden de patiënten 30 J/cm² op in vier uur⁶ (in de effectieve dosis is het zonnenspectrum gewogen met het absorptiespectrum van PPIX). In Nederland, met een breedtegraad van 52°, komt eigenlijk het hele jaar door de effectieve lichtdosering in vier uur uit boven de 8 J/cm², variërend van 11 J/cm² in december tot 48 J/cm² in juni. Daglicht-PDT zou derhalve het hele jaar door voldoende fotodynamisch effect moeten geven, onafhankelijk van de weercondities. De enige beperking in de wintermaanden betreft de buitentemperatuur

met een negatieve beïnvloeding van de therapietrouw van de patiënt, alsmede het bekende verminderde fotodynamisch effect bij lagere temperaturen.

DAGLICHT-PDT: EFFECTIVITEIT EN NEVEN-EFFECTEN



Er zijn drie prospectief gerandomiseerde studies voorhanden die onderzoek doen naar de effectiviteit van daglicht-PDT. Alle drie de studies werden uitgevoerd door dezelfde onderzoekers.

In de eerste studie van Wiegell et al.⁷ werden vijftien patiënten met conventionele PDT (37 J/cm², drie uur na applicatie MAL) vergeleken met vijftien patiënten met daglicht-PDT (twee uur daglicht een half uur na applicatie MAL). Alle patiënten hadden actinische keratosen in het aangezicht of op de scalp. De afname in het aantal laesies bedroeg na drie maanden 71% in de conventionele PDT-groep tegen 79% in de daglichtgroep. Belangrijke extra bevinding in deze studie was een evaluatie van de individuele pijnscore. Op de schaal van 0 tot 10, bedroeg deze 6,7 in de groep met conventionele PDT en 2,0 in de groep met daglicht-PDT.

In een tweede studie⁶ werd een *split area*-behandeling uitgevoerd: de ene helft van het gelaat werd behandeld met MAL 16%, de andere helft met MAL 8%. Bovendien werd op het hele gebied van tevoren een zonnebrandcrème aangebracht (SPF20). De reductie in actinische keratosen was na drie maanden circa 78% en vergelijkbaar in de 8% en 16% MAL-groep. In een derde studie op 120 patiënten met veld dysplasie werd een zonblootstelling van 1½ uur vergeleken met 2½ uur.⁸ De blootstelling vond plaats vanaf een half uur na aanbrengen van MAL. De afname in het aantal laesies bedroeg na drie maanden 75% zonder enig significant verschil tussen beide groepen.

In alle studies wordt de hoge effectiviteit waargenomen op stadium I en II actinische keratosen, dus niet op hyperkeratotische bowenoïde actinische keratosen.

DAGLICHT-PDT; VOORSTEL VOOR EEN BEHANDELINGSPROTOCOL VOOR UITGEBREIDE SUPERFICIËLE ACTINISCHE KERATOSEN

Naar aanleiding van de literatuur en onze eigen ervaringen stellen wij het volgende voor:

- Goede patiëntselectie: alleen patiënten include-

ren met de laaggradige stadium I en II actinische keratosen, met name diegenen met uitgebreide velden van dit type actinische keratosen.

- Curettage van de hyperkeratotische laesies dient altijd plaats te vinden voor het opbrengen van de sunblocker en de fotosensitizer. Dit dient voorzichtig te gebeuren om bloeden te voorkomen.
- Applicatie van een zonnebrandcrème over het hele huidoppervlak dat aan daglicht wordt blootgesteld, inclusief het te behandelen gebied. Geadviseerd wordt om een zonnebrandcrème te gebruiken met SPF20. Doel is om zonverbranding te voorkomen tijdens de behandelperiode. Maar ook om de patiënt die gewend is om zijn/haar zonbeschadigde huid uit de zon te houden, gerust te stellen.
- Na het intrekken van de sunblocker in de huid, grofweg na een kwartier, dient applicatie van de fotosensitizer in een glanzende laag (dus niet mesdik zoals bij conventionele PDT) aangebracht te worden. Na aanbrengen hoeft deze niet te worden afgedekt.
- Patiënten worden aansluitend geïnstrueerd om een half uur na applicatie naar buiten te gaan en zich bloot te stellen aan daglicht. Patiënten moet worden uitgelegd dat dit niet perse in het zonlicht hoeft te zijn; uitgelegd moet worden dat ze niet in de volle zon (verhoogd risico op verbranden) moeten gaan zitten maar dat buiten in het daglicht voldoende effect geeft. Indien de patiënt in huisomgeving de behandeling wil ondergaan, moet hij/zij direct in de auto/fiets naar huis; indien behandeling in ziekenhuisomgeving wordt ondergaan, dan moet patiënt na een half uur naar buiten.

Resultaten variëren niet met weertype: bewolking/zonnig. Sterker nog, de patiënt zal minder pijn ervaren als het bewolkt is zonder effectiviteit in te leveren.

- In het geval dat het onverwacht gaat regenen: een afdak zal het effect naar verwachting niet negatief beïnvloeden; het gaat immers niet om direct zonlicht maar om daglicht. Derhalve zal ook een niet al te diep balkon niet veel uitmaken qua lichtopbrengst, mits de patiënt vooraan op het balkon zit.
- Voor de wintermaanden adviseren wij om buiten te zijn op het moment van de hoogste zonnestand (12.00 tot 14.00 uur). Enerzijds voor maximale lichtopbrengst, anderzijds ook in verband met de temperatuur. Uit onderzoek blijkt overigens dat de huid redelijk goed in staat is om de temperatuur op niveau te houden, met name het aangezicht.⁹ Bovendien wordt ter bestrijding van de pijn bij PDT vaak ook koeling toegepast zonder vermelding van gewijzigde effectiviteit.
- Twee uur na blootstelling aan het daglicht moet patiënt naar binnen gaan en het restant aan MAL van de huid verwijderen. Aansluitend die dag binnen blijven, of het licht goed afschermen.

keratosen over grotere huidarealen, gebieden waar over het algemeen pijn de beperkende factor is bij conventionele intramurale PDT. Deze extramurale behandeling zal de druk op menskracht en outillage in de dermatologische polikliniek bij stijgende aantallen patiënten met actinische keratosen verlagen. De studies die gedaan zijn met daglicht-PDT zijn van voldoende gewicht om effectiviteit aan te tonen. Een beperking is nog dat de studies die over dit onderwerp gepubliceerd zijn momenteel van één groep onderzoekers afkomstig zijn. Aanvullende onderzoeken zijn in dat kader wenselijk; binnenkort start een internationale multicenter studie, onder andere ook in Nederland.

LITERATUUR

1. Beljaards RC, Pavel S. Photodynamische therapie met methylaminolevulinaat. Een leidraad voor uitvoering van de behandeling. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2004;14:299-305.
2. Haas ER de, Kruijt B, Sterenborg JH, Neumann HAM, Robinson DJ. Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 2006;126:2679-86.
3. Middelburg TA, Zaane F van, Bruijn HS de, et al. Fractionated illumination at low fluence rate photodynamic therapy in mice. *Photochem Photobiol* 2010;86:1140-6.
4. Frost GA, Halliday GM, Damian DL. Photodynamic therapy-induced immunosuppression in humans is prevented by reducing the rate of light delivery. *J Invest Dermatol* 2011;131:962-8.
5. Placquadro DJ, Chen DM, Farber HF, et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol* 2004;40:116-20.
6. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded, randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2009;160:1308-14.
7. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br Dermatol* 2008;158:740-6.
8. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, et al. A randomized multicentre study of directed daylight photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011;164:1083-90.
9. Bedford T. skin temperature in relation to the warmth of the environment. *J Hyg (Lond)*. 1935;35:307-17.

Concluderend lijkt PDT met daglicht als lichtbron een uitstekend alternatief voor de behandeling van patiënten met uitgebreide stadium I en II actinische

**SAMENVATTING**

De dermatoloog wordt steeds vaker geconfronteerd met uitgebreide actinische keratosen. De behandeling met fotodynamische therapie voor deze indicatie wordt beperkt door de pijnperceptie van de patiënt. Door gebruik te maken van daglicht als lichtbron wordt ten eerste het confort van de patiënt verbeterd, zowel qua pijnbeleving als qua tijdsinvestering. Bovendien zal de druk op de dermatologische praktijk hierdoor afnemen.

TREFWOORDEN

actinische keratosen – daglicht – fotodynamische therapie

SUMMARY

The dermatologist is increasingly being confronted by patients with actinic keratoses involving on large skin areas. Treatment with photodynamic therapy for these extensive areas is limited by the pain during the illumination phase. By utilizing daylight instead of an artificial light source, compliance will be enhanced, as the patient experiences less pain and it costs less time. Moreover waiting lists at the dermatology clinic will be reduced.

KEYWORDS

actinic keratoses – daylight – photodynamic therapy

Effectiviteit van stompe curettage in combinatie met elektrocoagulatie bij klinisch nodulaire basaalcelcarcinomen

S.F.K. Lubeek¹, W.P. Arnold²

¹ Coassistent, UMC St Radboud, Nijmegen

² Dermatoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Correspondentieadres:

S.F.K. Lubeek

E-mail: satish.lubeek@gmail.com

Het basaalcelcarcinoom (BCC) van de huid is wereldwijd de meest voorkomende maligniteit bij de mens en de incidentie van het BCC neemt gestaag toe. Een recente studie heeft laten zien dat één op de vijf à zes Nederlanders gedurende zijn/haar leven een BCC ontwikkelt.¹

Daarnaast lijkt de totale hoeveelheid BCC's onderschat te worden, doordat data over niet-histologisch gediagnosticeerde BCC's in de dagelijks praktijk ontbreken.² De meest gebruikte classificatie onderscheidt drie subtypen BCC's, ingedeeld naar groeiwijze: het nodulaire basaalcelcarcinoom (nBCC), het superficiële basaalcelcarcinoom en het infiltratieve basaalcelcarcinoom. Het meest voorkomende type is het nBCC, dat ongeveer 79% van alle BCC's uitmaakt.³

Hoewel metastasering zeer zeldzaam is en het BCC een langzaam groeiende tumor is, veroorzaakt deze

toch een hoge morbiditeit door infiltratie en destructie van aangrenzend weefsel.⁴

Daarom wordt diagnostiek en behandeling in een vroeg stadium nagestreefd.

Momenteel zijn er verschillende therapeutische opties beschikbaar voor het BCC. Histologische radicaliteit na therapie wordt beschouwd als de belangrijkste factor om recidieven te voorkomen. Verschillende andere factoren als lokalisatie, groeitype, leeftijd van de patiënt, comorbiditeit en cosmetiek dienen ook meegenomen te worden in de therapiekeuze.^{5,6}

Een relatief gemakkelijke en praktische behandeloptie voor een nBCC is curettage van het tumorweefsel met een curette na lokale anesthesie. Curettage dient gecontinueerd te worden tot het bereiken van een normaal imponerende dermale basis. Aanvullend vindt elektrocoagulatie plaats om eventueel resterende tumorcellen te vernietigen en hemostase te bevorderen. Momenteel is er nog geen wereldwijd gestandaardiseerde methode voor curettage en elektrocoagulatie (C&EC). Toegepaste variaties in behandeltechniek omvatten onder andere een verschillend aantal behandelcycli, verschillende types curettes en een wisselende intensiteit van

elektrocoagulatie.⁷⁻⁹ Normaliter worden twee tot drie behandelcycli aanbevolen om de kans op complete tumordestructie te maximaliseren.⁸ Een eerdere studie heeft aangetoond dat er geen significante verschillen in effectiviteit en recidiefkans zijn tussen disposable curettes en volkmanncurettes bij de behandeling van BCC.⁹

De huidige richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie beschrijft dat de recidiefkans na C&EC hoger is voor zowel een primair als een recidief BCC in vergelijking met andere behandelopties.⁶

Vergeleken met chirurgische excisie als huidige gouden standaard is de recidiefkans van BCC na C&EC significant hoger, waarbij verschillende studies vijfjaarsrecidiefkansen na C&EC vermelden van 3,3 - 19%.¹⁰⁻¹²

C&EC wordt daarom alleen aanbevolen als geschikte therapiekeuze bij een laagrisico-BCC: een primair en klein BCC (≤ 5 mm) zonder klinische verdenking op infiltratieve groeiwijze en alleen in laagrisicogebieden (buiten de H-zone), waarbij een gedegen follow-up mogelijk is.⁶ Uit eerder onderzoek is gebleken dat de meeste recidieven van het BCC in de H-zone ontstaan. Om een vijfjaarsgenezingspercentage van 95% te bereiken in dit gebied zouden derhave alleen BCC's < 6 mm in diameter middels C&EC behandeld moeten worden.¹²

Echter, gezien de eerder genoemde toenemende incidentie van het BCC zal het moeilijk zijn dit beleid in de nabije toekomst te continueren, onder andere gezien het dreigend tekort aan beschikbare tijd, mankracht en financiële middelen in de dagelijkse dermatologische praktijk. Deze retrospectieve cohort pilotstudie is uitgevoerd om de effectiviteit en recidiefkans te evalueren van C&EC bij primaire, klinisch nodulaire BCC's. Een vervolgstudie met een grotere studiepopulatie en een langere follow-up-periode wordt in aansluiting op deze studie gepland.

MATERIAAL EN METHODE

Studiepopulatie

Deze studie werd uitgevoerd binnen de polikliniek Dermatologie van ziekenhuis de Gelderse Vallei te Ede. De gegevens van volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een histologisch bewezen BCC, behandeld middels C&EC tussen 01-01-2009 en 31-03-2011, werden retrospectief verzameld. Dit geschiedde door de ICD-10-diagnosecode voor het BCC (C44.90) te combineren met de verrichtingcode 39067 (electrocoagulatie maligne aandoeningen).

Studieopzet en wijze van behandeling

In deze retrospectieve cohort pilotstudie is gekeken naar de effectiviteit en recidiefkans van nBCC na behandeling middels C&EC. Laesies met het klinische beeld van een nBCC werden behandeld met een stompe volkmanncurette in multiple richtingen (rondom 'loswrikken') na lokale fieldblockanesthesie door middel van xylocaïne/adrenaline. Hierbij werd de curettage gecontinueerd tot een normaal

imponerende dermale basis met puntbloedingen werd bereikt. Aanvullend vond elektrocoagulatie (20 watt) plaats om eventueel resterende tumorcellen te vernietigen en hemostase te bevorderen. Vervolgens werd het gecuretteerde materiaal opgestuurd voor aanvullende histopathologische beoordeling door de dermatopatholoog. Ongeveer twee weken na de initiële behandeling werd er een tweede polikliniek-bezoek gepland om de behandelde huid te onderzoeken en de resultaten van het histopathologisch onderzoek met de patiënt te bespreken. Aanvullend hierop werden ten minste twee follow-upafspraken gemaakt op de polikliniek, respectievelijk na drie en twaalf maanden.

In het geval dat er een partiële infiltratieve groeiwijze werd gevonden door de dermatopatholoog werd er alsnog aanvullend behandeld middels chirurgische excisie.

Dataverzameling en uitkomstmaten

Gegevens werden retrospectief verzameld door middel van de lokale patiëntendatabase. Van alle patiënten werden persoonsgegevens als leeftijd en geslacht verzameld, maar ook de tumorkarakteristieken als lokalisatie en grootte. Daarnaast werden de datum van behandeling, histopathologische resultaten en bevindingen tijdens follow-up beschreven.

De primaire uitkomstmaat van deze studie was het aantal recidieven na een follow-upperiode in het eerste jaar na initiële behandeling. Daarnaast bekeken we bij welk gedeelte van de nBCC's een (partiële) infiltratieve groeicomponent werd gevonden.

Statistische analyse

Categorische parameters zijn beschreven als aantal en percentages, terwijl numerieke data werden beschreven door middel van een gemiddelde, een standaarddeviatie (SD) en een range. De statistische analyse werd uitgevoerd met behulp van het computerprogramma *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versie 18.0 (IBM, Armonk, NY).

RESULTATEN

Populatiekarakteristieken

Onze studiepopulatie bestond uit 33 patiënten met een totale hoeveelheid van 33 nBCC's ($n=33$), die behandeld werden door middel van C&EC tussen 01-01-2009 en 31-03-2011. Van alle patiënten was 36% van het mannelijke geslacht ($n=12$). De gemiddelde leeftijd van de gehele populatie bedroeg 71 jaar met een standaarddeviatie (SD) van 12 (range 44-93) (zie tabel 1).

Tumorkarakteristieken

Van alle tumoren was 81% ($n=27$) in de H-zone gelokaliseerd. De gemiddelde maximale diameter bedroeg 7 mm met een SD van 4,33 mm (range 2-25 mm). Binnen de H-zone werden er 13 tumoren gevonden met een maximale diameter > 5 mm (48%). Meer specifiek, van alle tumoren in de H-zone was de gemiddelde maximale diameter 6 mm met een SD van 2,42 mm (range 3-10 mm).

Tabel 1. Studiepoulatiekarakteristieken.*

Patiënten	n=33
Leeftijd (jaren)	71 ± 12 (range 44-93)
Man	n=12 (36%)

* uitgedrukt in gemiddelde/SD/range of aantal/percentage.

Tabel 2. Tumorkarakteristieken.*

nBCC	n=33
Grootte ¹ (mm)	
Totaal	7 ± 4.33 (range 2-25)
H-zone	6 ± 2.42 (range 3-10)
H-zone >5 mm	13 (48%)
Infiltratieve groei	1 (3%)
Lokalisatie: H-zone	27 (81%)
Waarvan:	
Neus	11 (41%)
Voorhoofd	6 (18%)
Perioculair	4 (12%)
Bovenlip	3 (9%)
Overig	3 (9%)

* uitgedrukt in gemiddelde/SD/range of aantal/percentage; ¹maximale diameter.

Alle tumoren werden histopathologisch gediagnosticeerd als nBCC. Slechts in één tumor (n=1, 3%) werd een partieel infiltratief groeipatroon gevonden. In dit geval werd overgegaan tot aanvullende behandeling door middel van Mohs micrografische chirurgie (zie tabel 2).

Follow-up en recidieven

Na de initiële behandeling door middel van C&EC en het uitslagbezoek na twee weken werd de eerste follow-upafpraak op de polikliniek gepland na drie maanden. Follow-uponderzoek werd ten minste eenmaal uitgevoerd in 79% (n=26) van alle patiënten. De overige 21% (n=7) van de patiënten is niet verschenen voor follow-upcontrole om uiteenlopende redenen. De gemiddelde totale follow-up tijd was 10,7 maanden met een SD van 6,9 maanden (range 1.8-28.5). Bij 58% (n=15) van alle patiënten bedroeg de follow-up tijd ten minste twaalf maanden. Van alle patiënten die voor follow-up zijn verschenen betrof het aantal follow-upbezoeken één (n=11, 42%), twee (n=10, 38%) of drie (n=5, 19%) keer. Er zijn geen recidieven gevonden binnen deze populatie gedurende de totale follow-up periode (zie tabel 3).

DISCUSSIE

Het doel van deze pilotstudie was om de effectiviteit van C&EC bij klinisch nBCC's te bepalen. Uit de resultaten van deze studie blijkt dat C&EC gezien kan worden als een redelijke therapiekeuze bij klinische nBCC's, zelfs wanneer het een hoogrisico-

Tabel 3. Follow-up (FU) en recidiefkans.*

Recidieven	0 (0%)
Patiënten in FU	26 (79%)
FU-periode (maanden)	10.7 ± 6.9 (range 1.8-28.5)
≥12 maanden FU	15 (58%)
Aantal FU-bezoeken	1x: 11 (42%), 2x: 10 (38%), 3x: 5 (19%)

* uitgedrukt in gemiddelde/SD/range of aantal/percentage.

tumor betreft gezien lokalisatie (in H-zone gelaat en/of grootte (> 5 mm)). Echter, twee derde deel van alle recidieven na behandeling van een primair nBCC ontstaat later dan in het eerste jaar na behandeling en 18% van alle recidieven ontstaat zelfs pas vijf tot tien jaar na de initiële behandeling.¹¹ Daarom is het belangrijk een vervolgstudie te doen met een grotere onderzoekspopulatie en met name ook met een langere follow-upperiode. Zoals eerder beschreven zal het in de nabije toekomst, gezien de gestage toename van het aantal BCC's in Nederland¹², moeilijk zijn om de aanbevelingen van de huidige richtlijnen op te volgen.⁶ Toekomstig onderzoek zou zich daarom ook meer moeten richten op de effectiviteit van C&EC bij nBCC's op het gebied van kosten en tijd, maar ook op standaardisatie van C&EC-technieken en cosmetische resultaten bij het overwegen van C&EC als behandeloptie voor het nBCC. Het is uiteraard van belang om de mening van de patiënt mee te nemen in de overweging wel of niet voor een bepaalde behandeloptie te kiezen. Onze ervaring, hoewel niet meegenomen in deze studie, is dat patiënten de snelle interventie (meestal reeds bij het eerste bezoek diagnostiek én kortdurende behandeling) en het cosmetisch resultaat bij C&EC (litteken in veel gevallen na een jaar vrijwel onvindbaar) erg kunnen waarderen, vooral als patiënten dit vergelijken met eerder ondergane (vaak als traumatisch ervaren) ellipsexcisies of schuifplastieken. Daarnaast zouden nieuwere therapieopties zoals imiquimod 5% crème een waardevolle aanvullende therapiekeuze na C&EC kunnen zijn. Eerder onderzoek heeft reeds aangetoond dat er een daling is van de recidiefkans na aanvullende therapie met imiquimod 5% crème gedurende een aantal weken volgend op C&EC.¹³⁻¹⁵

Beperkingen

Hoewel de resultaten van deze studie veelbelovend zijn, willen wij ook een aantal beperkingen benadrukken. Ten eerste is deze studie ontworpen als pilotstudie met een relatief kleine patiëntenpopulatie. Daarnaast was de gemiddelde follow-up periode binnen deze studie relatief kort, met name gezien de eerder genoemde recidiefkans op de langere termijn van (n)BCC.

CONCLUSIE

C&EC lijkt als therapiekeuze bij klinische nBCC's het overwegen waard, zelfs wanneer het een hoog-

risicotumor betreft gezien lokalisatie en/of grootte. In deze studie werden geen recidieven gevonden na een gemiddelde totale follow-upperiode van elf maanden. Nader onderzoek is gewenst en zal op kort termijn worden opgestart.

OPROEP

Als u overeenkomstige data kunt aanleveren om uiteindelijk de publicatie van een multicenter study van minimaal honderd patiënten in een internationaal tijdschrift mogelijk te maken, houden de auteurs zich van harte aanbevolen. Voor aanmeldingen en/of nadere informatie: satish.lubeek@gmail.com

LITERATUUR

1. Flohil SC, Vries E de, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91:24-30.
2. Flohil SC, Tiel S van, Koljenović S, Jaanen-van der Sanden G, Overbeek LIH, Vries E de, et al. Frequency of non-histologically diagnosed basal cell carcinomas in daily Dutch practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04407.x [Epub ahead of print].
3. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002;147:41-7.
4. Lo JS, Snow SN, Reitzner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-19.
5. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol*. 2006;47:1-12.
6. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Behandeling van het Basaalcelcarcinoom. Utrecht:NVDV, 2007. Ref Type: Guideline. URL: <http://www.huidarts.info/documents/?cid=1>.
7. Edens BL, Bartlow GA, Haghighi P, Astarita RW, Davidson TM. Effectiveness of curettage and elektrodesiccation in the removal of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:383-8.
8. Salasche SJ. Status of curettage and desiccation in the treatment of primary basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 198;10:285-7.
9. Julian C, Bowers PW, Pritchard C. A comparative study of the effects of disposable and Volkmann spoon curettes in the treatment of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2009;161:1407-9.
10. Kopf AW, Bart RS, Schrager D, Lazar M, Popkin GL. Curettage-elektrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1977;113:439-43.
11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:315-28.
12. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-elektrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:720-6.
13. Rigel DS, Torres AM, Ely H. Imiquimod 5% cream following curettage without elektrodesiccation for basal cell carcinoma: preliminary report. *J Drugs Dermatol* 2008;7:15-6.
14. Wu JK, Oh C, Strutton G, Siller G. An open-label, pilot study examining the efficacy of curettage followed by imiquimod 5% cream for the treatment of primary nodular basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006;47:46-8.
15. Spencer JM. Pilot study of imiquimod 5% cream as adjunctive therapy to curettage and elektrodesiccation for nodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2006;32:63-9.

SAMENVATTING

Doelstelling: het bepalen van de effectiviteit van stompe curettage in combinatie met elektrocoagulatie (C&EC) bij primaire, klinisch nodulaire basaalcelcarcinomen (nBCC) met pas nadien aanvullende chirurgische excisie indien er bij histologisch onderzoek een infiltratieve groeiwijze wordt gevonden.

Methode: retrospectieve cohort pilotstudy waarbij data zijn verzameld van patiënten met een histologisch bevestigd nBCC, die behandeld zijn met C&EC tussen 01-01-2009 en 31-03-2011 in ziekenhuis de Gelderse Vallei te Ede. Zowel de basale tumorkarakteristieken als de bevindingen bij follow-up zijn verzameld. De primaire uitkomstmaat was het aantal recidieven.

Resultaten: data van 33 patiënten werden geanalyseerd. 81% (n=27) van alle tumoren bevond zich in de H-zone van het gelaat en de gemiddelde maximale diameter betrof 7 mm (SD 4.33). In slechts één tumor werd een gedeeltelijk infiltratief groeipatroon gevonden en vond alsnog aanvullende chirurgische excisie plaats. Gedurende een gemiddelde follow-upperiode van 10,7 maanden (SD 6.9) werden er geen recidieven gevonden.

Conclusie: C&EC lijkt als therapiekeuze het overwegen waard te zijn bij klinisch nBCC's, zelfs wanneer het een hoogrisicotumor betreft, gezien lokalisatie en/of grootte. In deze studie zijn geen recidieven gevonden na een gemiddelde totale follow-upperiode van bijna elf maanden.

TREFWOORDEN

nodulair basaalcelcarcinoom – curettage – elektrocoagulatie

SUMMARY

Purpose: to evaluate the effectiveness of blunt curettage combined with electrodesiccation (C&ED) for primary, clinical nodular basal cell carcinoma (nBCC) with additional surgical excision if histological examination shows infiltrative growth.

Methods: retrospective cohort pilot study in which data was collected of patients with histologically confirmed nBCC, which were treated by C&ED between 01-01-2009 and 31-03-2011 in a medium-sized hospital in the Netherlands. Both basic tumor characteristics and follow-up results were collected. The primary endpoint of this study was the number of recurrences after therapy.

Results: data of 33 patients with histologically-proven nBCC treated by C&ED were obtained. 81% (n=27) of all tumors was located within the H-zone of the face and the mean maximal diameter was 7 mm (SD 4.33). In one tumor a partial infiltrative growth pattern was found and additional surgical excision was performed. After a mean total follow-up time of 10.7 months (SD 6.9) no recurrences were found.

Conclusions: C&ED seems to be a reasonable choice of treatment in clinically appearing nBCCs, even in case of a tumor rated as high-risk due to localization and/or size. In this study no recurrences were found after a mean total follow-up time of approximately 11 months.

KEYWORDS

nodular basal cell carcinoma – curettage – electrodesiccation

Opbrengst van een drempelloze 'check-je-vlekje'dag

E. Jongeneel¹, C.J.W. van Ginkel²

¹ Coassistent, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum, Groningen, destijds Deventer Ziekenhuis, Deventer

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

Correspondentieadres:

E. Jongeneel

Parkweg 115a

9725 EG Groningen

E-mail: e.jongeneel@student.rug.nl

Het aantal nieuwe gevallen van huidkanker in Nederland blijft toenemen.¹⁻⁴ Men spreekt wel van

een sluipende epidemie van huidkanker. Momenteel is de incidentie van de drie meest voorkomende vormen van huidkanker in Nederland, met tussen haakjes de mortaliteit vermeld, grosso modo: 30.000 (nihil) voor basaalcelcarcinoom, 4.000 (50 † per jaar) voor plaveiselcelcarcinoom en 3.000 (500 † per jaar) voor melanoom. Ruim één op de zes Nederlanders zal gedurende zijn leven huidkanker krijgen.⁵⁻⁶ Voor de meest levensbedreigende vorm, namelijk het melanoom, verslechtert de prognose van de patiënt beduidend naarmate er meer *patient delay* is en daarmee de breslowdikte toeneemt.⁷⁻⁸ Vroegdiagnostiek is derhalve van cruciaal belang voor de overlevingskansen.⁹ Alhoewel de overige maligniteiten van de huid, met name het

basaalcel- en het plaveiselcelcarcinoom, een lage sterfte hebben, kennen ze een hoge functionele en cosmetische morbiditeit wegens veelal lokalisatie in het gelaat en chirurgische behandeling.^{6,10} Vroege detectie en behandeling van huidkanker is daardoor van evident belang met het oog op zowel reductie van morbiditeit als van mortaliteit.

Tegen deze achtergrond is in het kader van een Open Dag van het gehele Deventer Ziekenhuis in het voorjaar 2010 door de poli dermatologie gekozen voor het thema huidkanker. Het driedelig doel was:

1. Educatie en stimuleren van *public awareness*.
2. Vroegtijdige detectie en vermindering *patient delay*.
3. Oriënterend onderzoek te doen naar de opbrengst van een drempelloos opgezette open 'check-je-vlekje'dag.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de resultaten.

METHODE

Op 20 maart 2010 werd in het kader van de 'Open Dag Zorg' op de polikliniek Dermatologie van het Deventer Ziekenhuis voorlichting gegeven over huidkanker en vervolgens de mogelijkheid geboden tot screening van verdachte plekjes. De bevolking van Deventer en omgeving werd uitvoerig op de 'Open Dag Zorg' geattendeerd via de lokale media. De huisartsen in onze regio werden niet bij dit initiatief betrokken. De tijdsspanne tussen vorming van het idee en de realisatie ervan was bijzonder kort (ongeveer twee weken). Om reden van de tijd konden wij ons geen uitvoerig overleg met de eerste lijn permitteren.

Van 10.00 tot 16.00 uur werd elk half uur een presentatie gegeven van ongeveer vijftien minuten over de soorten huidkanker, de klinische kenmerken en de herkenning ervan, de behandelingsmogelijkheden en de preventie. Aansluitend kon het publiek anoniem, zonder afspraak en kosteloos een verdachte huidafwijking laten beoordelen door een van de dermatologen. Van de onderzochte deelnemers werden het geslacht, de leeftijd en de gegevens betreffende het soort plekje geregistreerd. Indien het plekje als benigne werd beoordeeld, dan werd de deelnemer gerustgesteld en werd er in principe geen vervolgspraak gemaakt. Indien het plekje suspect (maligne, premaligne) werd bevonden, werd vrijwillig een afspraak gemaakt op het reguliere spreekuur voor verder onderzoek en behandeling. De huisarts werd bericht na de vervolgspraak.

RESULTATEN

In totaal werden 245 mensen gedurende de Open Dag onderzocht. De leeftijd van de betrokkenen varieerde van 10 tot 89 jaar met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar (SD = 16,8). De opkomst van vrouwen (70%) was aanmerkelijk hoger in vergelijking tot mannen (30%). De redenen van de betrokkenen om

Tabel 1. Resultaat van de redenen van komst en van de klinisch geconstateerde benigne huidafwijkingen.

Gegevens	Uitkomst
<i>Redenen van komst</i>	<i>Aantal redenen (%)</i>
Onbekend	81 (24%)
Jeuk/ pijn	64 (19%)
Korstje/schilfering	55 (17%)
Kleurverandering	52 (16%)
Groei	47 (14%)
Familie huidkanker	13 (4%)
Bloeden	11 (3%)
VG ^a huidkanker of AK ^b	4 (1%)
Overig	5 (2%)
<i>Klinisch benigne afwijking</i>	<i>Aantal afwijkingen (%)</i>
Verruca seborrhoica	58 (30%)
Naevus naevocellularis	37 (19%)
Lentigo solaris	18 (9%)
Dermatofibroom	16 (8%)
Eczeem	10 (5%)
Hemangioma senilis	6 (3%)
Fibroma pendulans	6 (3%)
Overig	40 (21%)
Missing	2

^a VG: voorgeschiedenis.

^b AK: actinische keratose.

een verdachte huidafwijking te laten zien, staan vermeld in tabel 1, evenals het aantal klinisch geconstateerde benigne huidafwijkingen. Uiteindelijk kregen 73 van de 245 deelnemers (30%) een vervolgspraak wegens veelal een vermoedelijke (pre)maligniteit. De overige 172 deelnemers (70%) werden gerustgesteld en kregen geen vervolgspraak, omdat er klinisch sprake was van een benigne huidafwijking of een zeer lichte vorm van actinische keratose (n=22), die op dat moment geen behandeling nodig had.

Van de 73 vervolgspraken werden er 70 daadwerkelijk op onze poli nagekomen, een respons van 96% (opvallend hoog!). Tijdens de vervolgspraak werd veelal histologisch onderzoek ingezet ter bevestiging of uitsluiting van een (pre)maligniteit, echter in het geval van vermoedelijke actinische keratose werd meestal afgezien van biotypering. Tabel 2 geeft een overzicht van het aantal vermoedelijke (pre)maligniteiten (resultaat screening Open Dag) en de corresponderende histologische bevindingen. In totaal wees het histologisch onderzoek het volgende uit: 12 actinische keratosen, 2 dysplastische naevi naevocellulaires, 10 basaalcelcarcinomen en 1 melanoom met een breslowdikte van 0,9 mm. Histologische subtypering van de basaalcelcarcinomen gaf het volgende resultaat: 50% superficiael, 30% nodulair, 10% cicatriciële/ morfeatype en 10% mengvorm van nodulair en superficiael.

Van de (pre)maligniteiten werd 46% van de behandelde actinische keratosen behandeld middels cryotherapie, 38% door middel van fotodynamische therapie (PDT), 8% met Efudix crème en de resterende 8% door middel van excisie, dit laatste in verband

Tabel 2. Vermoedelijke (pre)maligniteiten en de corresponderende histologische bevindingen.

Klinische (pre)maligniteit	Aantal klinische (pre)maligniteiten	Aantal verrichte histologische onderzoeken	Histologische bevindingen
Actinische keratose	50	10	9 Actinische keratosen 1 Basaalcelcarcinoom
Onrustige naevus naevocellularis	3	3	3 Benigne huidafwijkingen
Basaalcelcarcinoom	23	22 ^a	9 Basaalcelcarcinomen 2 Actinische keratosen 11 Benigne huidafwijkingen
Plaveiselcelcarcinoom	1	1	1 Benigne huidafwijking
Melanoom	3	2 ^b	1 Melanoom 1 Dysplastische naevus naevocellularis
Overig nno ^c	3	3	1 Actinische keratose 1 Dysplastische naevus naevocellularis 1 Benigne huidafwijking

^a Bij één deelnemer kon uiteindelijk geen histologisch onderzoek achterhaald worden, omdat bij deze deelnemer de persoonsgegevens ontbraken.

^b Bij één deelnemer werd besloten vooralsnog geen histologisch onderzoek te verrichten, omdat bij de vervolgspraak alleen gedacht werd aan een naevus naevocellularis.

^c Nno: niet nader omschreven.

met initiële verdenking van een basaalcelcarcinoom. De dysplastische naevi naevocellulairs werden geëxcideerd. De basaalcelcarcinomen werden eveneens geëxcideerd, behalve één behandeling door middel van curettage (10%). Diagnostische excisie en therapeutische re-excisie met een marge van 1 cm vond plaats voor de behandeling van het melanoom.

CONCLUSIE

In totaal werd bij 11 van de 245 deelnemers van de Open Dag histologisch een oncologische diagnose gesteld: bij 10 personen een basaalcelcarcinoom en bij 1 persoon een melanoom. Dit komt neer op een opbrengst van 4,5% of anders geformuleerd: 1 op de 22 bezoekers die zich heeft laten nakijken had een vorm van huidkanker. Omgerekend naar het aantal werkuren van de dermatologen op de Open Dag, komt het neer op een opbrengst van 1,2 huidmaligniteiten per uur per dermatoloog. Naast deze oncologische diagnoses werd een noemenswaardig aantal mogelijke voorlopers van huidkanker gevonden: 52 gevallen van actinische keratose (hiervan 12 histologisch bevestigd) en 2 histologisch gestelde gevallen van dysplastische naevus naevocellularis. Zeer waarschijnlijk was er bij deze 65 personen (11 maligniteiten, 54 premaligniteiten) sprake geweest van een langere *patient delay*, als ze niet op de Open Dag waren gekomen met alle consequenties van dien.

Ofschoon ons geen enkele negatieve reactie vanuit de eerste lijn over dit initiatief heeft bereikt, verdient het achterwege laten van het vooraf informeren van de eerste lijn betreffende dit initiatief niet bepaald de schoonheidsprijs. Bij eventuele herhaling van dit

initiatief zal de eerste lijn zeer zeker tevoren uitvoerig geïnformeerd worden.

Al met al laat deze Open Dag zien hoe belangrijk het is om verdachte plekken professioneel te laten checken. Een 'check-je-vlekje'-dag, waarbij mensen anoniem en zonder kosten drempelloos verdachte plekken kunnen laten screenen, draagt bij aan tijdige opsporing en behandeling van huidkanker. Daarnaast zal de gecombineerde opzet van voorlichting en screening op verzoek bijdragen aan de *self-awareness* voor huidkanker bij de algemene bevolking.

DANKBETUIGING

De collegae dr. J. Boer, dr. R.H. Houwing en dr. M.R. van de Scheur, allen dermatoloog in het Deventer Ziekenhuis, hebben in hoge mate bijgedragen aan de inhoud van deze studie door hun enthousiaste klinische inzet op deze Open Dag.

LITERATUUR

1. Vries E de, Poll-Franse LV van de, Louwman WJ, Gruijll FR de, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005;152:481-8.
2. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009;27:3-9.
3. Vries E de, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003;107:119-26.

4. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int J Cancer* 2007;121:2105-8.
5. Flohil SC, Vries E de, Neumann M, Coebergh JW, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91:24-30.
6. Vries E de, Nijsten T, Louwman WJ, Coebergh JW. Huidkankerepidemie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A768.
7. Betti R, Vergani R, Tolomio E, Santambrogio R, Crosti C. Factors of delay in the diagnosis of melanoma. *EJD* 2003;13:183-8.
8. Temoshok L, Diclemente RJ, Sweet DM, Blois MS, Sagebiel RW. Factors related to patient delay in seeking medical attention for cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1984;54:3048-53.
9. Vereniging van Integrale Kankercentra. Richtlijn Melanoom van de huid 2005. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2005.
10. Lo JS, Snow SN, Reitzner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-9.

SAMENVATTING

In dit artikel worden de resultaten weergegeven van de Open Dag op de polikliniek dermatologie van het Deventer Ziekenhuis, met als centraal thema huidkanker. Tijdens deze dag werd voorlichting gegeven over huidkanker en aansluitend werd de mogelijkheid geboden tot screening van verdachte plekje. In totaal werden 245 personen onderzocht. Bij 11 van de 245 deelnemers werd histologisch een oncologische diagnose gesteld: 10 basaalcelcarcinomen en 1 melanoom. Dit komt neer op een opbrengst van 4,5%. Tevens werden 52 gevallen van actinische keratose (hiervan 12 histologisch bevestigd) en 2 histologisch gestelde gevallen van dysplastische naevus naevocellularis gevonden.

Deze Open Dag laat zien hoe belangrijk het is om verdachte plekjes professioneel te laten checken. Een 'check-je-vlekje'-dag, waarbij mensen anoniem en zonder kosten drempelloos verdachte plekjes kunnen laten screenen, draagt bij aan tijdige opsporing en behandeling van huidkanker. Daarnaast zal de gecombineerde opzet van voorlichting en screening op verzoek bijdragen aan de self-awareness voor huidkanker.

TREFWOORDEN

huidkanker – open dag – opbrengst – check-je-vlekje – verdacht plekje

SUMMARY

This article gives us the results of an open house project focusing on skin cancer. It was conducted at the dermatology department Deventer hospital. The public was informed about the clinical picture, the types and the treatment of skin cancer. All participants were given the opportunity to be examined by a dermatologist for suspected lesions. A total of 245 people were examined. In 11 of the 245 participants a skin cancer was diagnosed and confirmed histologically (10 basal cell carcinoma and 1 melanoma). This represents a yield of 4.5%. Furthermore 52 cases of actinic keratosis (in 12 of them histologically diagnosed) and 2 cases of histologically diagnosed dysplastic nevi were found.

This open house shows how important it is to check suspicious spots professionally. A 'check your spot' day, where suspected lesions can be screened anonymously and free of any barrier (including costs), contributes to early detection and treatment of skin cancer. In addition, the combination of information and screening on request will contribute to the self-awareness for skin cancer in the general population.

KEYWORDS

skin cancer – open house – yield – check your spot – suspected spot

Verslag SPA dermato-oncologiecongres

E.G. van Laar

Wetenschapsjournalist, DCHC, Haarlem

Correspondentieadres:

Emma G. van Laar, MSc

DCHG

Hendrik Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl

Op 22, 23 en 24 april 2012 vond in de Ardennen de tweede editie van het Spa dermato-oncologiecongres plaats. Door de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC was een interactief en breed programma opgesteld. Dit verslag geeft een korte impressie van de voordrachten en workshops, die gedurende dag twee en drie op het programma stonden.

Het percentage patiënten met een dermato-oncologisch probleem dat een bezoek brengt aan de dermatoloog is nog steeds stijgende. Ondanks toegenomen voorlichting en efficiëntere zorgorganisatie blijft het een lastig vraagstuk. Oplossingen hiervoor zullen moeten komen van nieuwe zorgconcepten, beter inzicht in de pathofysiologie en betere behandelstrategieën van huidkanker. Via dit congres wil de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC een structurele bijdrage leveren en dermatologen nascholen op dit gebied.

In het Radisson Blu Palace Hotel in het centrum van de waterstad Spa werd het programma zondag 22 april geopend met een welkomstwoord van professor Martino Neumann (dermatologie, Erasmus MC). Hierop volgden voordrachten van professor Manfred Kayser (forensische moleculaire biologie, Erasmus MC) over evolutie en migratie van pigment en dermatoloog dr. Bing Thio (Erasmus MC) over signaaltransductie bij huidkanker.

DIAGNOSTIEK

Op maandagmorgen werd de dag gestart met een sessie over diagnostiek. De aanwezigen, ongeveer vijftig deelnemers, hoorden professor Arjen Nikkels (dermatoloog, Universitair Ziekenhuis Luik) spreken over de differentiële diagnose en klinische implicaties van actinische keratose (AK). "Dit voorstadium van huidkanker is gerelateerd aan blootstelling aan de zon, maar er spelen meer factoren mee", vertelde



Figuur 1. De groep deelnemende artsen bij het circuit van Spa-Forcorchamps.

Nikkels. "Bijvoorbeeld oncogene, virale en chemische cofactoren." AK kan zich presenteren als een aantal geïsoleerde, hyperkeratotische laesies, maar ook *field cancerization* of een mix van beide kan zich voordoen. Bij *field cancerization* is het van belang niet alleen de individuele laesies, maar de hele zone te behandelen. Hyperkeratotische AK is lastig te onderscheiden van hyperkeratotische in-situ plaveiselcelcarcinoom (PCC) of invasieve PCC, lichenoid keratose, hyperkeratotische seborrhoïsche keratose en (niet-) virale keratoma. Nikkels stelt voor om eerst voor een veldtherapie te kiezen, in plaats van met een biopsie onderscheid te maken. "Als bovengenoemde varianten met een veldtherapie worden behandeld dan zal dat succesvol zijn bij alle vormen behalve bij beide PCC's en lichenoid keratose. Hiervoor zal een destructieve therapie nodig zijn."

Dr. Nicole Kelleners-Smeets (dermatoloog, MUMC) vertelde wat de meerwaarde van een dermatoloog in het hoofd-halsteam is. "Een dermatoloog weet als geen ander huidmaligniteiten te herkennen", zei Kelleners-Smeets. "Daarnaast kunnen we dermatoscopie toepassen en aangeven dat er meerdere behandelmethoden naast chirurgie zijn. Een hoofd-halschirurg kijkt niet verder dan de hals, terwijl de overige huid toch een link naar de diagnose kan bevatten." De toegevoegde waarde van dermatologen in het multidisciplinaire team is ook in cijfers uit te drukken. Kelleners-Smeets: "In 18% van de gevallen vonden wij nog een tweede maligniteit."

Dr. Katrien Vossaert (Universitair Ziekenhuis Gent) vervolgde de ochtend met een presentatie over dermatoscopie. Ze legde uit hoe met niet-gepolariseerd licht oppervlakkige structuren goed te zien zijn terwijl gepolariseerd licht geschikt is om diepere structuren



Figuur 2. Organiserend comité, van links naar rechts: dr. Bing Thio, Pauline Smit, Robert van der Leest, professor Tamar Nijsten, Barbera van Tienhoven, professor Martino Neumann (allen Erasmus MC).

en bloedvaatjes te bekijken. Daarnaast vertelde ze hoe beide methoden technisch verschillen. “Beide dermatoscopen leveren gelijkwaardige beelden op, maar ook enkele verschillen waardoor ze complementair zijn”, aldus Vossaert. Vervolgens liet Vossaert dermatoscoopbeelden zien en benoemde de zichtbare structuren en bijbehorende diagnoses. Tot slot benadrukte ze dat zelfs een korte dermoscopietraining effectief is om de sensitiviteit en specificiteit te verhogen.

De sessie werd afgesloten door dr. Senada Koljenović, (dermato)patholoog bij het Erasmus MC. Ze bracht de zaal op de hoogte van de techniek achter de Ramanspectroscopie en de bruikbaarheid ervan bij huidkanker. “Deze optische, niet-destructieve en objectieve techniek is geschikt voor de karakterisatie van weefsels, in vivo en in vitro. Het geeft informatie over de moleculaire compositie. Zo kunnen tumoren, zoals basaalcelcarcinomen (BCC's) van gezond weefsel worden onderscheiden. In de toekomst zal het via een *Raman scanner* mogelijk zijn om tijdens operaties, zoals mohs chirurgie, de resectieranden te beoordelen op de aanwezigheid van een tumor”, zei Koljenović.

ASSISTENTENPRESENTATIES

Maandagochtend werd afgesloten met zes presentaties van aios en arts-onderzoekers. Jasper van der Rhee (LUMC) sprak over familiair melanoom en screening. Hij behandelde twee studies die van belang zijn voor de nieuwe richtlijn Melanoom. Daarin is gekeken naar het verhoogde risico op een melanoom bij eerste- en tweedegraadsfamilieleden. De tweedegraadsfamilieleden hadden een relatief risico van acht, ruim de moeite om de jaarlijkse screening te handhaven. Vervolgens vertelde Reinhart Speeckaert (Universitair Ziekenhuis, Gent) over de relatie tussen afweer en melanocyten. Het enzym IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) heeft een immunoregulerende rol bij de maternofetale tolerantie tijdens de zwangerschap via de inhibitie van de T-celrespons. Daarentegen kunnen enkele tumoren het enzym ook expresseren en zo een aanval van het immuunsysteem ontwijken. Een studie met melanoompatiënten laat zien dat met een sterke expressie van IDO de overleving slechter is. Hansje-Eva Teulings (AMC) gaf uitleg over een

retrospectieve analyse van melanoom en niet-melanoom huidkanker. Het doel van de studie was antwoord geven op de vragen: Hebben vitiligopatiënten een verlaagd risico op een melanoom en een verhoogd risico op non-melanoma huidkanker (NMSC)? Vitiligopatiënten bleken een drie keer kleinere kans te hebben op een melanoom, de kans op NMSC was onverwacht ook kleiner.

Sophie Flohil (Erasmus MC) is geïnteresseerd in de follow-up van BCC en met name de detectie van een tweede primair BCC. Met behulp van het Pathologisch anatomisch landelijk geautomatiseerd archief (Palga) is gekeken naar het voorkomen in Nederland. 30% van de patiënten die zich in 2004 presenteerden met een BCC ontwikkelden binnen vijf jaar een tweede BCC, de meesten ontwikkelden de tweede BCC al in het eerst half jaar.

Aimée Arits (MUMC) hield een voordracht over welke behandeling van superficiael BCC het meest kosteneffectief is. MAL-PDT (fotodynamische therapie), imiquimod en 5-fluorouracil (5-FU) werden vergeleken. De effectiviteit van imiquimod bleek beter dan PDT, 5-FU en PDT gelijkwaardig, net als imiquimod en 5-FU. Op cosmetiek scoorde PDT (87%) beter dan de twee crèmes imiquimod (74%) en 5-FU (72%). De kosteneffectiviteit van de crèmes bleek daarentegen beter dan MAL-PDT.

Ruud Horlings sloot de sessie af en besprak of PDT met temoporfine (Foscan®) een goede methode voor multiple (pre)maligniteiten is. De uitkomsten van een review laten zien dat de complete remissie hoog is en de bijwerkingen mild en tijdelijk zijn. Wel is het klinisch beloop – oedeem en crustae – belastend voor de patiënten. Het tumorgenezend effect is daarentegen hoog, de behandeling snel en pijnloos met een fraaie cosmetiek. Hij concludeerde dat het een interessante behandeling is maar dat er randomized controlled trials nodig zijn voor vergelijking met conventionele behandelingen.

Aimée Artis werd na afloop uitgeroepen tot de winnares van de aios-praatjes.

STOCKFLETH

De Duitse professor dermatologie Eggert Stockfleth (Charité, Berlijn) praatte de zaal bij over het nieuwste behandelalgoritme voor AK. “20% van de aanwezigen hier zal een BCC, de meest frequent voorkomende NMSC, krijgen”, zei Stockfleth. Naast UV-licht spelen verschillende andere factoren een rol bij de incidentie van NMSC's, waaronder leeftijd, huidtype, HPV, en het cutane immuunsysteem. Schade door zonlicht leidt tot AK en kan veranderen in een PCC. Het is lastig te bepalen welke AK's zich tot PCC ontwikkelen. Stockfleth raadde aan om bij *field cancerization* ook aan cryotherapie te denken, hoewel het niet voor iedereen geschikt is. Laser- en röntgenbehandelingen werken goed, maar zijn tijdrovend en vragen van de patiënt om twee tot drie weken uit de zon te blijven. Voor een AK-veld zijn volgens de Duitse professor diclofenac, imiquimod, 5-FU en PDT geschikt. “Bij een enkele laesie is een directe therapie (cryo) aan te raden. Is er sprake van een veld dan is een combinatie van een

laesie- en veldgerichte behandeling de aan te bevelen methode.” Volgens Stockfleth is er ruimte voor verbetering bij de aanpak van AK-velden. De werkzaamheid kan beter en bijwerkingen moeten teruggedrongen worden. Imiquimod is geschikt voor een uitgebreid gebied, daarnaast werkt de nieuwe immuunrespons modifier resiquimod krachtig. Ingenol mebutaat zelf werkt nog beter en bovendien ook op andere gebieden dan het hoofd. “Er zijn ook nieuwe laesiegerichte behandelingen. De topische behandeling van AK met lage dosis 5-FU met salicylzuur is daar een voorbeeld van. De toekomst is, zoals gezegd, een combinatie van veld- en laesiegerichte behandelingen.”

PATHOMECHANISME

Binnen het onderdeel pathomechanisme kwamen selectieve immuniteit tegen gepigmenteerde cellen en melanoom aan de orde, bovendien werd de melanocyt moleculair ontleed. Dr. Rosalie Luiten (AMC) behandelde het eerste onderwerp en ging in op herkenning van melanoom door het immuunsysteem. “Aangeboren immuniteit bestaat onder andere uit *natural killer* (NK)-cellen. Verworven immuniteit, zoals activatie van melanoomreactieve T-lymfocyten en antilichaamrespons, is antigeenspecifiek en geeft bescherming tegen toekomstige blootstelling aan pathogenen door geheugencellen. Met immuuntherapie voor kanker wordt door middel van actieve of passieve immunisatie een immuunrespons tegen de tumor opgewekt”, legde Luiten uit. T-cellen kunnen tumorspecifieke antigenen op melanomacellen herkennen en de cellen doden. De T-cellen infiltreren de tumor, worden geactiveerd en induceren apoptose in de melanocyten. Luiten liet zien dat immuuntherapie bij muizen met een melanoom de melanomen kon laten verdwijnen. De muizen die genazen kregen een witte vacht (vitiligo), een fenomeen dat ook in de kliniek terug te vinden is. “Vitiligo, waarbij sprake is van auto-immuundestructie van pigmentcellen, en melanomen zijn elkaars tegenpolen. Kennis over vitiligo kan helpen tot nieuwe immuuntherapie te komen. Zo blijkt monobenzon, een depigmenterende stof, de afbraak van melanoomcellen door het immuunsysteem te bevorderen. MIC-therapie (monobenzon, imiquimod en CpG) remt melanoomgroei en geeft bescherming tegen recidief van het melanoom in muizen. De eerste stap in de kliniek is gemaakt. MI-therapie wordt ingezet bij melanoompatiënten met huidmetastasen en een eerstefasestudie naar MIC-therapie wordt binnenkort gestart”, zei Luiten. Professor Wilma Bergman (LUMC) startte met de actualiteit rondom de richtlijn Melanoom die in de afrondende fase is. Daarbij richtte ze zich op leden van erfelijke melanoomfamilies. “Er wordt een nieuwe categorie geïntroduceerd: ‘mogelijk’ familiair melanoom”, aldus Bergman. “Bij een klinische diagnose familiair melanoom, ook wel het FAMMM-syndroom (*familial atypical multiple mole melanoma*) genoemd, dienen mensen doorverwezen te worden naar de afdeling Klinische Genetica.” Er is een pathway dat geassocieerd wordt met familiair melanoom, met daarin onder andere de moleculen KIT,

RAS, BRAF, MITF en P21. “Hoogrisicogenen voor mutaties die betrokken zijn bij het ontstaan van erfelijk melanoom zijn CDKN2A, CDK4 (ook in hetzelfde *pathway*) en zeldzamer BAP1. Bij ongeveer 10% van mensen met een melanoom is erfelijke aanleg de oorzaak van de ziekte. Melanoomgevoeligheid is complex. Naast een enkele mutatie in een hoogrisicogen kan een combinatie van laagrisicogenen (zoals rood haar) en additieve effecten van genetische en leefstijlfactoren melanomen veroorzaken.” Professor Jo Lambert (Universitair Ziekenhuis Gent) sprak over melanocyten en de verschillende processen in deze huidcellen. Melanocyten zijn embryologisch afkomstig uit de neurale lijst. Ze lichtten onder meer de migratie van melanoblasten naar de juiste plek in de huid, melaninevorming, melanosoomformatie en -transport toe. Ook interactie met de omgeving van de melanocyt werd besproken. Keratinocyten geven bij UV-straling een signaal aan melanocyten om melanine te produceren. “Depigmentatiemedicatie werkt nog steeds niet optimaal. We dachten dat via het blokkeren van de pigmentbevattende melanosomen pigmentatie tegengehouden kon worden. RNAi (RNA-interferentie) – waarbij met dubbelstrengs siRNA-moleculen (*short-interfering RNA*) sequentiespecifieke uitschakeling van een complementair gen bewerkstelligd kan worden – met een mix van siRNA's tegen verschillende moleculen bleek inderdaad effect te hebben. Deze systemen zijn heel complex en we moeten er nederig naar kijken”, aldus Lambert.

RICHTLIJNDEBAT & WORKSHOPS

Dag drie van het Spa-congres werd geopend met een richtlijnen debat. Hierbij werd door Kai Munte (Erasmus MC), dr. Ellen de Haas (Velthuis Kliniek, Hilversum en Erasmus MC) en dr. Gertrud Krekels (Catherina Ziekenhuis Eindhoven) aandacht besteed aan de richtlijnen over AK, BCC en PCC. De totstandkoming, inhoud, problemen en toekomst van deze richtlijnen werden besproken. Vervolgens was het tijd voor vier workshops die beurtelings bezocht konden worden. Kai Munte en Ruud Nellen (IJsselland Ziekenhuis, Capelle aan den IJssel) waren verantwoordelijk voor de workshop *Tips & tricks bij excisie*. Hierbij kon een ieder zijn chirurgische vaardigheden testen op een varkenspoot (zie figuur 3). Tijdens de workshop *Digitale dermatoscopie*, verzorgd door dr. Lidwine van der Spek-Keijser



Figuur 3. Workshop *Tips & tricks bij excisie*. Een van de deelnemers neemt een varkenspoot onder handen.



Figuur 4. Workshop Lasers & rejuvenation. Demonstratie van een laserbehandeling op een appel.

(Franciscus Ziekenhuis, Roosendaal) en Esmée Lanjouw (Erasmus MC), werden digitale dermatoscopie en smartphone- en iPad-applicaties besproken. De rol van lasers in de dermatologie-oncologie en cosmetiek en de werking van verschillende typen lasers kwamen aan de orde tijdens de workshop *Lasers & rejuvenation* (figuur 4). Dr. Judith Osterdag (Catharina Ziekenhuis, Eindhoven) en dr. Pauline Smit (Erasmus MC) behandelden dit onderwerp. In de laatste workshop, *Fluorescentiediagnostiek*, was er aandacht voor fluorescentiedetectie van NMSC. Nick van der Beek (ZBC Multicare, Hilversum) legde de techniek en het gebruik hiervan uit.

STEMNESS

Het congres werd afgesloten met een voordracht van dr. Benjamin Beck, werkzaam bij het *Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et*

Moléculaire (IRIBHM), Universiteit van Brussel. Hij sprak over de samenhang tussen stamcellen en huidkanker. Recente studies suggereren dat PCC's, net als andere typen kanker, kankerstamcellen bevatten die een verhoogd zelfvernieuwend potentieel hebben en daarmee de tumorgroei ondersteunen. Met behulp van muismodellen is, via inductie van carcinogenese, geprobeerd het mechanisme dat tumorinitiatie controleert te definiëren. Beck: "Kankerstamcellen, oftewel tumorpropagerende cellen, kunnen in PCC's gevonden worden met behulp van CD34, alleen cellen die CD34 presenteren kunnen secundaire tumoren initiëren. In een tumoromgeving differentieert ongeveer 20% van de initiële basale stamcellen, deze blijven leven en groeien uit tot kankerstamcellen. Sommige groeien hard, andere profileren niet zo." Om achter het mechanisme te komen dat kankerstamcellen reguleert, hebben Beck en zijn collega's bepaald welke genen worden geëxprimeerd door kankerstamcellen in huidtumoren. Kankerstamcellen blijken VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor), een molecuul betrokken bij de formatie van nieuwe vaten, in hoge hoeveelheden uit te scheiden. Daarnaast wordt Neuropilin 1, een VEGF-receptor ook verhoogd tot expressie gebracht door huidkankerstamcellen. En inderdaad levert het blokkeren van VEGF en zijn receptor in epitheelcellen een verlies aan kankerstamcellen op en leidt het tot tumorinkrimping. "Een verhoogde VEGF-productie bevordert *cancer stemness* – de mogelijkheid tot zelfvernieuwing en differentiatie", aldus Beck. Tot slot benadrukte Beck dat de histologie van tumoren niet noodzakelijk hun oorsprong weergeeft en dat het aantal tumorpropagerende cellen toeneemt met de tumorprogressie.

De opkomst van non-melanoma huidkanker en fotodynamische therapie

Verslag minisymposium non-melanoma huidkanker

A. van Kessel

Wetenschapsjournalist, DCHG, Haarlem

Correspondentieadres:

Anne van Kessel, MSc

DCHG

Hendrik Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

E-mail: anne.vankessel@dchg.nl

Op donderdag 31 mei reisde menig dermatoloog af naar het kantoor van bo pharma; een prachtig gerenoveerde oude boerderij in Ankeveen. In de voormalige koeienstal gaven dr. Gertruud Krekels, Ruud de Jonge, prof. dr. Maurice van Steensel, prof. dr. Ferguson en dr. Ernest Allen een presentatie over non-melanoma huidkanker (NMSC) en het gebruik van fotodynamische therapie (PDT).

Non-melanoma huidkanker is anno 2012 een chronische huidziekte. Met grote regelmaat worden dermatologen geconfronteerd met patiënten die meerdere recidiverende premaligniteiten en diverse huidmaligniteiten ontwikkelen. Deze groep groeit explosief en innovatie op het gebied van behandeling voor non-melanoma huidkanker en de voorstadia ervan is dan ook meer dan wenselijk.

PDT wordt sinds begin deze eeuw succesvol toegepast bij premaligne afwijkingen en non-melanoma huidkanker. PDT is inmiddels niet meer weg te denken uit de dagelijkse praktijk. Hoewel het merendeel van de patiënten tevreden is met de huidige behandelingen, is er duidelijk behoefte om ze minder pijnlijk en tijdsintensief te maken. In deze ontwikkelingen past ook het streven naar ambulante vormen die in de eerste lijn kunnen worden gebruikt.

DISEASE MANAGEMENT VAN NMSC EN SAMENWERKING MET DE EERSTE LIJN



Dr. Gertruud Krekels (Catharina ziekenhuis, Eindhoven en MohsA Venray (ZBC, sinds april 2012)) geeft de eerste presentatie. Ze opent met te zeggen dat het aantal exacte gevallen van non-melanoma huidkanker helaas onbekend is doordat de registratie niet compleet is. Het KWF heeft 40.000 gevallen geregistreerd maar volgens Krekels kloppen die cijfers niet. "Het gaat eerder richting 200.000." Daarbij worden er steeds vaker jonge patiënten gezien en steeds vaker multiple tumoren waargenomen.

Krekels vertelt kort over het onderzoek van dr. Van der Geer die op haar afdeling is gepromoveerd. Zij deed onderzoek onder 876 patiënten, die in totaal 2106 tumoren hadden. Gemiddeld kregen deze patiënten 2,4 tumoren in vijf jaar. 46 procent van de patiënten ontwikkelde meer dan twee tumoren. 45 procent van de patiënten kreeg actinische keratose. Van der Geer ontdekte dat er per tumor gemiddeld vijf afspraken bij de dermatoloog werden gemaakt en daarnaast gemiddeld 0,75 telefonische afspraken. Na deze aantallen gezien te hebben kon

ze niet anders concluderen dan dat huidkanker een chronische ziekte is en Krekels pleit er dan ook voor om deze term te hanteren.

Het Catharina ziekenhuis ontwikkelde daarom samen met de TU Eindhoven het *Disease Management System*. Binnen dit systeem, dat voor de organisatie van de zorg rondom de chronische ziekte dient, wordt er gewerkt met gestandaardiseerde behandelingen en er wordt nauw samengewerkt met verpleegkundigen in de eerste lijn. Aangezien non-melanoma huidkanker progressief is en steeds terugkeert, is dit systeem hiervoor erg geschikt. Voor andere chronische ziektes als diabetes en hartfalen is het systeem al heel succesvol; daar wordt een enorme reductie van de mortaliteit gezien en ook is er een kosteneffectieve verbetering.

Krekels legt kort uit wat het *Disease Management System* precies inhoudt. Hierbij bespreekt ze een voor een de volgende kernpunten:

- preventie
- zelfmanagement
- goede samenwerking met de eerste lijn
- inzet van verpleegkundigen
- wisselwerking tussen behandeling en detectie; *One Stop Shop*

Preventie

“Ook al is preventie niet te declareren, het is van groot belang. Een goede preventie reduceert uiteindelijk ook de kosten”, vertelt Krekels aan de zaal. Onder de preventie vallen primaire preventie (zonprotectie), maar ook secundaire preventie (vroegdiagnostiek, en het behandelen van actinische keratose). Krekels ziet primaire preventie niet als een directe taak van de dermatoloog. De overheid moet zich daar harder voor maken door bijvoorbeeld een zombelasting in te stellen en nog duidelijker de mogelijke gevolgen van overmatig zongebruik duidelijk te maken. “Investeer twee dollar in preventie bij kinderen en maak vier dollar winst door het niet hoeven te behandelen later in hun leven.” Secundaire preventie is de preventie bij mensen die al kanker hebben. Dit kan door de registratie van meerdere tumoren zodat een goede controle mogelijk wordt.

Zelfmanagement

Met zelfmanagement bedoelt Krekels dat de patiënt zelf een grotere rol krijgt. Dit kan door het verbeteren van de online beschikbare informatie, het beschikbaar stellen van risicoanalyses en apps zoals de huidmonitorapp die al in gebruik is genomen. Samen met de TU Eindhoven wordt er momenteel gewerkt aan de ontwikkeling voor een app voor non-melanoma huidkanker. Bij zelfmanagement hoort ook de thuisbehandeling voor actinische keratose en oppervlakkige huidmaligniteiten met imiquimodcrème, efudix en de nieuwste vorm van PDT; de Ambulight®.

Samenwerking met de eerste lijn

Er is momenteel al samenwerking met de eerste lijn door het verbeteren van de verwijzing, het ondersteunen van de diagnostiek, directe toegang tot het dossier, snelle info-overdracht en bij de behandeling. Dit gebeurt in de vorm van teledermatologie, telepathologie en het E-consult.

Wel geeft Krekels aan dat er nog een lange weg is te gaan in de samenwerking met huisartsen. Huisartsen zijn nog niet zover in het herkennen van plekjes en ze zijn niet bekend met de effecten van behandeling. Ze voelen zich er nog niet comfortabel bij. Om te zorgen dat ze dit wel worden, is er nog meer educatie nodig.

Gespecialiseerde verpleegkundigen

Volgens Krekels ligt hier de grootste mogelijkheid voor de huidkankerbehandeling. Gespecialiseerde verpleegkundigen, die in het ziekenhuis zijn opgeleid, kunnen huisartsen helpen bij het herhaaldelijk overleggen van (preventieve) informatie, het voeren van intakegesprekken en het doornemen van een vragenlijst. Daarnaast kunnen ze een grote rol spelen binnen de diagnostiek en het afnemen van biopsen (50% van de huisartsen wil dat niet zelf doen). Ook kunnen ze de patiënt uitleg geven over de zelfbehandeling en kunnen ze een rol spelen in de nazorg. Uit onderzoek van het Catharina Ziekenhuis is gebleken dat verpleegkundigen bovengaande met grote nauwkeurigheid kunnen uitvoeren. “Moeten we misschien de huidkankerzorg naar 1,5 lijnszorg brengen?”

One Stop Shop; diagnose en behandeling met mohs-chirurgie op één dag

Grote winst valt er volgens Krekels te behalen met het principe van de *One Stop Shop*. Binnen dit principe worden diagnose en behandeling op één dag gepland. De voordelen hiervan zijn dat de patiënt niet weken in onzekerheid zit, dat er geen dubbele wond ontstaat, dat er dus beperktere wondverzorging nodig is, evenals beperktere voorlichting en dat er geen voorbereiding van een arts voor een tweede gesprek nodig is. De patiënten die al op deze manier behandeld worden, geven het aan dit erg prettig te vinden. Voorwaarden voor het uitvoeren van de *One Stop Shop* zijn dat er 's ochtends voldoende ruimte gereserveerd is voor de vriescouples (Mohs), dat de verpleegkundigen direct beschikbaar zijn en dat er 's middags voldoende ruimte in het schema is voor excisie en PDT, maar door de opkomst van thuisbehandeling kan de excisie nu ook zelfs nog later op de dag gepland worden. Door al deze punten kan de doorlooptijd dus aanzienlijk verkort worden.

Krekel sluit af met de woorden: “Door de huidige globalisering hebben we over vijfhonderd jaar de mokkamens. Dan zal de epidemie van huidkanker stoppen.” Tot die tijd zal er dus nog flink gewerkt moeten worden aan de diagnostiek en behandeling van deze chronische ziekte.

VRAAG EN ANTWOORD DOT



Na de presentatie van Krekels krijgt Ruud de Jonge (Monteban Value Systems) het woord die kort wat vertelt over het (nieuwe) DOT-systeem en de zorg van (pre)maligne huidaandoening.

Na een uitleg over de werking van de DOT in het algemeen gaat De Jonge in op de gevolgen voor de huidkankerbehandeling. “De toename van het aantal huidkankerpatiënten is veel groter dan verwacht, de vraag is groter dan het behandel aanbod van de dermatologen.” Beleidsmakers en de overheid zullen met een reactie moeten komen, maar er is weinig ruimte voor de financiering van innovatie bij de overheid.

“Helaas vult het principe van de *One stop shop* het declarabele zorgproduct niet, het is niet te declareren in de grouper. Dat komt omdat het aantal *care activities* omlaag gaat.” Daarnaast vertelt De Jonge dat het voordeel van de thuisvorm van PDT, de Ambulight®, weliswaar wordt erkend, maar dat het argument van ‘hoge kosten’ domineert. De vraag is of het wijzigen van de DOT een reële optie is.

Om voor verandering te zorgen pleit De Jonge voor zowel in- als externe lobby om problemen en oplossingen zichtbaar te maken. Zijn advies voor artsen is om in gesprek te gaan met zorgverzekeraars. Zij zijn geïnteresseerd in het omlaag brengen van de kosten en patiëntenaantallen. “Ontwikkel een heldere business case. Pas proces aan door creativiteit en betrokkenheid van zowel medewerkers, patiënten als de eerste lijn. Patiënten hebben vaak een goed idee van wat er beter kan.” De Jonge besluit zijn presentatie met de opmerking dat mogelijk een deel van de behandeling via huisartsen gedeclareerd kan worden.

SECUNDAIRE PREVENTIE BASAALCELCARCINOOM (BCC) (EN DE REST)

De derde spreker is prof. dr. Maurice van Steensel (AZM Maastricht) die met een mooie binnenkomer begint: “Als je je huid maar blijft blootstellen aan de zon kom je er uit te zien als een leren bankstel. Tenzij je jezelf in een burka verstoppt, krijg je vanzelf

huidkanker als je met de zon omgaat zoals de meeste mensen dat doen.”

Hij vervolgt met verontrustende aantallen. “We zijn op weg naar 100.000 BCC's per jaar en ik ga ze er niet uitsnijden.” Tijd voor nieuwe behandelmethodes dus, en voor gereedschappen om patiënten zo goed mogelijk te kunnen controleren.

Een mogelijke oplossing ziet hij in het gebruik van biomarkers. “En ik niet alleen, alle grote onderzoeksfondszen zijn hiermee bezig. Het financieren van fundamentele research is uit, we gaan richting *personalized medicine*.” Een melanoom dat metastaseert heeft een andere genetische opmaak dan een rustig melanoom. “De ontwikkeling van een markerset kan je helpen te voorspellen hoe je het beste kunt behandelen. In Maastricht kijken we daarvoor naar epigenetica, dat zijn veranderingen in de structuur van het DNA waardoor genen aan- of uitgezet kunnen worden. Dat is een ander niveau van regulatie dan de genetica, waar het gaat over de genetische code zelf. Epigenetische veranderingen blijken heel geschikt te zijn als biomarkers, bijvoorbeeld om maligniteiten in een heel vroeg stadium op te sporen.”

Van Steensel merkt op dat het vreemd is dat er voor veel soorten kanker al naar de epigenetica is gekeken, maar dat dit voor huidkanker nog niet is gebeurd. Uit zijn eigen onderzoek komt namelijk naar voren dat er belangrijke verschillen bestaan tussen de epigenetische opmaak van een BCC en die van een gezonde huid. Daarmee zou het mogelijk kunnen worden om BCC's al op te sporen voordat ze klinisch zichtbaar worden.

Het is ook interessant dat de epigenetische opmaak van het BCC verschilt van die van aan zonlicht blootgestelde huid. “Zonlicht induceert wel mutaties en de belangrijkste signaalroute van BCC, maar dat doet het bij iedereen en niet iedereen krijgt BCC. Er is dus meer aan de hand, en dat vinden we terug in de epigenetica. Daar is nog meer onderzoek voor nodig.”

Van Steensels volgende project is het zoeken van biomarkers voor plaveiselcarcinoom.



CLINICAL DATA ON AMBULIGHT® (PORTABLE PDT)



De vierde presentatie is van de Engelse arts prof. dr. Ferguson (Department of Photobiology, Ninewells Hospital & Medical School, Dundee, Scotland, United Kingdom) die ons vertelt over zijn ervaringen met PDT tijdens de afgelopen jaren.

Hij begint met een korte geschiedenis van de ontwikkeling van de technologie. "In 1900 zag men dat het fotodynamische effect *Paramecium* kon doden. Het idee om huidaandoeningen met licht te behandelen was toen geboren. Helaas werd er vervolgens tot eind 1980 niets mee gedaan." Toen Ferguson het effect van de techniek op tumoren zag, besloot hij de techniek verder te ontwikkelen.

In het begin werd voor PDT een grote laser gebruikt en vrij eenvoudige lampen. Door de jaren heen werden er veel verschillende soorten lampen uitgeprobeerd. "De laatste jaren is de techniek veel effectiever geworden. Daarnaast is hij non-invasief, selectief, geeft hij excellente cosmetische resultaten en is herhaling van de therapie mogelijk. Nadelen zijn dat twintig procent van de patiënten pijn ervaart tijdens de behandeling, dat de techniek duur is, de materialen duur en groot zijn en dat de patiënt immobiel is. Ook moet de patiënt een hele dag in het ziekenhuis verblijven en is er veel supervisie vereist."

De vraag ontstond daarom of er geen thuis therapie ontwikkeld kon worden, net zoals bijvoorbeeld voor diabetes. Met behulp van *Organic Light Emitting Diodes* (OLEDs) werd dit werkelijkheid. Er kwam een draagbaar apparaatje voor thuisgebruik; de Ambulight®. Voordelen die Ferguson noemt zijn de enorme afname in pijn bij de patiënt door de lagere intensiteit licht die gebruikt kan worden doordat de patiënt het apparaatje nu zelf langer om kan houden, de draagbaarheid waardoor de patiënt niet meer naar het ziekenhuis hoeft te komen, het lichte gewicht en de uniforme verlichting. Daarnaast was 85% van de patiënten bij wie hij de therapie testte na een jaar tumorvrij. Bij de overige patiënten was de tumor wel aanzienlijk in grootte afgenomen. "In Engeland is de techniek dan ook al opgenomen in de nieuwe richtlijnen.

Ferguson sluit af met de opmerking dat hij vindt dat er nog meer evidence based onderzoek gewenst is. Maar hij vindt het alvast een goede zaak dat "de behandeling naar de patiënt wordt gebracht, en niet andersom."

ERVARING MET DE AMBULIGHT®

De laatste presentatie van de dag is van dr. Ernest Allen (medisch oncoloog, Manchester UK) die vindt dat PDT een enorm verschil in de behandeling van huidkankerpatiënten heeft gemaakt. "Hiervoor was de enige mogelijke therapie snijden. PDT is de droom van iedere oncoloog. Je verwijdert de tumor, zonder hierbij normaal weefsel mee te nemen."

Andere voordelen zijn volgens hem dat PDT geen littekens achterlaat en dat er na behandeling niet meer te zien is op welke plekken patiënten behandeld zijn. Ook is dezelfde plek meerdere keren te behandelen. "Dat was hiervoor niet mogelijk." Daarnaast is de pijn duidelijk minder geworden. "Ook al zal PDT misschien niet de wereld gaan veroveren zoals huidkanker gedaan heeft, daar zullen we wel naar moeten streven."



Dr. Allen vertelt dat in zijn ziekenhuis alle patiënten een echo krijgen om de tumoren te checken. De ambulight-techniek is alleen te gebruiken voor tumoren die minder dan twee millimeter dik zijn. Maar als ze dikker zijn is de techniek ook als voorbehandeling te gebruiken, waarna er alsnog weefsel weggesneden kan worden. "Het kan namelijk zo zijn dat een tumor eerst te groot is, te diep zit of te dicht bij een bloedvat zit om weg te kunnen snijden."

Dr. Allen besluit zijn presentatie dat Ambulight® ook een grote rol speelt bij de verbetering van de cosmetiek. Daar kan bij het snijden van tumoren namelijk niet altijd rekening mee worden gehouden.

Na de laatste presentatie is er voor de liefhebber nog een live demonstratie van de Ambulight®.

Dit congres werd financieel mogelijk gemaakt door bo pharma.

Verslag Eilanddagen Dermatologie 2012

E.G. van Laar

Wetenschapsjournaliste, DCHC, Haarlem

Correspondentieadres:

Emma G. van Laar, MSc

DCHG

Hendrig Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

E-mail: emma.vanlaar@dchg.nl

Op 1, 2 en 3 juli 2012 vond de achtste editie van de Eilanddagen Dermatologie plaats, zoals vertrouwd op Schiermonnikoog. Tijdens het driedaagse congres stond nascholing rondom immunologie, psoriasis, huidkanker, maar ook epigenetica en aquatische dermatologie centraal. Dit verslag geeft in vogelvucht een overzicht van het wetenschappelijke programma.

Op zondagmiddag 1 juli vertrok de boot van Lauwersoog richting Schiermonnikoog. Na aankomst begon de nascholing in het nabijgelegen Dorpshuis. De eerste dag kwamen professor Martin van Hagen (internist-immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam), professor Mart van de Laar (reumatoloog, Reumacentrum Twente, MST & UT Enschede) en professor Marijke van Dijk (patholoog, UMC Utrecht) aan het woord. De organisatie was, zoals de laatste jaren, in handen van dr. Bing Thio (dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam) en dr. Elke de Jong (dermatoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen).

IMMUNOLOGIE & AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Professor van Hagen behandelde fysiologie en pathologie van auto-immuniteit en de immunologische reactie op lichaamseigen producten door autoreactieve T- en B-cellen. De pathogenese van auto-immuunziekten (AIZ) wordt onder meer beïnvloed door genetische en omgevingsfactoren. Immunologische tolerantie, het ongemoeid laten van lichaamseigen bestanddelen, voorkomt normaal gesproken schadelijke autoreactiviteit. Dit gecontroleerd niet reageren op antigenen komt tot stand door lymfocyten te verwijderen, inactiveren of controleren. 'AIZ kunnen weefsel-specifiek of systemisch zijn, zoals bij SLE', vertelde Van Hagen. 'Auto-immuniteit kan van moeder op kind overgedragen worden, zoals bij neonatale lupus. Typische auto-immuunziekten met autoantistoffen komen meer bij vrouwen voor, in tegenstelling tot auto-inflammatoire ziekten. Bij veel ziekten spelen zowel auto-immune als auto-inflammatoire factoren een belangrijke rol, bij psoriasis bijvoorbeeld.' *Tripartite motif-containing proteins* (TRIMs) zijn betrokken bij de regulatie van het immuunsysteem, ze kunnen virussen herkennen en spelen een rol bij inflammatie, en daarmee ook bij de auto-immuunrespons. Afwijkende expressie kan bijdragen aan auto-immuunziekten, zoals MS en lupus. Tot slot besprak Van Hagen de huidige auto-immuunserologietechnieken en het nut van het bepalen van auto-immuunantistoffen om tot een diagnose te komen.



KLINIMETRIE

Reumatologieprofessor van de Laar ging in op klinimetrie van psoriasis geassocieerde reumatische aandoeningen. Hij besprak onder meer artritisbeelden bij psoriasis en sloot af met kwaliteitsmanagement. 'Bij psoriasis en zwelling van de gewrichten moet aan arthritis psoriatica (AP) gedacht worden', vertelde Van de Laar. 'Bij psoriasis kan AP zich soms ontwikkelen in de handen en voeten. Als de pezen ontstoken raken, worden vingers en tenen worstvormig (dactylitis). Veel patiënten met psoriasis klagen over pijn in de gewrichten. De verandering van een gewricht is zo expliciet dat het beeld lijkt op een inktpen die in een potje zit, dit wordt alleen bij AP gezien.' Bijzonder is dat in de vingers en tenen de ene straal wel aangedaan is en de andere niet. Bij de zeldzaam voorkomende AP-vorm mutilans verdwijnen de eindkootjes langzaam. Van de Laar vervolgde met klinimetrie, het in maat en getal weergeven wat je aan patiënten ziet. 'Meten is weten! Ook het bevragen van de patiënt en zijn of haar mening valt hieronder. Wat we bij AP meten, is tot stand gekomen door te kijken naar reumatoïde artritis (RA) en Bechterew. Hieronder vallen het scoren van gewrichten en de rugfunctie, verder zijn het functioneren (HAQ) en de kwaliteit van leven goed om te meten.' Klinimetrie wordt binnen de reumatologie al veelvuldig gebruikt. Daarnaast wordt ROMA, een online kwaliteitsmanagementsysteem, gebruikt waarin input van dokter, patiënt en onderzoeker bijgehouden worden. Het werkt goed en kan handig zijn voor andere chronische ziekten, denkt Van de Laar.

PANNACULITIS

De voordracht van professor Van Dijk, gespecialiseerd in dermatopathologie, draaide om huidbiopten en panniculitis. 'Huidbiopten zijn moeilijk te beoordelen omdat er een groot aantal dermatosen is', legde Van Dijk uit. 'Het is belangrijk om het geheel te overzien en niet alleen in te zoomen.' Ze startte met panniculitis - een bewuste typfout - waarmee werd gerefereerd naar de panna bij voetbal, alvorens ze panniculitis besprak. Panniculitis, ontsteking van het vetweefsel onder de huid, komt bij verschillende beelden voor waaronder lupus erythematodes, erythema nodosum, erythema induratum en de ziekte van Weber-Christian. Bij panniculitis is er sprake van een verstoord vetzurentransport. Dat leidt tot verval van vetweefsel. In een vroeg stadium zijn neutrofiële granulocyten te zien, in een laat stadium chronisch ontstekingsinfiltraat. 'Het is lastig om een goede panniculitisdiagnose te stellen. Ik kijk of het om een septale of lobulaire panniculitis gaat. Vervolgens stel ik vast of er vasculitis bij gepaard gaat en kijk ik naar necrose, ontstekingsinfiltraat, exogeen materiaal en uiteindelijk het klinisch beeld.' Van Dijk besprak kort de verschillende panniculitisbeelden. De histologie van de verschillende vormen vertoont veel overlap.

EPIGENETICA

Dag twee werd gestart met een voordracht van professor Maarten Vermeer (dermatoloog, LUMC, Leiden) over epigenetica, een mechanisme verantwoordelijk voor overerfbare veranderingen in genexpressie zonder wijzigingen in de DNA-sequentie. 'DNA verklaart niet alles', stelde Vermeer. 'Door epigenetica ontstaan tijdens embryogenese verschillende weefseltypen en kunnen bij differentiatie, door het aan- en uitschakelen van genen, verschillende typen cellen uit een stamcel ontstaan. Welke kant een cel op gaat, is afhankelijk van epigenetische modificaties.' Ook de omgeving speelt een rol. Epigenetische veranderingen kunnen geïnduceerd worden door bijvoorbeeld dieet, UV-licht en ontstekingsreacties. Zo is bij kinderen geboren tijdens de Hongerwinter door een tekort aan voedingsstoffen tijdens de embryogenese een afwijkende epigenetische programmering ontstaan, waardoor ze op latere leeftijd een grotere kans op metabole ziekten hebben. Bij epigenetische regulering van genexpressie speelt de toegankelijkheid van DNA een belangrijke rol. Modificaties van histonen, zoals methylering, zijn geassocieerd met een open dan wel gesloten DNA-structuur. Methylering van cytosine basen in de promotorregio zorgt voor uitschakeling van de genexpressie doordat via sterische hindering transcriptiefactoren niet meer bij de promotor kunnen. Vermeer: 'Afwijkingen in deze epigenetische modificaties spelen een rol bij het ontstaan van kanker, maar ook bij SLE.' Omdat DNA- en histonmodificaties en daarmee de veranderingen in chromatine-structuur potentieel reversibel zijn, is er nu grote belangstelling voor het ontwikkelen van medicatie die deze epigenetische veranderingen kan corrigeren.

ECZEEM

Vervolgens praatte Patrick Kemperman (dermatoloog, Waterland Ziekenhuis, Purmerend) de aanwezigen - in totaal 49 deelnemende dermatologen en 14 sprekers - bij over eczeem. Na een terugblik naar eczeem en de beperkte behandelingsmodaliteiten in het verleden besprak hij de omvang van het probleem en liet hij de recente inzichten rondom de pathogenese zien betreffende de zogenaamde *inside-outside*- en *outside-inside*-theorie. 'Vermoedelijk is de pathogenese een samenspel van deze theorieën', aldus Kemperman. Bij eczeem zijn, naast emollientia, lokale corticosteroïden nog steeds de hoeksteen van de therapie. De nieuwe lokale calcineurineremmers hebben tevens een plaats in de behandeling gekregen, hoewel dit nieuwe middel in het therapeutisch arsenaal van eczeem wordt overschaduwd door de onlangs gespeculeerde langetermijnbijwerkingen (verhoogde kans op lymfomen en cutane maligniteiten). Onderzoek hiernaar vindt volop plaats om duidelijkheid te verschaffen. Fototherapie en systemische immunosuppressiva, zoals ciclosporine, zijn voorbeelden van andere behandelmogelijkheden. De deur staat op een kier voor methotrexaat. Kemperman: 'Een proactieve behandeling lijkt het

beste te werken. Therapietrouw is belangrijk, goede smeerinstructies en zelfmanagement spelen daarbij een cruciale rol.' Kemperman besteedde ook aandacht aan ontwikkelingen binnen het alternatieve circuit en benadrukte dat er veel psychosociale problematiek bij eczeem komt kijken. Tot slot benoemde hij toekomstperspectieven rondom probiotics en immunotherapie.

VROUWENVOORDEEL

Professor Tamar Nijsten (dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam) verhaalde over vrouwenvoordeel bij melanomen. 'Er zijn al langer aanwijzingen dat melanomen vaker bij mannen voorkomen en dat ook de overleving bij vrouwen naar schatting 20-30% beter is', vertelde Nijsten. 'Waar dit aan zou kunnen liggen was niet duidelijk.' Met behulp van de *Munich cancer registry* kon zijn groep concluderen dat vrouwen inderdaad grotere kans op overleving hebben. Van de eerste diagnose tot alles wat je kunt overkomen tijdens het verloop van de ziekte, doen mannen het elke keer slechter. Zelfs na metastatisering bleken vrouwen in het voordeel. Met data van de EORTC-studie (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) werd meer kennis over het verschil tussen mannen en vrouwen naar verloop van tijd verkregen. Nijsten: 'We kwamen steeds weer een 30% voordeel van vrouwen tegen. In stadia I en II zijn de verschillen het grootst, in stadia III en IV is het verschil kleiner (20%) toch doen vrouwen het bij bijvoorbeeld een hersenmetastase ook beter.' Spelen hormonen mogelijk een rol? Het lijkt van niet, zowel voor als na de menopauze zijn vrouwen in het voordeel. Een hoge mitotische activiteit verkleint de kans op overleving. Australische data laten zien dat mannen een grotere kans (21%) hebben op een hoge mitotische activiteit. Onafhankelijk van lokalisatie, subtype, brewslowdikte, ulceratie en

metastase is de overleving bij vrouwen 20 tot 30% beter. 'Wij hebben het bewijs geleverd dat vrouwen het echt significant beter doen. Het is nu zaak dat uitgezocht wordt waar het verschil in zit', aldus Nijsten.

BIJWERKINGEN TARGETED THERAPY

Het ochtendprogramma werd afgesloten door dr. Bibi van Montfrans (dermatoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam) met een presentatie over huidbijwerkingen van oncologische *targeted therapy*. 'Ik wil pleiten voor een goede samenwerking tussen oncoloog, oncologisch verpleegkundige en dermatoloog', zei Van Montfrans. 'Er zijn allerlei pathways waar wat mis kan gaan, maar ook kan worden ingegrepen.' Antilichamen en *small molecules* kunnen specifiek ingrijpen, toch gaan ze gepaard met bijwerkingen op de huid. BRAF-remmers kunnen melanomen laten slinken en geven een mediale overleving van 13 tot 16 maanden tegenover 6,5 maanden bij chemotherapie, maar kunnen zorgen voor uitslag, hyperkeratose, jeuk, haarverandering en fotosensitiviteit. Er zal een afweging moeten worden gemaakt tussen de antitumorbehandeling en de kwaliteit van leven bij ernstige bijwerkingen op de huid. Remming van CTLA-4, een eiwitreceptor die het immuunsysteem downreguleert, met ipilimumab zorgt voor activatie van T-cellen. Deze behandeling zorgt voor een 10 maandenoverleving in plaats van 6,5 maand, maar zorgt in 60% van de patiënten voor auto-immuungerelateerde bijwerkingen. Van Montfrans behandelde ook de mogelijkheden en bijwerkingen van ingrijpen op MEK, EGFR (epidermale groeifactorreceptor) en VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor). 'Bijwerkingen op de huid komen zeer frequent voor bij oncologische *targeted therapy*. Als dermatologen bij de behandeling betrokken worden, kan dit bijdragen aan de kwaliteit van leven van patiënten in hun laatste levensfase', besloot Van Montfrans.

PSORIASIS

Na de lunch werd het programma van maandag vervolgd door professor Peter van de Kerkhof (dermatoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen) met zijn voordracht *Het veranderend landschap van psoriasis*. 'De behandeling van psoriasis is de laatste vijftien jaar al behoorlijk veranderd', vertelde Van de Kerkhof. 'We zijn op zoek naar een langetermijnstrategie om stigmatisering en comorbiditeit te voorkomen.' Klassieke behandelmethoden, zoals topische middelen, foto(chemo)therapie en klassieke systemische behandelingen, werken voor veel patiënten, al is de langetermijnwerkzaamheid en veiligheid beperkt tot fumaraten, retinoïden en methotrexaat. Er is een spectrum van behandelingen nodig om de totale populatie te helpen. Van de Kerkhof: 'TNF- α -remmers zijn effectief, informatie over de langetermijnbehandeling wordt in Nijmegen verzameld in de BIOCAPTURE-studie. Inmiddels is in dit kader een samenwerking opgebouwd met negen perifere klinieken.' Comorbiditeit bij psoriasis



komt veel voor. Arthritis psoriatica, het metabool-syndroom, cardiovasculaire ziekten maar ook de ziekte van Crohn (relatief zelden) komen vaker voor bij mensen met psoriasis. Het gaat om de langetermijnveiligheid en effectiviteit. In dit kader zijn de volgende vragen relevant: Hoever behandelen we door? Vroege agressieve behandeling in RA geeft goede langetermijnresultaten, hoe zit dit bij psoriasis? Behandeldoelen moeten helder zijn, gaat het om patiënttevredenheid, significante verbetering of "totale remissie"? Daarnaast verloopt het patent van een aantal biologicals binnenkort, waardoor *biosimilars* een rol zullen gaan spelen. Zullen deze werken als de oorspronkelijke middelen? Verder werd de ontwikkeling van enige small molecules genoemd.

Vervolgens sprak dr. Elke de Jong over behandel-doelen en -beslissingen bij psoriasis. 'In de spreekkamer houden we rekening met wie de patiënt is, wat die wil, de kosten en onze eigen voorkeuren.' De pathogenese bij psoriasis is groot, waardoor er nog veel mogelijke aangrijppunten zijn. *Tight control* is in de dermatologie nog niet echt ingevoerd. De TICORA-studie (2004) laat zien dat bij RA *tight control* leidt tot een betere vermindering van de ziekteactiviteit. Recent zijn voor psoriasis behandel-doelen gepubliceerd gebaseerd op verbetering in PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) en kwaliteit van leven. Wel is verder onderzoek, zoals een implementatiestudie nodig, stelt De Jong. 'Dingen die nog niet in de richtlijn staan en vragen oproepen bij Nederlandse dermatologen zijn wanneer fumaraten ingezet kunnen worden en hoe met comedatie moet worden omgegaan. Bij Europese dermatologen spelen de volgende vragen; kan bij behandeling met biologicals de dosis veranderd worden, is het veilig om behandelingen te combineren en hoe kan van de ene systematische naar de andere systematische behandeling overgestapt worden?' Met het *Progressive Psoriasis Initiative* (PPI) wordt bekeken hoe van de ene naar de andere behandeling gegaan kan worden. Onderzoek laat zien dat continu gebruik van biologicals het beste werkt. De meeste patiënten die de behandeling onderbreken komen bij hervatten niet meer terug op de oude respons.

BLAARZIEKTEN

Professor Marcel Jonkman (dermatoloog, UMCG, Groningen) gaf een update over auto-immuun blaarziekten. De histopathologie van bulleus pemfigoïd (BP), voorheen in Nederland parapemphigus genoemd, begint vaak als eosinofiele spongiose. De basale laag van de opperhuid is met keratine tonofilamenten vastgehecht aan de hemidesmosomen. De bindingseiwitten (BP180 en BP230) zorgen voor verankering met de dermo-epidermale junction. In de staart van BP180, die door de cel naar buiten steekt, zit het NC16A-domein dat voornamelijk de auto-antilichamen bindt bij BP. 'In 2005 is ontdekt dat het NC16A-gedeelte van BP180 ook doelwit van IgE is. Dit kan leiden tot antigeenspecifieke histamine-afgifte van basofielen die fragmenten BP180 op de

celmembraan hebben gebonden. Verder onderzoek is nodig om de pathogene relevantie van anti-BP180 IgE na te gaan', aldus Jonkman. Bij de pathogenese van BP spelen verschillende factoren een rol. Jonkman: 'We weten de oorzaak van BP niet. Lokale behandeling met clobetasol werkt. In Groningen wordt het systemisch transcutaan gebruikt. Dit leidt in 90% van de milde en 74% van de ernstige gevallen tot ziektecontrole. Bovendien geeft het minder bijwerkingen dan prednison. Jonkman sloot af met de bespreking van BP zonder blaren, dat veel op eczeem of op prurigo lijkt.

NON-MELANOMA HUIDKANKER

Op dinsdag 3 juli werden na het ontbijt de laatste vier nascholingsonderwerpen behandeld. Dr. Klara Mosterd (dermatoloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum) vergeleek verschillende behandelingen van het basaalcelcarcinoom (BCC). Er zijn verschillende typen BCC's; superficieel, nodulair en agressieve BCC's. Het type, de plek en of het primair of recidief BCC is, zijn van belang voor de behandelkeuze. Via een gerandomiseerde multicentrumstudie zijn drie behandelingsmethoden - fotodynamische therapie (PDT), 5-fluorouracilcrème (5-FU; Efudix) en imiquimodcrème (Aldara) - bij superficieel BCC vergeleken naar effectiviteit, kosten en cosmetiek. Imiquimod bleek na een jaar de meest effectieve behandeling. Mosterd: 'Ondanks dat chirurgie nog altijd de gouden standaard is, kan bij een superficiële BCC in veel gevallen een non-invasieve methode gebruikt worden. De kosten voor PDT zijn het hoogst van de drie onderzochte niet-invasieve behandelingen, excisie is nog altijd duurder. Bij PDT-behandeling van een nodulair BCC worden veel recidieven gezien. Excisie is een betere methode. Bij een dun nodulair BCC (<0.7) werkt PDT echter in 94% van de gevallen goed. Mohs is de voorkeursbehandeling bij recidief BCC in het hoofd-halsgebied, gezien de significant hogere effectiviteit. Bij primaire agressief groeiende BCC's in het hoofd-halsgebied is het verschil tussen Mohs en excisies vooralsnog niet significant, maar er zou om cosmetische redenen voor Mohs gekozen kunnen worden.' Tot slot besprak Mosterd een aantal mogelijke doelgerichte (genetische) methoden in opkomst, bijvoorbeeld ingrijpend in de *Hedgehog*-signaalroute.

Vervolgens sprak professor Rick Hoekzema (dermatoloog, VU Medisch Centrum & AMC, Amsterdam) over zonlicht en non-melanoma huidkanker (NMHK). 'De incidentie stijgt met 8% per jaar. De officiële schatting is dat er jaarlijks 30.000-40.000 nieuwe BCC's bijkomen, maar ik vermoed dat het er veel meer zijn', stelde Hoekzema. Het lijkt er op dat intermitterende intensieve zonexpositie vooral BCC veroorzaakt en continue zonexpositie predisponeert voor plaveiselcelcarcinoom (PCC). In het DNA zorgt UV-B voor directe schade, door absorptie van fotonen in nucleotiden, en UV-A voor indirecte schade. Herstel van DNA in keratinocyten kan op twee manieren plaatsvinden: de schade kan foutloos

gerepareerd worden door nucleotide-excisiereparatie (NER), of niet-foutloos gerepareerd worden waardoor mutaties in dochtercellen terechtkomen. Bij onherstelbaar grote schade behoort de keratinocyt in apoptose te gaan. Hoekzema: 'Basale keratinocyten bepalen of en hoe er gerepareerd wordt. Tijdens de celcyclus is er gedurende bijvoorbeeld de G1-arrest tijd om DNA-reparatie uit te voeren. P53 speelt hierbij een belangrijke rol. Na DNA-schade neemt de hoeveelheid actief p53 in de celkern toe en werkt als "rempe-daal" op de celcyclus.' Bij NMHK komen veel mutaties in p53 voor, bijna altijd in het DNA-bindende domein, waardoor het zijn functie verliest. Hoekzema eindigde met de rol van de *Hedgehog pathway*, cruciaal voor de embryonale ontwikkeling maar bij volwassenen doorgaans uitgeschakeld. Bij BCC lijkt er in alle gevallen overactivatie van de *Hedgehog pathway*. Mogelijk kan interventie in *Hedgehog*-signalering worden gebruikt als behandeling bij NMHK.

HIDRADENITIS SUPPURATIVA

Dr. Hessel van der Zee (dermatoloog i.o., Erasmus MC, Rotterdam) gaf uitleg over hidradenitis suppurativa (HS). De huidaandoening wordt gekenmerkt door terugkerende ontstekingen, met name in de liezen en oksels, op de billen en onder de borsten. 'In de jaren negentig werd duidelijk dat ontstekingen vanuit de haarfollikels komen en niet vanuit de zweetklieren. Voor het scoren van de ernst van de aandoening wordt een oude classificatiemethode, de hurleyscore met een schaal van I tot III, gebruikt. 90% van de patiënten valt binnen I en geneest vrijwel zonder littekens. Hurley II wordt gekenmerkt door verlittekening en fistels en bij III is een heel gebied aangedaan.' Erfelijke aanleg lijkt een rol te spelen bij HS. Daarnaast is er onder meer een associatie met roken, overgewicht en waarschijnlijk de ziekte van Crohn. De ernst van HS lijkt onder andere afhankelijk van het BMI, mogelijk kan dat verklaard worden doordat bij meer huidplooien meer frictie komt kijken. Van der Zee: 'Onze hypothese is dat HS het resultaat is van een ongecontroleerde inflammatoire reactie op keratine, vrijgekomen uit gerupteerde cysten. Genetische aanleg en leefstijl-

factoren kunnen tot plugging van de haarfollikels leiden en via cysten uiteindelijk een ontstekingsreactie veroorzaken. De behandeling bestaat, afhankelijk van de ernst, uit leefregels, antibiotica en resorcinol (I) gecombineerd met chirurgische *deroofing* (II) of anti-TNF en grotere excisies (III).

AQUATISCHE DERMATOLOGIE

Tot slot bracht Menno Gaastra (dermatoloog, Centrum Oosterwal, Alkmaar) de aanwezigen op de hoogte van de aquatische dermatologie. Hieronder vallen contactdermatitis, infecties, verwondingen, overgevoelighedsreacties, beten, maar ook barotrauma en elektrische shock. Kwallen en vissen maar ook anemonen en koraal kunnen voor problemen zorgen door hun verdedigingsmechanismen met netelcellen (nematocyst). Het verlamme gif, waarmee deze cellen gevuld zijn, dringt diep door en kan voor systemische reacties zorgen. Het effect van een steek kan diepe necrose en verlittekening zijn en gaat vaak gepaard met veel pijn. Huishoudazijn werkt in de meeste gevallen door de netelcellen te inactiveren. Gaastra besprak het gevaar van een aantal specifieke kwallen en andere zeedieren. Bijzonder is dat regelmatig wordt gezien dat een huidreactie na een periode van drie maanden tot een jaar terugkomt, soms zelfs heftiger dan de initiële reactie. Waar dit door komt is niet bekend. Gaastra: 'Het is 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.' Gewone antibiotica werken doorgaans niet, mupirocine, ciprofloxacin en trimethoprim-sulfamethoxazole worden daarom veelal gebruikt.'

Na een afsluitende lunch bracht de boot het gezelschap terug naar Lauwersoog. De deelnemers en organisatie kunnen terugkijken op een geslaagde editie van de Eilanddagen Dermatologie.

De Eilanddagen werden financieel mogelijk gemaakt door Abbott Immunology.



LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Melanoom in een naevus spilus

K. van der Oord¹, J.F. Heeren², C. Bertrand³, L.M.T. van der Spek-Keijser⁴

¹ Anios, afdeling Dermatologie, Franciscus ziekenhuis, Roosendaal

² Physician assistant, afdeling Chirurgie, Franciscus ziekenhuis, Roosendaal

³ Patholoog, afdeling Pathologie, Lievensberg ziekenhuis, Bergen op Zoom

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Franciscus ziekenhuis, Roosendaal

Correspondentieadres:

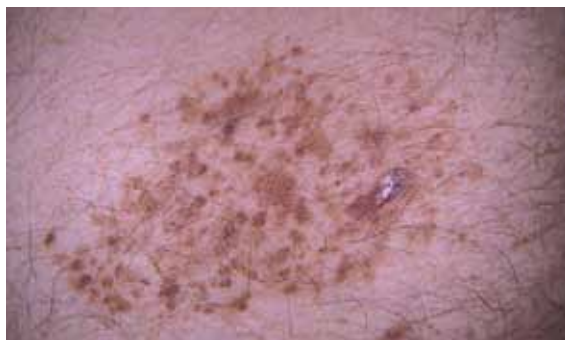
Joyce Heeren

E-mail: jfheeren@fzr.nl

Een naevus spilus is een congenitale pigmentafwijking en wordt gekenmerkt door gepigmenteerde maculae op een gehyperpigmenteerde ondergrond.¹ De donkere pigmentaties kunnen later in het leven ontstaan.² In de literatuur wordt sporadisch melding gemaakt van maligne onttaarding in dit soort laesies.³⁻⁶ In deze casus wordt een patiënt besproken die een melanoom ontwikkelde in een naevus spilus.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Op de polikliniek dermatologie zagen wij in augustus 2011 een 65-jarige blanke man op advies van de internist. Zij had een naevoïde afwijking op de rug van patiënt gezien. Volgens de patiënt zat de naevus er al jaren en was deze niet veranderd. Hij vertelde nooit een overmatige zoonaanbidder te zijn geweest. De familieanamnese was blanco voor melanoom. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een patiënt met huidtype II en een beperkt aantal naevi op de romp.



Figuur 1. Op de flank is een matig scherp begrensd lichtbruin gebied aanwezig, van 4 bij 7 cm groot, met hierin een honderdtal gegroepeerde lichtbruine tot bruine maculae. Aan de mediale zijde in de laesie werd een opvallende, donkere geïnfilteerde partij gezien.



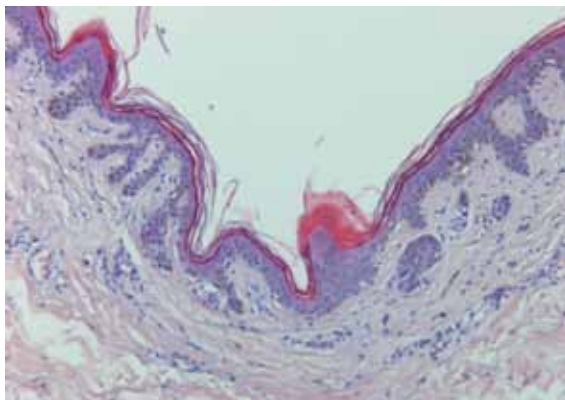
Figuur 2. Opvallende partij met als uiteindelijke ABCD-score 6,8.

Links lateraal op de bovenrug was een matig scherp begrensd lichtbruin gebied aanwezig van 4 bij 7 cm groot met hierin een honderdtal gegroepeerde lichtbruine tot bruine maculae. Aan de mediale zijde in de laesie werd een opvallende, donkere geïnfilteerde partij gezien (figuur 1).

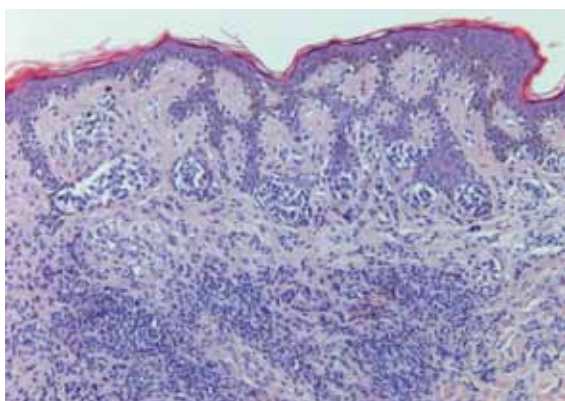
Bij dermatoscopisch onderzoek zagen wij gegroepeerde lichtbruine egaal gekleurde maculae. Rechts in de laesie was een erythemateuze slecht afgrensbare asymmetrische partij zichtbaar met verschillende kleuren in 6 segmenten. Opvallend was het inverse netwerk (witte lijnen met bruine mazen) en de vaatinjectie bestaande uit enkele irregulaire- en puntvaatjes die pleiten voor een melanoom. De uiteindelijke ABCD-score was 6,8 (A=2x1,3; B=2x0,1; C=5x0,5; D=3x0,5) wat pleit voor een maligne melanocytaire laesie (figuur 2).

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een melanoom in een naevus spilus of in geagimineerde lentigines.

Vanwege het klinisch beeld werd het voor melanoom verdachte deel van de naevus spilus geëxci-deerd. Histologisch onderzoek liet een radicaal verwijderd superficieel spreidend melanoom zien met invasieve groei, Clark level 3 en een breslowdikte van 0,8 mm. Er was geen opvallende mitotische activiteit, geen ulceratie maar wel regressie (figuur 3 en 4). Volgens de AJCC-classificatie betreft het een melanoom stadium IA. De patiënt werd naar de oncologisch chirurg verwezen voor protocollaire re-excisie, met verwijdering van de complete laesie. Aanvullend histologisch onderzoek toonde het beeld van een naevus spilus, van het maculeuze type, met hierin ook nog dysplastische partijen. De follow-up zal plaatsvinden conform de nationale richtlijnen melanoom.



Figuur 3. Naevus spilus met een lentigo-simplextraject (200 x vergroot).



Figuur 4. Naevus spilus met een melanoomtraject (200 x vergroot).

DISCUSSIE

Over het voorkomen van een naevus spilus is niet veel bekend. In een Amerikaans onderzoek uit 1996 werd een incidentie van 2,3% beschreven bij blanke volwassenen in een dermatologische privékliniek in New York en 2,1% bij blanke kinderen tussen de 8 en 16 jaar in Zwitserland.^{7,8} De prevalentie in donkere rassen is onbekend. Bij pasgeborenen is dit getal waarschijnlijk lager dan 1 op 1000.⁶ Een naevus spilus is bij de geboorte meestal zichtbaar als een café-au-laitvlek waarbij de donkere pigmentaties op latere leeftijd verschijnen.¹

Bepaalde kenmerken van een naevus spilus worden mogelijk met een verhoogd risico op een melanoom geassocieerd zoals een congenitale aanwezige laesie, klinische irregulariteit en een atypisch histologisch beeld.^{1,4}

Nog een belangrijk punt bij het beoordelen van een naevus spilus is dat er twee klinische vormen te onderscheiden zijn die ieder een ander risico op maligne ontanding hebben.^{9,10} Het betreft een naevus spilus maculosus met donkere maculae in een regelmatig patroon. De tweede vorm is de naevus spilus papulosus en wordt gekenmerkt door donkere papels van verschillende grootte, die onregelmatig verspreid zijn over het oppervlak. Het risico op maligne ontanding zou vooral verhoogd zijn bij de maculeuze vorm.^{9,10}

Voor de differentiële diagnose werd er bij onze casus nog aan geagimineerde lentigines gedacht. Bij

geagimineerde lentigines is ook sprake van gegroepeerde (licht-)bruine maculae, echter zonder onderliggende diffuus lichtbruine pigmentatie.

Bij de patiënt in deze casus werd de naevus spilus in toto geëxcideerd. De beperkte literatuur is niet eenduidig of een naevus spilus wel of niet geheel verwijderd moet worden. Wat is het risico dat er nogmaals een melanoom ontstaat? Vaak gaat het om relatief grote naevi die verwijderd moeten worden. Wanneer men de risicofactoren bekijkt, zal men zelf een inschatting moeten maken wanneer een excisie wel of niet geïndiceerd is.

CONCLUSIE

Concluderend zagen wij een 65-jarige man bij wie in een reeds lang bestaande naevus spilus een superficiael spreidend melanoom werd vastgesteld. De naevus spilus werd in zijn geheel radicaal verwijderd en toonde bij histologisch onderzoek nog andere atypische partijen.

DANKBETUIGING

Met dank aan mw. dr. N.A. Kukutsch, dermatoloog bij het LUMC, voor het medebeoordelen van de dermatoscopische beelden.

LITERATUUR

1. Steward DM, Altman J, Mehregan AH. Speckled lentiginous nevus. *Arch Dermatol* 1978;114:895-6
2. Falo LD Jr, Sober AJ, Barnhill RL. Evolution of a nevus spilus. *Dermatology* 1994;189:382-3
3. Holger A, Haenssle MD, Kjell M, Kaune, MD. Melanoma arising in segmental nevus spilus: Detection by sequential digital dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:337-341.
4. Angit C, Khirwadkar N, Azurdia RM. Malignant melanoma arising in a nevus spilus. *Dermatology Online Journal* 2011 Apr; 17(4):10. [PubMed]
5. Borrego I, Hernandez Santana J, Baez PO, Hernandez Hernandez B. Naevus spilus as a precursor of cutaneous melanoma: report of a case and literature review. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:515-7. [PubMed]
6. Rhodes AR. Nevus Spilus: a potential precursor of cutaneous melanoma worthy of aggressive surgical excision? *Ped Dermatol* 1996;13(3):250-2. [PubMed]
7. Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS. Congenital nevi, nevus-like nevi, nevi spili, and café au lait spots in patients with malignant melanoma. *J dermatol surg oncol* 1985;11:275-80.
8. Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW. Frequency of congenital nevi, nevi spili and café au lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 939 children. *Dermatologica* 1990;180:118-23.
9. VIDAURI-DE LA CRUZ H, HAPPLE R. Two distinct types of speckled lentiginous nevi characterized by macular vs popular speckles. *Dermatology* 2006; 212:53-8. [PubMed]
10. HAPPLE R. Speckled lentiginous naevus: which of the two disorders do you mean? *Clin Exp Dermatol* 2008 Apr;34:133-5. [PubMed]

SAMENVATTING

Op de polikliniek dermatologie werd een 65-jarige blanke man gezien met een superficiael spreidend melanoom in een maculeuze naevus spilus. Nadat in eerste instantie enkel het melanoom werd geëxcideerd, is nadien ook de 4 bij 7 cm grote naevus spilus volledig verwijderd. Pathologisch onderzoek toonde ook hierin nog dysplastische partijen.

TREFWOORDEN

naevus spilus – maculosus – melanoom – congenitale laesie

SUMMARY

A 65 year old caucasian male presented to our dermatology clinic with a superficial spreading malignant melanoma arising in a macular naevus spilus. Initially the melanoma was excised but subsequently the entire naevus spilus lesion was also excised. Pathology revealed dysplastic naevi in that specimen as well.

KEYWORDS

nevus spilus – maculosus – melanoma – congenital lesion

T-celprolymfocytenleukemie met huidinfiltratie en systemisch capillairleksyndroom

C.W. van Haselen¹, J. Toonstra²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Slingeland Ziekenhuis

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC, Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. C.W. van Haselen

Afdeling Dermatologie

Slingeland Ziekenhuis

Postbus 169

7000 AD Doetinchem

Telefoon: 0314-329591

E-mail: c.van.haselen@slingeland.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

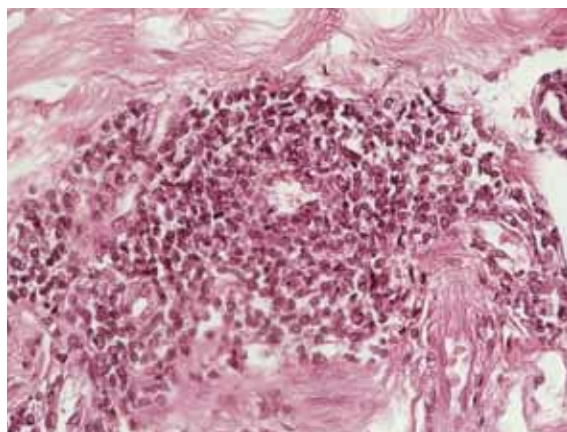
Anamnese

Een 60-jarige zieke vrouw presenteerde zich in september 1997 in verband met een sinds twee weken ontstane huidafwijking in combinatie met oedeem en een gewichtstoename van 10 kg in dezelfde periode. Daarnaast had ze klachten van nachtzweeten, koorts, paresthesie van de vingers en recent had ze twee antibioticumkuren gehad in verband met een keelontsteking. De niet-jeukende huidafwijkingen waren begonnen aan de voeten en daarna snel over de rest van het lichaam uitgebreid. Het oedeem was in dezelfde periode ontstaan en progressief. Er was anamnestic sprake van oliguria.

De voorgeschiedenis meldt een reumafactor negatieve reumatoïde artritis en een chronische T-celleukemie, beide gediagnosticeerd in maart 1995. De leukemie werd bij toeval vastgesteld toen



Figuur 1. Symmetrische niet-schilferende papels confluërend tot grotere gebieden op romp en extremiteiten.



Figuur 2. Perivascular en intravasaal kleine tot middelgrote lymfoïde cellen (originele vergroting $\times 400$).

patiënte zich presenteerde met artralgie bij de reumatoloog. Er was sprake van $14,2 \times 10^9$ leukocyten met in de differentiatie enkele atypische lymfocyten, 43% segmentkernigen en 49% lymfocyten. In het perifere bloed was sprake van een afwijkende T-celpopulatie met een CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, TCR $\alpha\beta$ -, TCR $\gamma\delta$ - fenotype. In ongeveer 35% van de kernhoudende cellen was sprake van klonale genherschikking van het $\beta 1$ -locus en $\beta 2$ -locus van het TCR- β -gen en van V $\gamma 2/4$ -J $\gamma 1.3/2.3$ en V γg -J $\gamma 1.3/2.3$ van het TCR- γ -gen. In het beenmerg werden atypische lymfoïde cellen met pseudonuclei en ruim cytoplasma gezien, passend bij prolymfocyten.

Aan medicatie gebruikte zij hydroxychloroquine.

Lichamelijk onderzoek

Bij inspectie werden niet geheel wegdrukbaar paarse niet-schilferende papels en plaques verspreid over romp en extremiteiten waargenomen. Op de romp conflueerden deze laesies tot grotere gebieden. Er was sprake van oedeem van de extremiteiten, de romp en in het gelaat (figuur 1). Cervicaal, axillair en inguinaal waren vergrote lymfklieren met afmetingen variërend in grootte van 1 tot 3 cm palpabel. Zowel de lever als milt waren vergroot en kwamen beide 2 cm onder de ribbenboog uit. De temperatuur bedroeg 38 graden Celsius. De bloeddruk was RR 130/80 mm Hg bij een hartfrequentie van honderd slagen per minuut.

Histopathologisch onderzoek toonde een normale epidermis met eronder een infiltraatvrije zone. In de dermis bevonden zich perivasculaire infiltraten met ook infiltratie in de vaatwand bestaande uit kleine tot middelgrote atypische lymfoïde cellen, bijna allemaal met een geïndenteerde hyperchromatische kern. Een minderheid van de kernen had nucleoli en incidenteel werd een blastaire cel waargenomen. Vergelijkbare cellen werden ook in de vaatlumina aangetroffen (figuur 2).

Immunohistochemisch onderzoek toonde aankleuring met de T-celmarkers CD2, 3, 5. De cellen waren fenotype TCR $\alpha\beta$ + en hadden een supressor fenotype; CD8+, Verder was het infiltraat CD4-, CD20-, CD30- en CD45-.

Aanvullend onderzoek

Een geëxcideerde inguinale lymfklier toonde een verstoorde architectuur waarin alleen nog de resten van follikels werden gezien met ook een paracorticale expansie van atypische cellen in het omgevende vetweefsel. De cellen hadden hetzelfde fenotype als in de huid.

Beenmergonderzoek toonde een toename van lymfoïde cellen met kenmerken van T-prolymfocyten. Bij laboratoriumonderzoek was er sprake van $82,8 \times 10^9$ leukocyten bij een verder normaal hemogram. De differentiatie toonde lymfocytose. Er waren lichte leverfunctiestoornissen. Het LDH bedroeg 1550 U/l (normaal 300-620).

Bij beeldvormend onderzoek was er sprake van een pleurale effusie, ascites, hepatosplenomegalie en multiple lymfomen bij de lever en pancreas alsmede para-iliacaal en retroperitoneaal.

Diagnose

T-celprolymfocytenleukemie met huidinfiltratie en systemisch capillairleksyndroom

Beloop en behandeling

Patiënte werd behandeld met drie cycli deoxycoryformycine (Pentostatin®) 4 mg/m², prednison en furosemide wat resulteerde in respectievelijk een afname van het aantal leukocyten en een vermindering van het oedeem. Na de derde cyclus bleek de reactie te stagneren en werd CHOP-chemotherapie gegeven met als gevolg het normaliseren van het aantal leukocyten, en het verdwijnen van de lymfadenopathie en huidafwijkingen. In oktober 1998 ontwikkelde patiënte wederom multiple huidlokalisaties, onder andere een tumor met een doorsnede van 6 cm op de rechterborst bij afwezigheid van vergrote lymfklieren en zonder leukemisch bloedbeeld. Als palliatieve behandeling werd etoposide, chloorambucil en prednison (CEP-chemotherapie) gegeven. Effect bleef uit en er ontwikkelde zich een fors lymfklierpakket in de rechteroksel. Aanvullend werden twee hooggedoseerde fracties radiotherapie gegeven. In januari 1999 is patiënte overleden.

BESPREKING

Deze casus dateert van mijn opleidingstijd (CvH) en omdat wij recent een artikel over het systemisch capillairleksyndroom (CLS) in relatie met de zoönose trichinose¹ lasen, besloten wij dit casereport op te stellen. Het CLS werd voor het eerst beschreven in 1960 en de reden is een toename van de permeabiliteit op capillair niveau waarbij er uiteenlopende oorzaken zijn beschreven, waaronder ook aandoeningen zoals psoriasis.^{2,3} De associatie tussen T-celprolymfocytenleukemie (T-PLL) met huidinfiltratie en CLS is niet eerder beschreven. Er zijn wel twee casereports waarbij het CLS optrad in het kader van het sézarysyndroom; een mild CLS met toename tijdens CHOP-chemotherapie⁴ en een door cyclosporine geïnduceerd CLS.⁵ In relatie met leukemie wordt het CLS meestal beschreven in het kader van de bijwerkingen van de therapie.² T-PLL

is een zeldzame hematologische maligniteit waarbij specifieke huidinfiltratie in wisselende percentages wordt beschreven. Ook aspecifieke symptomen worden genoemd, zoals oedeem en purpura.⁶ Het oedeem wordt overigens in dit betreffende artikel niet geduid als een uiting van CLS.⁶ Infiltratie van extramedullaire organen bij T-PLL is niet ongevoel met percentages rond de 25 voor de huid in grote studies.⁷ Daarnaast is de immunofenotypische switch van CD4+ naar CD8+ zeer zeldzaam. In een casereport waarin dit het geval is, wordt overigens ook huidinfiltratie beschreven.⁸

De toegenomen capillaire hyperpermeabiliteit van het CLS kan worden onderverdeeld in drie hoofdgroepen: idiopathisch, geassocieerd met huidafwijkingen en als bijwerking van geneesmiddelen.⁹ Onze patiënt valt in de groep waarbij een huidafwijking, in dit geval de leukemia cutis, de oorzaak is. Er is aangetoond dat de vasculaire endotheliale groeifactoren een rol spelen in de angiogenese van leukemie waarbij gespeculeerd kan worden dat dit bijdraagt aan de pathogenese van het CLS. In-vitrostudies tonen namelijk aan dat retinoiden de vasculaire groeifactor gentranscriptie stimuleren en dit mechanisme kan ook een rol spelen bij het zogenaamde retinoidengeïnduceerde CLS dat kan optreden bij de behandeling van leukemie, maar ook van psoriasis pustulosa.⁹ Het optreden van CLS in combinatie met graft-versus-hostdisease (GVHD) is gerapporteerd tijdens IL-2 therapie, een cytokine met een rol bij de T-celactivatie in GVHD en dat blijkbaar CLS kan induceren.¹⁰ Verder kan een geactiveerd complementsysteem met een verlaagde activiteit van de C1-esteraseremmer bijdragen.¹¹ Het is belangrijk het CLS tijdig te herkennen omdat het kan leiden tot een hypovolemische shock door de ophoping van vocht en eiwitten in de interstitiële ruimte. De symptomen zijn verder: koorts, gelokaliseerd of diffuus oedeem van de huid, gewichtstoename, nierfalen, spierproblematiek, pericardeffusie, harttamponade⁹ en bij onze patiënte dus ook pleurale effusie. Het bloedonderzoek toont leukocytose, een toegenomen hematocriet, neutrofilie, hypoproteïnemie of hypoalbuminemie en IgG-monoclonale gammopathie.⁹

Dermatologie is een multidisciplinair vakgebied waarbij huidafwijkingen aanwijzingen kunnen geven

voor onderliggende problematiek. In dit casereport wordt beschreven hoe het CLS in relatie met een T-PLL zich presenteert. Het betreft wel een uitzonderlijke casus, zeker omdat er ook nog een immunofenotypische switch optrad. Leukemia cutis kan worden toegevoegd aan de rij uiteenlopende (vaak zeldzame) ziektebeelden als oorzaak van het CLS.

LITERATUUR

1. Leer-Buter C van, Kortbeek LM, Beckers P. Oedeem, rhabdomyolyse en eosinofilie bij een Nederlandse man. *Tijdschr Infect* 2011;6:187-91.
2. Beuls E, Rijnders BJA. Systemisch capillairleuksyndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:229-32.
3. Bressan AL, Gripp A, Fontenelle de Oliveira E, Da Silva RS. Systemic capillary leak syndrome. *An Bras Dermatol* 2011;86:593-5.
4. Dereure O, Portales P, Clot J, et al. Biclinal Sézary syndrome with capillary leak syndrome. *Dermatology* 1994;188:152-6.
5. Ramon D, Betloch I, Jimenez A, et al. Remission of Sézary's syndrome with ciclosporin A. Mild capillary leak syndrome as an unusual side effect. *Acta Derm Venereol* 1986;66:80-2.
6. Magro CM, Morrison CD, Heerema N, et al. T-cell prolymphocytic leukemia: an aggressive T cell malignancy with frequent cutaneous tropism. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:467-77.
7. Matutes E, Catovsky D. Mature T-cell leukemias and leukemia/Lymphoma syndromes; review of our experience in 175 cases. *Leuk lymphoma* 1991;4:81-91.
8. Tse E, So C-C, Cheung WWW, Kwong Y-L. T-cell prolymphocytic leukemia: spontaneous immunophenotypical switch from CD4 to CD 8 expression. *Ann Hematol* 2011;90:479-81.
9. Vos LE, Vermeer MH, Pavel S. Acitretin induces capillary leak syndrome in a patient with pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:339-42.
10. Hamon MD, Prentice HG, Gottlieb DJ, et al. Immunotherapy with interleukin 2 after ABMT in AML. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:399-401.
11. Nürnberger W, Michelman I, Petrik K, et al. Activity of C1 esterase inhibitor in patients with vascular leak syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1993;67:17-21.

SAMENVATTING

Een 60-jarige vrouw met een voorgeschiedenis van chronische T-celleukemie presenteerde zich met sinds twee weken een symmetrische, gegeneraliseerde, jeukende huiduitslag in combinatie met oedeem en een toename in gewicht van 10 kg.

De diagnose T-celprolymfocytenleukemie met huidinfiltratie en systemisch capillairleuksyndroom werd gesteld op grond van het klinisch beeld en de voorgeschiedenis. Deze casus draagt bij aan de discussie over oorzaken en pathofysiologie van het systemisch capillairleuksyndroom.

TREFWOORDEN

leukemia cutis – capillairleuksyndroom

SUMMARY

A 60-year-old woman with a history of chronic T-cell leukemia presented with a 2 week history of a symmetrical, generalized itching skin eruption in combination with oedema and weight gain of 10 kg.

A diagnosis of T-cell prolymphocytic leukaemia with skin involvement and capillary leak syndrome was made on the basis of clinical picture and the history.

This case report contributes to the discussion regarding causes and pathophysiology of the systemic capillary leak syndrome.

KEYWORDS

leukemia cutis – capillary leak syndrome

KENNISQUIZ

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:

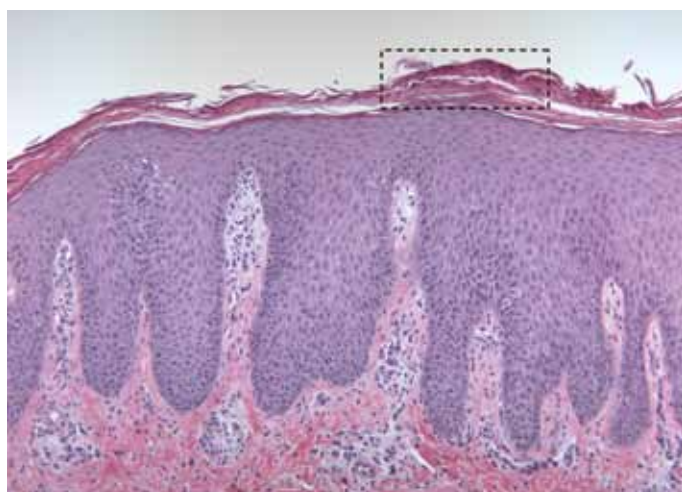
P.K. Dikrama

Erasmus Medisch Centrum

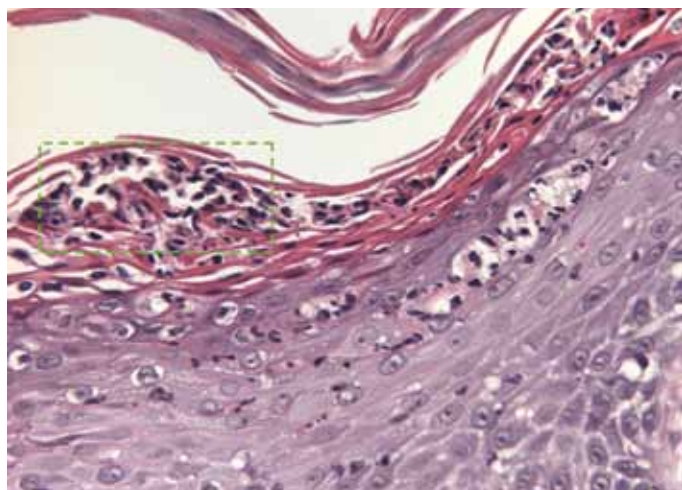
Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



Figuur 1.



Figuur 2.

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 is deze dermatopathologische kennistest opgezet. Wij hebben 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.

CASUS 3

1. Van welk histologisch reactiepatroon is hier het meest sprake (figuur 1)?
 - a. spongiotisch reactiepatroon
 - b. psoriasiform reactiepatroon
 - c. grensvlakreactiepatroon
 - d. vesicobulleus reactiepatroon
 - e. granulomateus reactiepatroon
 - f. vasculopathisch reactiepatroon
2. Wat wordt in het zwarte kader weergegeven (figuur 1)?
 - a. parakeratose
 - b. gisten
 - c. neutrofiële granulocyten
 - d. lymfocyten
3. Er is hier sprake van (figuur 1):
 - a. hypergranulose en acanthose
 - b. hypogranulose en zaagtandvormige retelijsten
 - c. agranulose en gedilateerde capillairen in de papil-toppen
 - d. pseudocarcinomateuze hyperplasie

4. Wat wordt in het groene kader weergegeven (figuur 2)?
- a. serumcrust
 - b. parakeratose
 - c. microabces van Munro
 - d. microabces van Kogoj
 - e. microabces van Pautrier
5. De histologische bevindingen passen het meest bij:
- a. lichen simplex
 - b. chronisch eczeem
 - c. pityriasis rubra pilaris
 - d. psoriasis vulgaris

De antwoorden vindt u op [paginapagina 457](#).

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Zink

W.A. van Vloten

*Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie**Correspondentieadres:**Willem A. van Vloten**E-mail: w.a.vanvloten@wx.nl*

GESCHIEDENIS

Al in de prehistorie zijn er meldingen over zink. Vanaf de 10^e eeuw voor Christus, lang voor de ontdekking van zink als apart metaal, werd zinkerts gebruikt om een zink-koppermengsel te maken, het messing. De Engelse naam voor messing, *brass*, wordt soms foutief vertaald met brons, doch dit laatste is echter een mengsel van koper en tin. Beelden en ornamenten gemaakt van zink of een legering met zink zijn al beschreven ver voor onze jaartelling. Het betrof dan veelal samenstellingen met lood, ijzer of andere metalen. In Griekse geschriften van de 4^e eeuw voor Christus wordt zink beschreven als “druppels vals zilver”. De zinkmijnen bij Zawar in India zijn actief vanaf de 1^{ste} eeuw voor Christus. Pas in de 16^e eeuw werd zink echt bekend in Europa. De naam zink werd vermoedelijk voor het eerst gebruikt door Paracelsus, een beroemd arts, botanicus en alchemist, die leefde van 1493 tot 1541. Het woord zink is wellicht afgeleid van het Duitse woord *Zinke* (vorktand, geweijspunt, rotsspits). Of van het Perzische woord سنگ (seng) dat rots betekent. Rond 1800 ontdekten Luigi Galvani (1737-1798) en Alessandro Volta (1745-1827) de elektrochemische eigenschappen van zink.

EIGENSCHAPPEN

Zink, Zn, heeft atoomnummer 30, nummer 1 van groep 12 van het periodiek systeem. Het heeft een



Figuur 1. Luigi Galvani.



Figuur 2. Alessandro Volta.

hexagonale kristalstructuur en is zilvergrijs van kleur. Het smeltpunt is relatief laag namelijk 419,53 °C.

In de natuur komt het voor als zinkblende (sphalerite), een zinksulfidemineraal.

Het meeste zink wordt gevonden in China, Peru, Australië, India, de Verenigde Staten en Canada. Per jaar wordt ongeveer 8.610.000 ton zink gewonnen. Zink wordt voor 50% gebruikt bij het galvaniseren (anti-corrosiecoating van staal), genoemd naar Luigi Aloisio Galvani, een arts en natuurkundige die leefde en werkte in Bologna van 1737 tot 1798. Ongeveer 12% wordt verwerkt tot messing. Zink wordt ook gebruikt in de bouw, voor dakbedekking en regenafvoer en in batterijen.

Zink is een belangrijk sporenelement voor plant, dier en mens en komt voor in ruim honderd enzymen. Het speelt een grote rol bij de stofwisseling van DNA, RNA, signaaltransductie en genexpressie.

De mens beschikt over 2-5 gram zink, verdeeld over het lichaam. De grootste hoeveelheden zink zijn terug te vinden in de hersenen, spieren, botten, nieren en lever. De prostaat bevat de hoogste concentratie zink. De dagelijkse benodigde hoeveelheid zink is 8 mg/dag voor vrouwen en 11 mg/dag voor mannen. Granen, bonen, noten, rood vlees, lever, oesters en kreeft bevatten veel zink.

Zinkgebrek komt wereldwijd zeer veel voor. Bij kinderen uit zich dat onder andere in groeivertraging, vertraagde seksuele ontwikkeling, diarree en verhoogde kans op infecties. Ook de huid kan gevolgen ondergaan van zinkdeficiëntie. Acrodermatitis enteropathica is een autosomaal recessieve stofwisselingsziekte waarbij zinkdeficiëntie een rol speelt. Kenmerkend zijn onder meer het op zeer jeugdige leeftijd ontstaan van erythemasquameuze deels crusteuze huidafwijkingen rond de mond en neus, op de handen en voeten, in de liezen en op het perineum. Daarnaast hebben de patiënten ook diarree. Patiënten moeten hun gehele leven extra zink blijven innemen.

Bij het langdurig gebruik van parenterale voeding, zoals wel wordt gegeven bij de ziekte van Crohn, kan al heel snel zinkdeficiëntie optreden. Dit kan dan leiden tot huidafwijkingen zoals deze ook voorkomen bij acrodermatitis enteropathica. Toevoeging van voldoende zink aan de parenterale voeding doet deze huidafwijkingen weer snel verdwijnen.

Er is geen overgevoeligheid voor zink als metaal beschreven. Zink kan toxisch zijn wanneer dit in

grote hoeveelheden wordt ingenomen. Het kan dan ook de ijzer- en koperopname verstoren.

GEBRUIK IN DE DERMATOLOGIE

Zinkverbindingen worden wereldwijd veel gebruikt voor uitwendig gebruik, vooral in de vorm van zinkoxide.

Zinkoxide werd voor het eerst in de dermatologie gebruikt in de 19e eeuw door Oskar Lassar (1849-1907) en Paul Gerson Unna (1850-1929).

Hier wordt een aantal van de meest voorkomende preparaten genoemd. De opsomming is niet volledig.

Calamine lotion bestaat uit calamine (bevat zink en ijzer), fenol, zinkoxide, glycerol, natriumcitraat en water. Het wordt veel gebruikt bij jeuk vanwege de verkoelende, indrogende en jeukstillende werking van het prepraat.

Zinkoxidezalf (zinkzalf) is een mengsel van 10% zinkoxide in witte vaseline en wordt veel gebruikt op de huid. Het heeft een verkoelende en adstringerende werking. Het is populair bij de behandeling van geïrriteerde babybiljetjes.

Zinkoxidepasta bestaat uit 15 g zinkoxide, 25 g zetmeel, 10 g paraffine subliquidum en 40 g, witte vaseline. Dit preparaat wordt al dan niet in combinatie met ichthammol, koolteer of calamine gebruikt vanwege de absorberende werking. Het betreft gebruik bij geïrriteerde huid rondom het *ulcus cruris*.

Lotio alba is een schudmengsel bestaande uit 200 g talk, 200 g zinkoxide, 200 g propyleenglycol en 735 ml water. Dit schudsel wordt vooral gebruikt bij jeuk. Hiermee kunnen dan grote delen van de huid worden ingesmeerd. Het heeft een verkoelende werking. Er bestaat ook een *lotio alba spirituosa*, waarbij er behalve *lotio alba* ook alcohol in zit.

Zinkoxidesmeersel FNA (*linimentum zinci oxidi oleosum*), eventueel met 5% *sulfur praecipitatis*. Dit is een dunne goed smeerbare vette zalf met een verkoelende, beschermende en indrogende werking op de huid.

ZOK-zalf bevat arachidisolie (33%), calciumhydroxide (33%), zinkoxide (33%) en *cera alba* (1%). Het werkzame bestanddeel is zinkoxide. ZOK-zalf



Figuur 4. Lotio alba.

werkt verkoelend en beschermt de huid. Daarnaast werkt het indrogend en samentrekkend op vochtige huidaandoeningen. De emulsie is zeer instabiel. ZOK-zalf is te gebruiken bij nattende huidaandoeningen wanneer indifferente behandeling nuttig is.

In antizonnebrandmiddelen

Zinkoxide is een actief bestanddeel van antizonnebrandmiddelen. Het absorbeert alle straling beneden de 360 nm. Het beschermt goed tegen veroudering door UV-stralen en het ontstaan van huidkanker.

Hoofdroos

Zinkpyrithion wordt veel gebruikt bij de behandeling van hoofdroos en seborroisch eczeem. Het is een onderdeel van de antiroosshampoo 'Head en Shoulders', die in 1961 na tien jaar onderzoek op de markt kwam. Het werkt op de keratinizatie en de talgproductie. Daarnaast heeft het een antischimmelmelwerking, met name op de *Malassezia furfur*.

Curiosa

Het zinkviooltje (*Viola lutea* *supsp. calaminaria*) is in Nederland een zeer zeldzaam plantje. Het komt vooral voor in de Belgische provincie Luik bij Kelmis, waar tot in de 20ste eeuw zinkmijnen waren. Door de Geul werd zink vanuit het Belgische Kelmis naar Zuid Limburg gebracht. Het plantje heeft zich niet alleen aangepast aan het hoge zinkgehalte in de grond, het is er zelfs van afhankelijk. Bij het schoner worden van het water verdwijnt het zinkviooltje. Het zinkviooltje is wettelijk beschermd in Nederland en staat op de Nederlandse Rode Lijst van planten.

OM VERDER TE LEZEN

- Polano MK. Topical skin therapy. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984.
- Vloten WA van, Bos LP. Skin lesions in acquired zinc deficiency due to parenteral nutrition. *Dermatologica*. 1978;156(3):175-83.
- Bae YS, Hil ND, Bibi Y, Dreier J, Cohen AD. Innovative uses for zinc in dermatology. *Dermatology Clinics* 2010;28:587-597.
- Hollander A. Dermatologic therapy of yesterday and today. *New England Journal of Medicine* 1956;255:833-838.



Figuur 3. Zinkzalf.

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.A. Kukutsch

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinadreef 2

2300 RC Leiden

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

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 459.

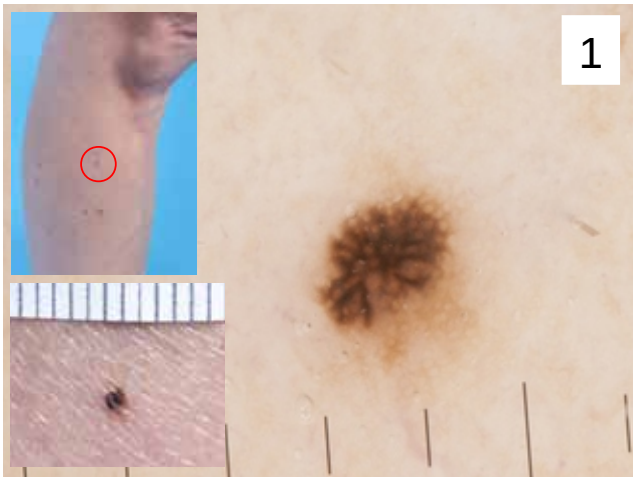
Naevus naevocellularis (E)
 Spitz/Reed naevus (V)
 Blue naevus (T)
 Dysplastisch naevus naevocellularis (R)
 Melanoom/Melanoom in situ (I)
 Melanoommetastase (P)
 Lentigo benigna (O)
 Lentigo maligna (K)
 Morbus bowen (A)
 Basaalcelcarcinoom (N)
 Keratoacanthoom (M)
 Plaveiselcelcarcinoom (C)
 Dermatofibroom (W)
 Verruca seborrhoica (F)
 Talgklierhyperplasie (W)
 Angioom/Angiokeratoom (S)
 Granuloma pyogenicum (I)
 Clearcellacanthoom(V)
 Hematoom/Hemorrhagie (Z)

De antwoorden vindt u op pagina pagina 459.

Casus	1	2	3	4	5	6
Letter						

Bij casus 2, geplaatst in het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, nummer 5, mei 2012, pagina 315 is per abuis bij basaalcelcarcinoom de letter (H) geplaatst. Dit had een (B) moeten zijn om wel tot de juiste oplossing te komen: Behçet.

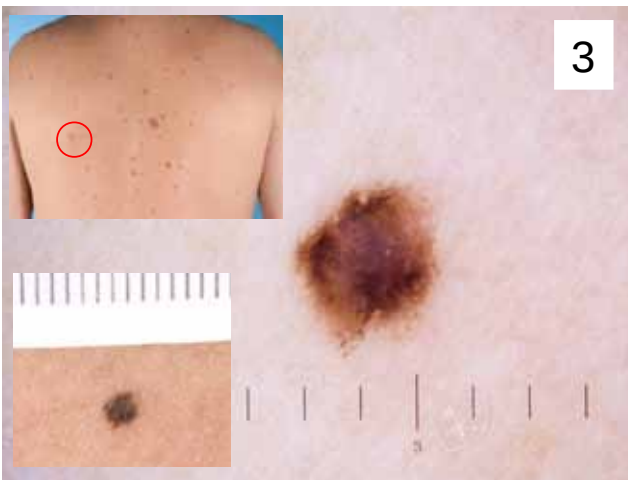
Serie 3: Kleine gepigmenteerde laesies



♀ 39 jaar. Sinds 2 maanden een gepigmenteerde macula op de kuit, die veranderd is van aspect.



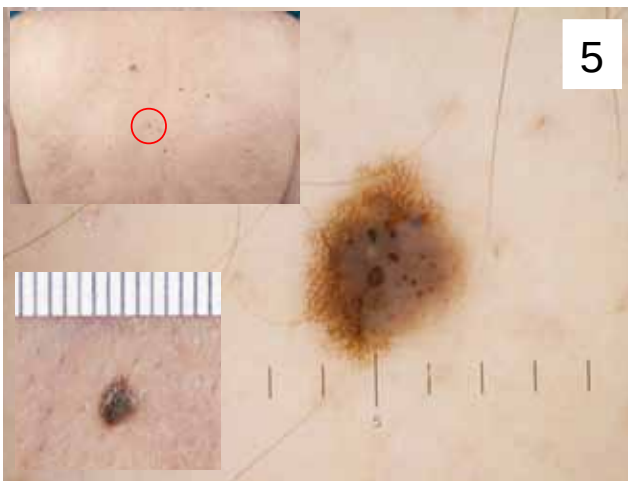
♀ 18 jaar. Sinds 3 jaar een gepigmenteerde macula op de kuit. Fam: melanoom bij oma.



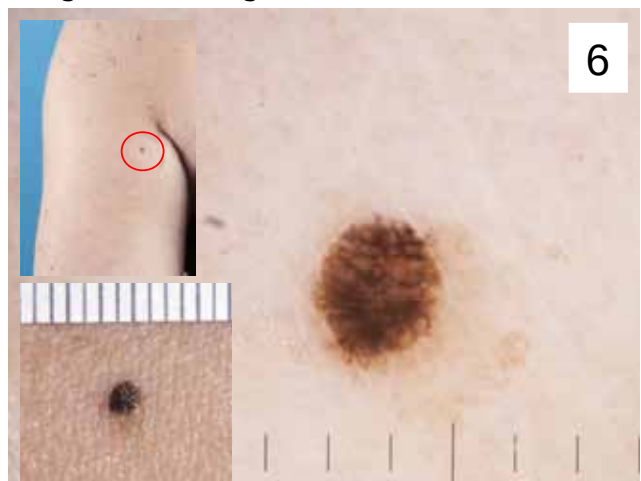
♂ 30 jaar. Asymptomatische gepigmenteerde papel op de rug. Opgevalen bij moedervlekcontrole.



♀ 18 jaar. Sinds 1,5 jaar cosmetisch storende laesie in het gelaat. Toegenomen in grootte.



♂ 51 jaar. Al jaren een asymptomatische bruine laesie op de rug. Laatste maanden gegroeid.



♀ 62 jaar. P16-Leiden mutatie drager. VG: meerdere melanomen. Bij controle viel deze moedervlek op.

VERENIGING

Commissie Beroepsbelangen

Linda de Jong¹, Saskia de Mare²

¹. Lid NVDV bestuur en BBC

². Voorzitter BBC

DE COMMISSIE BEROEPSBELANGEN (BBC)

Naast de waarborging van de kwaliteit van de dermatologische zorg en opleiding is het doel van onze vereniging ook de behartiging van onze beroepsbelangen.

De gezondheidszorg is continu in beweging. De patiënt verwacht kwalitatief goede zorg en de overheid wil dat deze zorg ook effectief en doelmatig wordt geleverd. Dit heeft consequenties voor de inrichting van de gezondheidszorg, het bekostigingssysteem en de praktijkvoering. Het kwaliteitsbeleid van de NVDV richt zich op het faciliteren en ondersteunen van de leden bij hun taken en behoeften op dit gebied. Het kwaliteitsbeleid is daarom een beroepsbelang van de eerste orde. En omgekeerd is het bewaken van de beroepsbelangen een wezenlijk onderdeel van het kwaliteitsbeleid. De dermatoloog moet zijn vak naar behoren kunnen uitoefenen en zo goed mogelijk worden ondersteund in alle zaken die hierbij komen kijken zoals prestatiebeloning en regelgeving vanuit de overheid. De Commissie Beroepsbelangen (BBC) zet zich in voor de positie en financiering van alle dermatologische praktijken in Nederland.

VERANDERINGEN IN DE ZORG: DOT-SYSTEEM EN COLLECTIEVEN

De laatste jaren lijken de veranderingen in de registratie en financiering van de zorg zich in een razend tempo te voltrekken. We waren maar amper gewend aan de DBC-systematiek of een nieuw registratiesysteem in de vorm van de DOT's diende zich aan.

Daarnaast hebben veel financiële veranderingen plaatsgevonden, die voor ons als dermatologen niet bepaald positief zijn geweest. We hebben nog een wrange nasmaak van de in onze ogen onterecht hoge kortingen op de tarieven.

Sinds januari 2012 is de bekostiging van de dermatologische zorg onderdeel geworden van een groter specialistisch budget, waarbij de oprichting van collectieven in de diverse ziekenhuizen een aanzet moet zijn voor een gelijkwaardiger verdeling van de inkomens tussen de verschillende specialisten. Het principe is dat het totale Budget Kader Zorg (BKZ) voor

de vrijgevestigde medische specialisten is verdeeld over een BKZ per specialisme gebaseerd op het aantal functie-eenheden (FTE) per specialisme. Met deze verdeling werden de verschillende kortingen in 2010 en 2011 teniet gedaan en is er een slag geslagen om de omzetten per FTE ongeacht het specialisme recht te trekken. Vervolgens is het BKZ-dermatologie gedeeld door de verwachte DOT-productie 2012 (ca. 10% meer dan in 2009) om tot de nieuwe DOT-tarieven te komen. Theoretisch een goed verhaal. Als het allemaal klopt, hoeft er bij de collectieven achter de voordeur nauwelijks geschoven te worden met omzetten. Maar we weten allemaal dat bij de invoering van de DBC-systematiek destijds er ook een helder verhaal was: een vast uurtarief voor alle specialisten en de prijzen bepaald op tijdmetingen en normtijden. Ook dat zat theoretisch goed in elkaar en toch leverde dat enorme inkomensverschillen op. Genoeg reden dus voor een zekere scepsis. Inmiddels is bijvoorbeeld al duidelijk dat plastisch chirurgen en allergologen voor bepaalde identieke werkzaamheden beter beloond worden dan dermatologen.

EVALUATIE VAN DOT

In de klankbordgroep van de diverse beroepsbelangencommissies en bij de NZa is aangedrongen op een evaluatie van de DOT-tarieven halverwege 2012, zeker omdat bij te lage tarieven VWS niet nabetaalt, maar bij te hoge tarieven VWS wel de overschrijding terughaalt. Wij zijn er dus mee gebaat dat de tarieven zeker niet te laag uitvallen. Omdat er echter steekproefsgewijs verdenkingen zijn op te lage tarieven heeft de BBC recent een onderhoud gehad met de NZa. Volgens de NZa zal een evaluatie op z'n vroegst eind 2012 kunnen plaatsvinden en na verwerking van gegevens in 2013 betekent dit dat de tarieven pas in 2014 aangepast kunnen worden. De BBC zal proberen in een aantal ziekenhuizen de cijfers van de DOT-declaraties op kortere termijn in kaart te brengen en met deze gegevens zo mogelijk enkele aanpassingen te realiseren.

Inmiddels zijn al veel fouten in de DOT-systematiek aan het licht gekomen. De BBC heeft geprobeerd om hierover een zo goed mogelijk beeld te krijgen en dit, waar mogelijk, te laten herstellen via DBC-onderhoud. Helaas zal dit maar ten dele lukken. Formeel hadden veranderingen die voor 2013 gerealiseerd dienen te worden al voor eind 2011 (!) moeten worden signaleerd. Via de Huishoudelijke

Vergadering op de ALV van 17 februari j.l. en de documenten die de BBC op de website van onze vereniging heeft geplaatst, bent u inmiddels op de hoogte gesteld van een aantal aanpassingen die wel per 1 mei konden worden gerealiseerd, zoals het opheffen van een groot deel van de 'verboden' parallelle DOT's.

Wellicht heeft u ook een van de 'DOT- informatie-avonden' in den lande bezocht, georganiseerd om u te helpen de obstakels rond DOT zo goed mogelijk te overwinnen.

DE TOEKOMST

Steeds komen er weer nieuwe veranderingen op ons af. Bezuinigingen zullen er toe leiden dat een deel van onze dermatologische zorg onder druk komt te staan. Aandoeningen die door de overheid en verzekeraars als weinig belastend worden gezien zullen steeds minder voor vergoeding in aanmerking komen. De discussie rondom de vergoeding van varices is hier een voorbeeld van.

De meest recente maatregel, waarvan ook de BBC niet vooraf op de hoogte is gesteld (!), is het verdwijnen van de vergoeding van de behandeling van benigne huidtumoren (diagnose 03) en naevi (diagnose 15) met elektrocoagulatie (39063), dat wil zeggen dat de behandeling hiervan niets extra's oplevert bovenop het reguliere consult. Eerder was al bekend gemaakt dat voorafgaand aan de behandeling van benigne tumoren (03) met cryotherapie (39064) en elektro-

coagulatie (39063) een machtiging moet worden aangevraagd. Dit zal voor veel collega's aanleiding zijn om deze behandelingen niet meer uit te voeren of te verplaatsen naar het 'niet verzekerde zorgsegment', al dan niet buiten het eigen ziekenhuis.

Door de snelle en gecompliceerde veranderingen die op ons afkomen, staat er een grote druk op de BBC om alert te blijven en er zorg voor te dragen dat onze beroepsgroep niet een onrechtvaardig groot deel van alle specialistische bezuinigingen te verwerken krijgt.

Uiteraard blijft ook input vanuit uw kant heel belangrijk. De BBC kan alleen optimaal functioneren als individuele dermatologen zich betrokken voelen.

Uw medewerking kan belangrijk zijn om knelpunten of onjuistheden in de systematiek te signaleren, maar het kan ook betekenen dat wij u vragen uw praktijk- of inkomensgegevens beschikbaar te stellen. Alleen bij een bereidheid tot medewerking van alle dermatologen kan de BBC ook daadwerkelijk opkomen voor een ieders belang.

Deskundigheid alleen volstaat helaas niet altijd om onze beroepsgroep op een goede manier te promoten. Misschien zou professionele ondersteuning van de BBC een manier zijn om in de toekomst een sterke positie van onze beroepsbelangen te waarborgen.

Wellicht een discussie waard? Wij stellen uw mening hierover zeer op prijs.

PROMOTIE

Psychofysiologie van jeuk en pijn: two of a kind?

A.I.M. van Laarhoven

Afdeling Medische Psychologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. Antoinette van Laarhoven

UMC St Radboud

Afdeling Medische Psychologie

Huispost 840

Postbus 9101

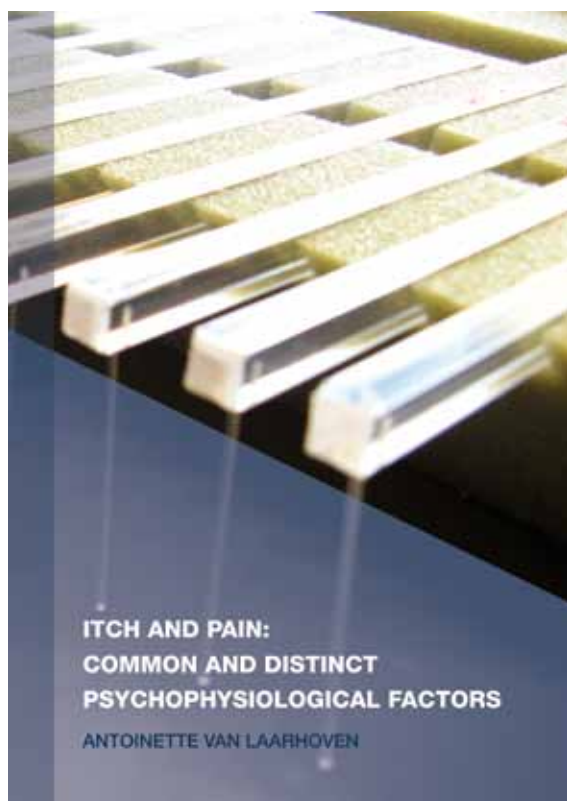
6500 HB Nijmegen

Telefoon: 024-3610284

E-mail: A.vanLaarhoven@mps.umcn.nl

Op 30 maart 2012 promoveerde drs. A.I.M. van Laarhoven aan de Radboud Universiteit Nijmegen op het proefschrift: *Itch and pain: common and distinct psychophysiological factors*. Het onderzoek vond plaats op de afdeling Medische Psychologie, onder andere in samenwerking met de afdelingen Dermatologie, Reumatologie en Anaesthesiologie, onder begeleiding van de promotoren prof. dr. A.W.M. Evers, prof. dr. F.W. Kraaijaak en prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof en de copromotor dr. O.H. Wilder-Smith.

Chronische jeuk en pijn zijn veelvoorkomende klachten. Meer dan 50% van de patiënten die een



huisarts bezoekt voor een chronische huidaandoening, zoals eczeem of psoriasis, heeft last van jeukklachten. Chronische pijn komt voor bij ongeveer 5-20% van de volwassenen als symptoom van vele aandoeningen, zoals rugpijn, ontstekingen, fibromyalgie of reumatoïde artritis. Chronische jeuk en pijn kunnen veel invloed hebben op het dagelijks functioneren van de patiënt, zoals functionele beperkingen, vermoeidheid, slaapproblemen, angst en depressieve klachten.

De mechanismen die verondersteld worden bij te dragen aan chronische jeuk en pijn vertonen veel overeenkomsten. Hoewel de rol van psychofysiologische factoren bij pijn veelvuldig is onderzocht, is hierover ten aanzien van jeuk nog weinig bekend. Meer inzicht in de mechanismen waardoor jeukklachten aanhouden en toenemen, kan aanknopingspunten bieden voor de preventie en behandeling van deze klachten. In het proefschrift werd voor het eerst de rol van verschillende psychofysiologische factoren ten aanzien van jeuk bestudeerd en vergeleken met hun rol bij pijn. Jeuk en pijn werden geïnduceerd door lichamelijke prikkels van *quantitative sensory testing* (QST), namelijk mechanische, elektrische, chemische (histamine en capsaiïne) en koude prikkels.

SENSORISCHE FACTOREN

Vanuit pijnonderzoek is bekend dat langdurige activatie van nociceptoren, zoals bij chronische pijn, kan leiden tot veranderingen in de verwerking van pijnsignalen, waardoor het pijnsysteem prikkelbaarder wordt en men gevoeliger wordt voor pijn. Veranderingen in de pijnverwerking kunnen onder andere optreden door verstoringen op het niveau

van de centrale modulatie van pijnsignalen en door sensitisatieprocessen. Deze processen zijn recentelijk ook in verband gebracht met chronische jeuk. In het proefschrift worden studies beschreven waarin sensitisatieprocessen en de effectiviteit van centrale modulatie van jeuk en pijn onderzocht werd bij patiënten met chronische jeuk of chronische pijn. De resultaten wijzen erop dat de patiënten met chronische jeuk als gevolg van atopisch eczeem en patiënten met chronische pijn als gevolg van fibromyalgie specifiek gevoeliger zijn voor respectievelijk jeuk- en pijnprikkels.¹ Met een veelvuldig toegepaste methode om pijnmodulatie te onderzoeken, namelijk *conditioned pain modulation* (CPM), werden, zoals reeds eerder veelvuldig werd aangetoond bij verschillende patiëntenpopulaties met chronische pijn, aanwijzingen gevonden dat de pijnmodulatie in patiënten met chronische pijn ten gevolge van reumatoïde artritis mogelijk verstoord is. Tevens werd, met een vergelijkbare methode, namelijk *conditioned itch modulation* (CIM), de jeukmodulatie onderzocht bij patiënten met chronische jeuk ten gevolge van psoriasis. De resultaten wezen erop dat de jeukmodulatie bij deze patiënten, in tegenstelling tot gezonde personen, mogelijk verstoord is.² Een verstoorde centrale modulatie en sensitisatieprocessen lijken dus niet alleen een rol te spelen bij het in stand houden en verergeren van chronische pijnklachten, maar ook bij chronische jeuk. Het vaststellen van sensitisatieprocessen en een eventuele verstoorde jeukmodulatie kan mogelijk klinisch worden toegepast ter ondersteuning van de diagnostiek. Patiënten waarbij acute jeukklachten chronisch dreigen te worden kunnen daarmee vroegtijdig worden getraceerd.

COGNITIEVE FACTOREN

De rol van cognitieve factoren bij het ervaren van pijn is reeds veelvuldig onderzocht. Zo is bekend dat een hoge mate van aandacht voor lichamelijke prikkels, of hypervigilantie, een rol speelt bij de pijnervaring van patiënten met acute of chronische pijnklachten. Ook is de invloed van verwachtingen ten aanzien van pijn frequent onderzocht, met name in relatie tot het placebo- (positieve verwachtingen leiden tot afname in klachten) en het nocebo-effect (negatieve verwachtingen leiden tot toename in klachten). In tegenstelling tot pijn is op het gebied van aandacht en verwachtingen ten aanzien van jeuk nog weinig onderzoek gedaan.

In het proefschrift worden studies beschreven waarin voor het eerst de rol van aandacht en verwachtingen werd onderzocht met betrekking tot de gevoeligheid voor jeuk in vergelijking tot pijn. Uit de resultaten bleek dat meer aandacht voor lichamelijke verschijnselen verband houdt met meer geïnduceerde jeuk en pijn bij gezonde proefpersonen.³ Aandacht kan, zoals bij chronische pijn, mogelijk dus ook een rol spelen bij het verergeren en in stand houden van jeuk. Cognitieve gedragstherapeutische behandelingen die er specifiek op zijn gericht om de aandacht voor de jeuk en voor het krabben te verminderen, zijn dan ook effectief gebleken bij de behandeling

van jeukklachten. Daarnaast bleek dat een hoge verwachting voor jeuk ten aanzien van de QST-prikkels, geïnduceerd door verbale suggestie, kan resulteren in meer ervaren jeuk dan wanneer men een lage verwachting voor jeuk heeft. Hiermee zijn voor het eerst aanwijzingen gevonden voor het nocebo-effect ten aanzien van jeuk.⁴ Ook werden er enige aanwijzingen gevonden dat een positieve verwachting, geïnduceerd door verbale suggestie, kan leiden tot een afname van jeuk (placebo-effect). Kennis aan gaande nocebo- en placebo-effecten voor jeuk kan worden gebruikt om behandelingen voor patiënten met chronische jeuk te optimaliseren, waarbij kan worden gefocust op het bevorderen van adequate verwachtingen ten aanzien van de symptomen en het verminderen van inadequate verwachtingen.

AFFECTIEVE FACTOREN

Het is bekend dat pijn enerzijds kan leiden tot meer negatieve emoties, bijvoorbeeld door het gevoel van onvermogen de pijn te kunnen verminderen, en anderzijds kunnen negatieve emoties bijdragen aan een toename van de pijn. Met betrekking tot jeuk wijzen klinische studies op een verband tussen *emotionele distress* en jeukklachten bij patiënten met chronische jeuk. Echter een mogelijk causale rol van emoties bij het ervaren van jeuk is niet eerder systematisch onderzocht.

In het proefschrift werd de invloed van negatieve en positieve emoties op jeuk in vergelijking tot pijn onderzocht. Uit de resultaten bleek dat, in vergelijking tot positieve emoties, negatieve emoties kunnen leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor pijn. Tevens werd gevonden dat de inductie van negatieve emoties kan leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor jeuk, zoals geïnduceerd door histamine.⁵ Wanneer patiënten last hebben van een negatieve stemming kan de behandeling van de emotionele klachten mogelijk tevens een positief effect hebben op de jeukklachten.

CONCLUSIE

Samenvattend bleek uit de studies dat de verschillende psychofysiologische factoren, namelijk de sensorische (centrale modulatie en sensitisatieprocessen), cognitieve (aandacht en negatieve verwachtingen) en affectieve (negatieve emoties) factoren van



invloed zijn op de gevoeligheid voor jeuk, op een vergelijkbare manier als op pijn. De bestaande kennis op het gebied van de psychofysiologie van pijn kan waardevol zijn om meer inzicht te krijgen in de mechanismen waardoor jeukklachten toenemen. Dit kan aanknopingspunten bieden voor de preventie en behandeling van (chronische) jeukklachten.

LITERATUUR

1. Laarhoven AIM van, Kraaijmaat FW, Wilder-Smith OH, Kerkhof PCM van de, Cats H, Riel PLCM van, Evers AWM. Generalized and symptom-specific sensitization of chronic itch and pain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1187-92.
2. Laarhoven AIM van, Kraaijmaat FW, Wilder-Smith OH, Kerkhof PCM van de, Evers AWM. Heterotopic pruritic conditioning and itch – Analogous to DNIC in pain? *Pain* 2010;149:332-7.
3. Laarhoven AIM van, Kraaijmaat FW, Wilder-Smith OH, Evers AWM. Role of Attentional focus on bodily sensations in sensitivity to itch and pain. *Acta Dermato-Venereol* 2010;90:46-51.
4. Laarhoven AIM van, Vogelaar ML, Wilder-Smith OH, Riel PLCM van, Kerkhof PCM van de, Kraaijmaat FW, Evers AWM. Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain induced by verbal suggestions. *Pain* 2011;152:1486-94.
5. Laarhoven AIM van, Walker AL, Wilder-Smith OH, Kroeze S, Riel PLCM van, Kerkhof PCM van de, Kraaijmaat FW, Evers AWM. Role of induced negative and positive emotions in sensitivity to itch and pain in women. *Br J Dermatol* 2012;167:262-9.



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 29-jarige vrouw vertelt dat haar nagels loslaten. Ze is verder gezond, gebruikt geen medicijnen en is niet zwanger. Patiënte is psychologe van beroep. Nagelcosmetica worden niet gebruikt. Ze vindt het heel vervelend, want ze heeft de indruk dat iedereen haar 'op de vingers zit te kijken'.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij onderzoek ziet u afwijkingen aan de nagels van digitus II, III en IV van de rechterhand. Er is een duidelijke nagelloslating van de middelvinger en de ringvinger tot bijna aan de proximale nagelwal. Onder of in de nagel van de ringvinger zijn twee kleine groene plekkjes te zien.

VRAGEN

1. Wat zijn de belangrijkste oorzaken van onycholysis?
2. Wat zou de oorzaak bij deze patiënte kunnen zijn en wat doet u om daar achter te komen?

Het antwoord vindt u op pagina pagina 460.



DERMATOLOGIE IN BEELD

Een patiënte met een blauwe plek en bloedblaar op de borst

E.R. Mutsaers¹, R.J. Greebe², J.P. den Ottolander³, P.T.G.A. Nooijen⁴

1. Aios, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch
2. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch
3. Anios, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch
4. Patholoog, afdeling Pathologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch

Correspondentieadres:

Drs. E.R. Mutsaers

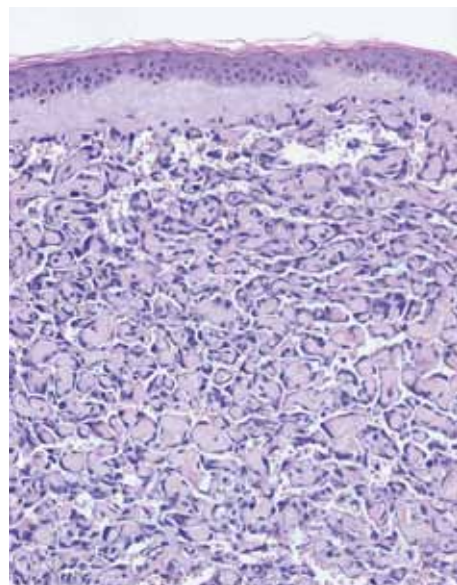
E-mail: E.Mutsaers@derma.umcn.nl

Een 70-jarige patiënte bezocht het spreekuur vanwege een sinds ongeveer een jaar bestaande paarse verkleuring van de rechtermamma met daarop een bloedblaar. In 1992 onderging zij een borstsparende operatie en lokale radiotherapie wegens een mammacarcinoom.

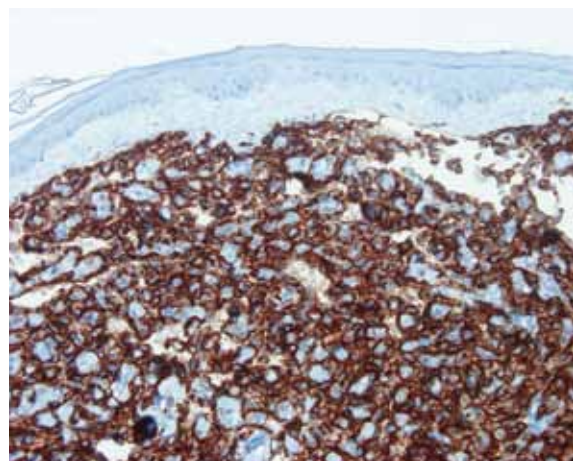
Bij dermatologisch onderzoek (figuur 1) zagen wij in het bovenste mediale kwadrant van de rechtermamma een scherp begrensde, paarszwarte bulla van 1,5 cm doorsnede met opstaande rand in een handpalmgroot gebied van geelgroene en livide verkleurde huid. De



Figuur 1.



Figuur 2a. Histologisch beeld. He-coupe.



Figuur 2b. Histologisch beeld: CD31-kleuring.

laesie was niet pijnlijk bij palpatie. In overleg met patiënte werd een diagnostische wigexcisie van de bloedblaar verricht met rondom een huidgebied van 1 cm.

Histopathologisch onderzoek toonde dermaal een matig scherp begrensde laesie opgebouwd uit vaatstructuren met atypische endotheliale bekleding, deels spoelvormig, met cel- en kernatypie en mitosen

(figuur 2a). De CD31 toonde sterke aankleuring (figuur 2b). De laesie reikte in het basale snijvlak. De casus werd tevens beoordeeld door het regionale wekdelenpanel. De diagnose angiosaroom werd daarop gesteld.

Patiënte onderging vervolgens een ablatio mammae. Bij histopathologisch onderzoek bleek dat er wederom sprake was van irradicaliteit; in de caudale rand van het ablatio-preparaat werd een tweede angiosaroom gevonden. Multidisciplinair regionaal overleg leidde tot het plannen van reëxcisie, waarbij een latissimus-dorsi-transplantaat nodig zal zijn ter sluiting.

DIAGNOSE

Angiosarcomen van de mamma, secundair na radiotherapie.

Angiosarcomen zijn zeldzame, maligne vasculaire huidtumoren. Primair worden deze tumoren meestal bij blanke oudere mannen op de hoofd huid gezien.

Secundair kan een angiosaroom ontstaan als gevolg van bestraling of bij chronisch lymfoedeem. Een angiosaroom van de mamma ten gevolge van radiotherapie ontstaat meestal 3-12 jaar na de bestraling. Een livide huidverkleuring is meestal het eerste symptoom van deze maligne tumor. Voor de differentiële diagnose kan bij een dergelijk huidbeeld gedacht worden aan mastitis carcinomatosa, radiatiedermatitis of recidief mammacarcinoom. Een standaardhuidbiopsie levert vaak een vals-negatieve uitslag op vanwege onvoldoende diepte. Een diep biopsie of een wigexcisie is in de meeste gevallen nodig om de diagnose te kunnen stellen. De enige curatieve optie bij postradiatie-angiosaroom is ruime excisie. Gezien de diffuse groeiwijze is echter vaak sprake van irradicaliteit, zoals ook deze casus illustreert. Adjuvante chemotherapie verbetert de overleving niet. Stadiëringsonderzoek is nog lopende. De gemiddelde overlevingsduur is dertig maanden, metastasering vindt voornamelijk hematogeen plaats, met name naar de longen.

Verkorte productinformatie Enbrel

Samenstelling: Enbrel bevat als werkzaam bestanddeel etanercept en is verkrijgbaar als: 1) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 2) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor kinderen, 3) 25mg en 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit en 4) 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC). **Indicaties:** Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve **reumatoïde artritis**, waarbij de respons op disease-modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleven. Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden bij intolerantie voor methotrexaat, wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren en voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve **reumatoïde artritis** bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Enbrel is tevens geïndiceerd voor: **polyarticulaire juveniele idiopathische artritis** bij kinderen vanaf 2 jaar die ontoereikend reageren op ointolerant zijn voor methotrexaat. Enbrel is niet toegestaan bij kinderen jonger dan 2 jaar. Actieve en progressieve **arthritis psoriasis** bij volwassenen, bij onvoldoende respons op disease-modifying antirheumatic drugs*. Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. Matige tot ernstige **plaque psoriasis** bij volwassenen waarbij andere systemische therapie (zoals PUVA, methotrexaat of ciclosporine) onvoldoende effectief of gecontra-indiceerd was. Chronische ernstige **plaque psoriasis** bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Farmacotherapeutische groep:** Immunosuppressieve middelen. Tumore-crofactora-1 (TNF- α) remmers ATO code: L04AB01. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Infecties: Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Enbrel dient niet gestart te worden bij patiënten met een actieve infectie, inclusief chronische en lokale infecties. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Enbrel overwegen bij patiënten met een medische geschiedenis die een predispositie kan vormen voor infecties. Tuberculose: Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extrapulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voordat met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op actieve- als inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voordat met Enbrel gestart wordt. Enbrel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dragers van HBV. Verergering van hepatitis C: Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Gelijktijdige behandeling met anakinra: Gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra wordt afgeraden omdat gelijktijdige toediening van deze middelen in verband is gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Gelijktijdige behandeling met abatacept wordt niet aanbevolen. Allergische reacties: Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel-behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. Immunosuppressie: Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, kan de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast, aangezien TNF ontstekingen mediaert en de cellulair immuunrespons moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verschillende maligniteiten (waaronder melanoom, longcarcinomen en lymfomen). Melanoom en non-melanoma huidkanker zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder Enbrel. Gevallen van Merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met Enbrel. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker. Vaccinaties: Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. Indien mogelijk, wordt het aanbevolen pediatrie patiënten alle relevante immunisaties toe te dienen voordat zij beginnen met Enbrel. Vorming van auto-antlichamen: Behandeling met Enbrel zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantlichamen. Hematologische reacties: Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie (sommige met een fatale afloop) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Enbrel. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van bloedstoringen. Neurologische aandoeningen: Er zijn zelden demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. Daarnaast zijn er zeer zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën. Congestief hartfalen (CHF): Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergeren van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Alcoholische hepatitis: Enbrel dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben. Wegenergranulomatosis: Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatosis. Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes: Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiële van Enbrel bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van anti-diabetische medicatie bij enkele van deze patiënten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: Infecties, reacties op de injectieplaats. Vaak: Allergische reacties, auto-antlichaam vorming, pruritus, koorts. Soms: Ernstige infecties (zoals pneumonie en sepsis), non-melanoma huidkankers, trombocytopenie, systemische vasculitis (waaronder antineutrofile cytoplasmatische antilichaampositieve vasculitis), uveïtis, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), angio-oedeem, urticaria, uitslag, psoriasisvormige huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe of erger wordende uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen). Zelden: tuberculose, opportunistische infecties, lymfomen, melanomen, anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie, ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoidose, epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS wijzend op multiple sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals optische neuritis en myelitis transversa, verergering van congestief hartfalen, verhoogde leverenzymen, auto-immun hepatitis, cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, subacute cutane lupus erythematosus, discoidale lupus erythematosus, lupusachtig syndroom. Zeer zelden: aplastische anemie, perifere demyelinisatie (inclusief het syndroom van Guillain-Barré, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie), toxische epidermale necrolyse. Niet bekend: leukemie, Merkelcelcarcinoom, macrofaagactivatiesyndroom. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens varicella, appendicitis, gastro-enteritis, depressie/personaliteitsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door streptokokken groep A, diabetes mellitus type 1 en infectie van zacht weefsel en postoperatieve worden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **Allevingsstatus:** U.R. Registratienummers: EU/199/126/001-022. **Vergoeding en prijzen:** Enbrel wordt onder voorwaarden vergoed. **Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636).** De volledige productinformatie (SPC van 24 augustus 2011) is op aanvraag verkrijgbaar. **Registratiehouder:** Pfizer Limited, Verenigd Koninkrijk. **Nemen voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger:** Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel, (oktober 2011) Voor de volledige IB-tekst zie www.pfizer.nl of www.enbrel.nl



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



12-ENP216

HUD OP DOEK EN BOEK

Huid als honing

F.Meulenberg¹, J.J.E. van Everdingen²

- ¹ Publicist en in deeltijd als onderzoeker 'ethiek en fictie' verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
² Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit en Zorg

Correspondentieadres:

Frans Meulenberg

E-mail: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl

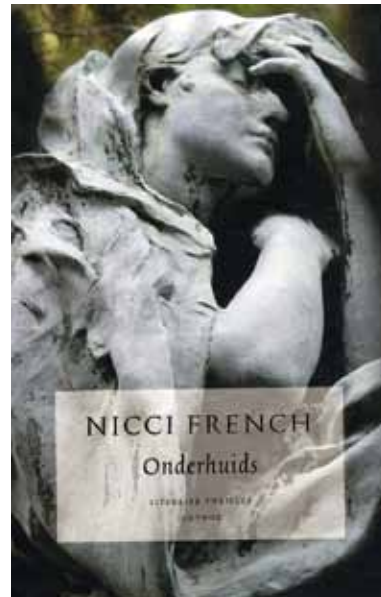
Hij komt maar zelden aan het woord in de thriller. Maar als dat gebeurt dan is de toon indringend en sinister. En de openingszinnen focussen meteen op een centraal thema: de huid: "In de zomer trekken hun lichamen hitte aan. De hitte dringt via de poriën in hun naakte huid. Heet licht komt hun duisternis binnen. Ik stel me voor hoe het binnen in hen rondgolf en hen opwindt. Donker glanzend vocht onder de huid." De titel van deze thriller luidt niet voor niets *Onderhuids*, de auteur is Nicci French, en aan het woord is een seriemoordenaar.

DODELIJKE ERNST

Nicci French is het pseudoniem van het schrijversduo Nicci Gerrard en Sean French. In deze thriller maakt de lezer kennis met drie vrouwen: Zoë, Jennifer en Nadia. Zij krijgen allemaal op een gegeven ogenblik een anonieme brief. Daarin wordt hun dood aangekondigd. Meer brieven volgen. Wat aanvankelijk een ziekelijke grap lijkt te zijn, blijkt dodelijke ernst. De moordenaar in spe blijkt de vrouwen van uiterst nabij te volgen: "Ik kijk hoe ze naar zichzelf kijken. Ik zie hen wanneer ze denken dat ze niet te zien zijn". De politie tast, als altijd in thrillerland, in het duister. Niets wijst op enig verband tussen de drie vrouwen. Kiest de man zijn slachtoffers willekeurig? De lezer weet beter: de slachtoffers hebben wel degelijk iets gemeen. Een bijzonder mooie huid...

BEGEERD WORDEN

De huid van Zoë kan slecht tegen de hitte: "Haar huid wordt vlekkerig, haar haar kleeft aan haar voorhoofd. Ze haat de hitte, deze vrouw. Ze wordt erdoor verslagen". Jennifers perzikhuid memoreert de briefschrijver al in zijn eerste dreigbriefje: "Je ruikt erg lekker, Jenny, en je hebt een prachtige huid. En ik ga je vermoorden". Nadia ten slotte heeft een "huid als honing, glanzend kastanjebruin haar,



maar in een grote verwarde bos, bruingroene ogen, walnootkleurig. De reden voor die fascinatie blijft duister totdat de lezer kennismaat met de huid van de moordenaar: die is namelijk erg 'bleek' en staat in contrast met de prachtige slachtofferhuiden.

BINNENSTEBUITEN GEKEERD

Zijn fascinatie is niet oppervlakkig maar reikt ook onderhuids, waar hij hen uiteindelijk wil raken. Hij wenst de vrouwen te doorgronden, hun geschiedenis te achterhalen, hun diepste verlangens en angsten te kennen. Gaandeweg het contact ziet hij de vrouwen dan onzekerder worden, banger ook. Veel banger. Ze lijken te desintegreren: "Ze hield zichzelf zo nauwgezet intact, en nu valt ze uit elkaar. Stukje bij beetje wordt haar pantser gekraakt. Ik kan haar zien. Die stukjes die ze van zichzelf aan niemand wou tonen. Mensen worden door angst binnenstebuiten gekeerd." De vrouwen kunnen zich inderdaad niet verstoppen achter hun huid. Die bescherm laag valt weg. Een huid als honing is een zoete kostbaarheid. De aantrekkingskracht op mensen is groot. Niet alleen op welwillende mensen maar zeker ook op seriemoordenaars...

LITERATUUR

Nicci French, *Onderhuids*, Ambo/Anthos, Amsterdam 2000

ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

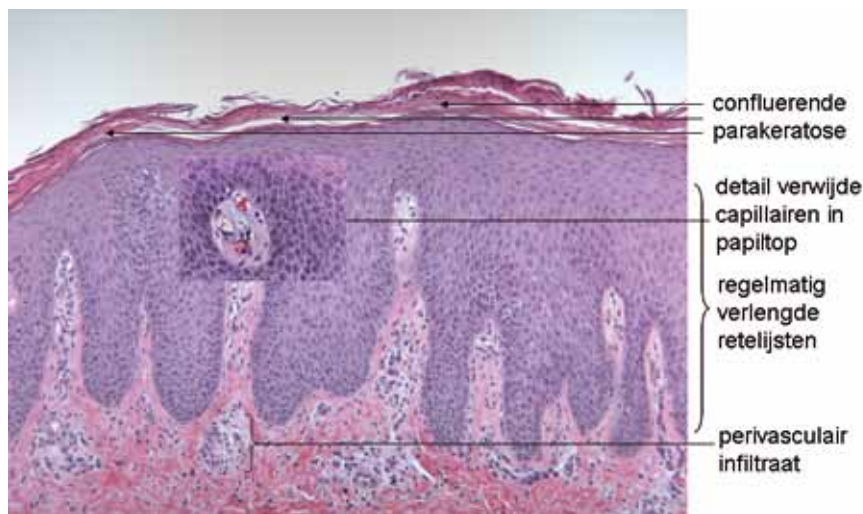
Casus 3

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

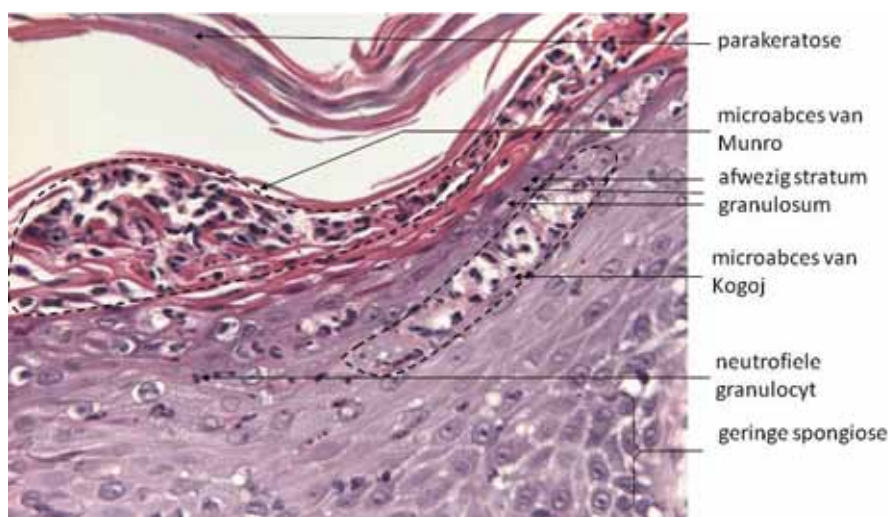
Histologische beschrijving (zie ook figuur 3 en 4)

Epidermis: stratum corneum met hyperkeratose, **confluerende parakeratose** en **neutrofiële granulocyten** in het **stratum corneum** (**microabces van Munro**) en **hoog in het stratum spinosum** (**microabces van Kogoj**). **Afwezig stratum granulosum**. Acanthose met **uniform verlengde plompe retelijsen** en fusie van retelijsen. Tevens exocytose van lymfocyten in de epidermis zonder opvallende spongiose.

Dermis: oedeem van de papillen met **hoogoplopende gedilateerde en kronkelende capillairen**. Perivasculair een gering, voornamelijk **lymfocytair infiltraat**.



Figuur 3.



Figuur 4.

Diagnose

Psoriasis vulgaris

Bepreking

Bij deze casus is vooral de hyperplasie van de epidermis opvallend. We hebben hier te maken met het **psoriasiforme reactiepatroon**. Deze coupes tonen alle kenmerken van psoriasis vulgaris, het prototype van dit reactiepatroon. Dikwijls zijn ook suprabasale mitosen te zien als uiting van een verhoogde epidermopoïese. Het meest kenmerkend voor de diagnose psoriasis is de confluerende parakeratose en de aanwezigheid van **neutrofiële granulocyten** in het stratum corneum en hoog in het stratum spinosum.

Behalve deze klassieke vorm van psoriasis bestaan andere vormen die histopathologisch lastiger zijn te diagnosticeren. De gegeneraliseerde erythrodermische vorm van psoriasis onderscheidt zich van psoriasis vulgaris door de afwezigheid van parakeratose ten gevolge van desquamatie van de hoornlaag. De pustuleuze variant van psoriasis geeft grotere, meestal scherp begrensde pustels hoog in het stratum spinosum. Het lastigst beoordeelbaar is psoriasis guttata. Hierbij wordt slechts geringe acanthose gezien met heuvels van parakeratose en neutrofielen op de toppen ervan met vorming van microabcesjes van Munro en Kogoj. De hypogranulose is alleen aanwezig in de gebieden met parakeratose. Dikwijls is er extravasatie van erythrocyten ten gevolge van snelle dilatatie van venulae en capillairen van de superficiële plexus bij deze eruptieve variant van psoriasis. Psoriasis inversa is overigens een puur klinische diagnose, aangezien dit histologisch hetzelfde beeld geeft als psoriasis vulgaris. Door de vochtige omgeving krijg je het omgekeerde effect van het kaarsvetfenomeen: de hoornlamellen liggen meer op elkaar en geven minder verstrooiing van het licht. Hierdoor is de typische psoriasisvormige schilfering bij inversalaesies afwezig (zie ook tabel 2).

Voor de differentiële diagnose moet op grond van de histologie vooral gedacht worden aan chronisch eczeem, dermatomycoze, pityriasis rubra pilaris en lichen simplex. De histologische kenmerken van chronisch eczeem werden in de voorgaande casus besproken en met een PAS-kleuring kunnen hyfen worden aangetoond. In tabel 1 staan de histologische kenmerken van pityriasis rubra pilaris en lichen simplex weergegeven. De link tussen de histologische kenmerken en kliniek bij psoriasis wordt in tabel 2 gemaakt.

Tabel 1. Histologische kenmerken van pityriasis rubra pilaris en lichen simplex.

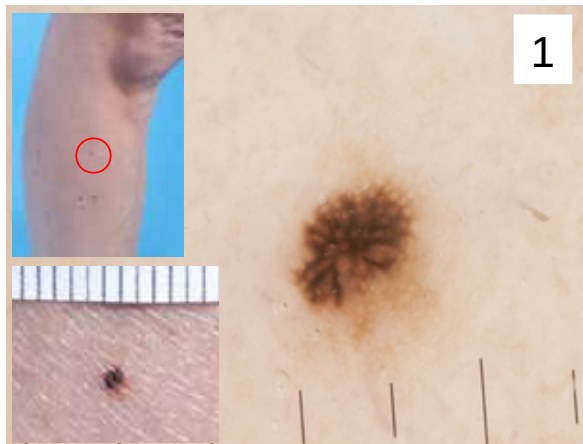
Pityriasis rubra pilaris	Lichen simplex
- afwisselende ortho- en parakeratose in horizontale en verticale richting (dambordfenomeen) - parakeratose rond de opening van haarfollikels (schouderparakeratose) - folliculaire plugging - onregelmatig verlengde retelijsten - superficiael perivascuair en perifolliculair lymfocytair infiltraat	- compacte orthokeratose, focale parakeratose - hypergranulose - onregelmatig verlengde en verbrede retelijsten - fibrose van de papillaire dermis met verticaal gelegen grove collageenvezels en vaatproliferatie - stervormige en meerkernige fibroblasten - perivascuair mild ontstekingsinfiltraat

Tabel 2. Psoriasis, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
erytheem	gedilateerde capillairen
schilfering	parakeratose
papels/ plaques	acanthose
auspitzfenomeen	bloeding vanuit capillairen in een dermale papiltop, waarboven de epidermis zeer dun is
kaarsvetfenomeen	losliggende parakeratotische hoornlamellen (door het krabben, waardoor het licht in verschillende richtingen gebroken wordt en de hoornlaag ondoorzichtiger en optisch witter wordt)

DERMATOSCOPIE

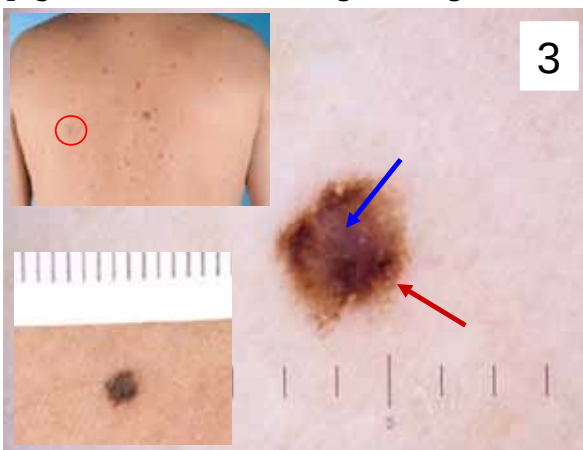
OPLOSSING: REITER



1
Dysplastische naevus met lichte atypie (R). Melanocyttaire kenmerken: pigmentnetwerk (onregelmatig).



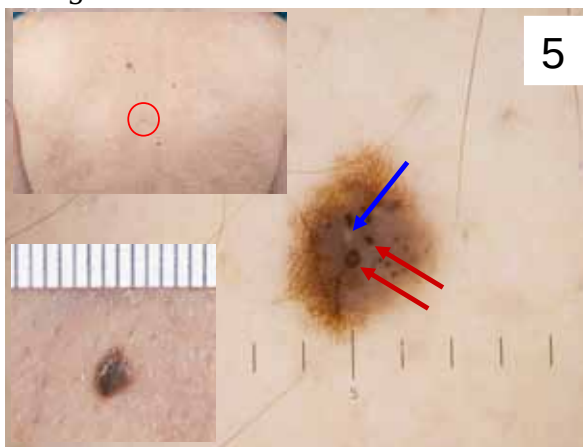
2
Naevus naevocellularis (E). Melanocyttaire kenmerken: streaks en globules. Vervaging naar de periferie.



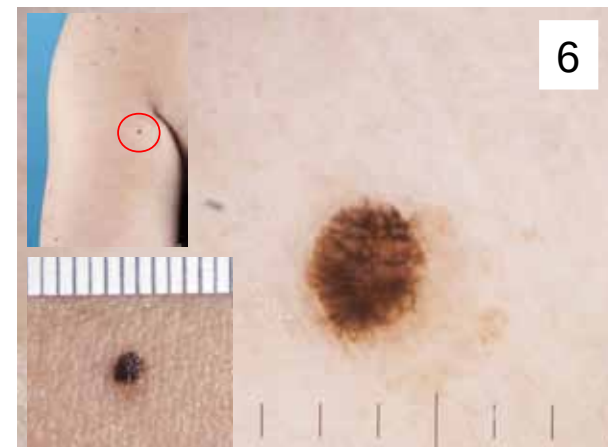
3
Melanoom in situ (I). Melanocyttaire kenmerken: pigmentnetwerk →. Blauwe waas →, structuurloos gebied, irregulaire dots.



4
Blue naevus (T). Melanocyttaire kenmerken: homogeen blauwe pigmentatie.



5
Naevus naevocellularis (E), deels papillomateus. Melanocyttaire kenmerken: pigmentnetwerk. Pseudofolliculaire opening →, pseudohoorncyste →



6
Dysplastische naevus met sterke atypie (R). Melanocyttaire kenmerken: pigmentnetwerk (onregelmatig). Discrete witte waas.

TEST UW KENNIS

1. Met onycholysis wordt bedoeld dat een of meer nagels loslaten van het onderliggende nagelbed, meestal aan het distale deel (distale onycholysis), soms aan de zijkanten (laterale onycholysis). Door deze loslating ontstaat een ruimte tussen de nagel en het nagelbed. Doordat er nu lucht onder de nagel komt verkleurt die grijs- tot geelwit, maar de kleur van de nagel kan ook – afhankelijk van de oorzaak – bruin of geel zijn. In de subunguale ruimte hopen vuil en keratinedébris zich op. De distale onycholysis kan zich naar proximaal uitbreiden tot ze de nagelmatrix heeft bereikt en er een volledige onycholysis is ontstaan.

De lijst van mogelijke oorzaken van onycholysis is lang (tabel). De belangrijkste is beschadiging van de aanhechtingsstructuur tussen nagelbed en nagelplaat, hetzij fysisch (lange nagels, beroep), hetzij chemisch. Langdurig contact met water en zeep (huisvrouwen, schoonmaak, catering, verzorging et cetera) kan de nagel als het ware losweken van het nagelbed. Ook bij psoriasis en onychomycose komt regelmatig onycholysis voor. Bij psoriasis is er vaak een rode rand tussen losgelaten wittige nagel en nog vastzittende nagel, komen soms andere nagelafwijkingen veroorzaakt door psoriasis voor (olievlekfenomeen, putjes, subunguale hyperkeratose) en kunnen er psoriasislaesies elders op het lichaam aanwezig zijn. Bij een schimmelinfectie is er subunguale hyperkeratose en gele of witte verkleuring van de nagelplaat. Wanneer heel veel nagels plotseling loslaten, moet men denken aan een geneesmiddel als oorzaak. Sommige farmaca veroorzaken een foto-onycholysis, waarbij ultraviolet licht nodig is voor de reactie. Bekende voorbeelden daarvan zijn de tetracyclinen en de fenothiazinen, die ook fototoxiciteit van de huid kunnen veroorzaken. Daaraan moet vooral gedacht worden wanneer alleen de nagels van de handen in het proces betrokken zijn.

2. Patiënte is verder gezond, ze gebruikt geen medicijnen en traumatiseert haar nagels niet. Een schimmelinfectie is minder waarschijnlijk: er is geen subunguale keratose, geen gele of witte verkleuring van de nagels, u heeft naar de teennagels gekeken en die waren normaal. Maar als u heel goed kijkt, dan ziet u in de normale nagel van digitus II en de losgelaten nagel van digitus III een aantal putjes. Ook lijkt er een beginnende onycholysis zichtbaar te zijn rechts lateraal in de wijsvinger met proximaal daarvan een iets donkerder verkleuring van het nagelbed, wat goed een beginnende psoriasisplek in het nagelbed zou kunnen zijn (olievlekfenomeen).

U vraagt dus of patiënte psoriasis heeft of heeft gehad (neen) en of er dergelijke nagelafwijkingen of huidziekten in de familie voorkomen (neen). U vraagt vervolgens of u patiënte verder mag onderzoeken en treft op het hoofd en een elleboog enkele kleine rode en schilferende plekjes aan ...

Tabel. Geselecteerde oorzaken van onycholysis.

Beschadiging	
fysisch trauma	- manipulatie: het te intensief schoonmaken met een scherp instrument; blijven haken bij lange nagels - beroepsmatig: automonteurs, bouwvakkers
chemisch trauma	- langdurig in water, detergentia et cetera (schoonmaakpersoneel, huisvrouwen, verzorgenden, kappers, catering), oplosmiddelen, nagellakremovers, kunstnagels, cement, sterke zuren en basen
Infectieus	schimmels, <i>Candida</i> , <i>Pseudomonas</i> , virus
Dermatologische aandoeningen	psoriasis, lichen planus, alopecia areata, vesiculobulleuze dermatosen, constitutioneel eczeem, contacteczeem (ortho-ergisch, allergisch)
Geneesmiddelen	sommige cytostatica
Fototoxiciteit door geneesmiddelen	tetracyclinen (met name doxycycline), PUVA, thiazidediuretica, chloorpromazine
Systemische oorzaken	lupus erythematoses, hypo- en hyperthyreoïdie, yellow nail syndrome, zwangerschap, ijzergebrekanemie, diabetes mellitus
Congenitaal/erfelijk	pachyonychia congenita
Idiopathisch	

LITERATUUR

1. Groot AC de, Toonstra J. Casuïstiek in de dermatologie – deel 1. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009:247-9.
2. Toonstra J, Groot AC de. Nagelaandoeningen. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010:85-94.