

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.



HOOFDREDACTIE

Dr. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Dr. M.W. Bekkenk (*Domeingroep pigmentstoornissen*)
Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)
Dr. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)
M. Tebbe-Gholami (*Domeingroep oncologie*)
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

D. Appelen
M.W.D. Brouwer
Dr. F.M. Garritsen
F.M. Homan
Dr. M. Kroon
J.G.M. Logger
A.L. Nguyen
J. Zweegers

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie >
tijdschriften en boeken > NTVDV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2021 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat@nvdv.nl

INHOUD

Gastredacteuren: dr. Hilde Stals en Yvette Assen

THEMA MUCOSALE PATHOLOGIE

- 3** Programma Themadag SNNDV
- 4** Inflammatoire anogenitale aandoeningen
- 11** Infectieuze genitale pathologie
- 14** Ulceratieve genitale pathologie in de lage landen en daarbuiten
- 19** Pruritus ani, poepsimpel?
- 24** Vulvodynie
- 28** Orale mucosale pathologie
- 35** Mucosale afwijkingen bij auto-immuun blaarziekten
- 38** Contactallergie in de anogenitale regio
- 40** Dermatopathologie van de orale en genitale regio
- 44** Vulvaire intraepithale neoplasie

WETENSCHAP

- 48** Richtlijn Lichen sclerosus

ILLUSTRATIE OMSLAG

Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, 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 of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.

Programma Themadag SNNDV "Mucosale pathologie" zaterdag 20 maart

STICHTING NEDERLANDSTALIGE NASCHOLING
VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE
www.snndv.nl



09.00 - 09.25 Inloggen op platform mogelijk

Opening

Voorzitters: Marijke Kamsteeg & Yvette Assen

Voorzitters: Valerie Verstraeten & Hilde Stals

09.25 - 09.30 **Welkomstwoord**
Yvette Assen

13.15 - 13.45 **Afwijkingen van de orale mucosa**
Arjan Vissink

09.30 - 10.00 **Inflammatoire genitale pathologie: lichen planus, lichen sclerosus, eczeem, psoriasis**
Colette van Hees

13.45 - 14.15 **Mucosale afwijkingen bij auto-immuun blaarziekten**
Joost Meijer

10.00 - 10.30 **Infectieuze genitale pathologie**
Henry de Vries

14.15 - 14.45 **Contactallergie in de anogenitale regio**
Hilde Lapeere

10.30 - 11.00 **Ulceratieve genitale pathologie**
Arjan Hogewoning

14.45 - 15.00 **Koffiepauze**

11.00 - 11.15 **Koffiepauze**

Voorzitters: Annelies Reynaers & Yvette Assen

Voorzitters: Sofie De Schepper & Tom Hillary

15.00 - 15.30 **Tumorale pathologie (VIN, Paget)**
Michelle van der Linden

11.15 - 11.45 **Pruritus ani: hoe pakt de proctoloog dit aan?**
Danny De Looze

15.30 - 16.00 **Dermatopathologie van de orale en genitale regio: wat moet een dermatoloog weten?**
Karolien Van Den Bossche

11.45 - 12.15 **Vulvodynie**
Hans Verstraeten

16.00 - 16.05 **Afsluiting door de voorzitter**
Yvette Assen

12.15 - 12.45 **Aftosis: van frustrerende pathologie naar tevreden patiënt**
Petra de Haes

12.45 - 13.15 **Lunchpauze**



Inflammatoire anogenitale aandoeningen

C.L.M. van Hees

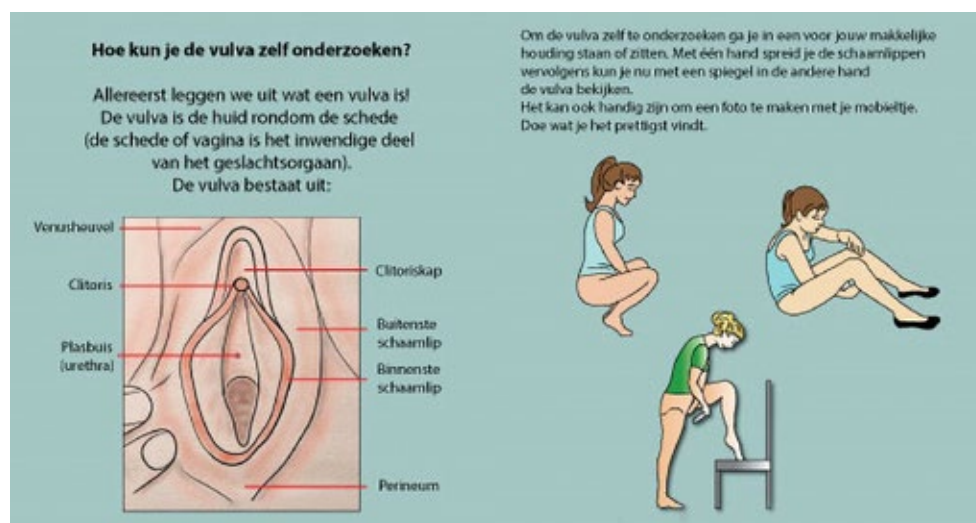
Anogenitale inflammatoire aandoeningen zijn vaak chronisch van aard en blijven helaas nog onderbevraagd en onderbelicht. Ze komen solitair voor of in het kader van uitgebreidere ziekte. De belangrijkste zijn anogenitale lichen sclerosus, genitale (mucosale) lichen planus, psoriasis, lichen simplex, atopisch, seborroïsch en contacteczeem, en vulvitis en balanitis plasmacellularis. Bekende klachten zijn jeuk, pijn, dyspareunie, en zichtbare afwijkingen. Daarnaast is er grote negatieve invloed op kwaliteit van leven en seksueel functioneren. De vraag naar genitale klachten of afwijkingen, en wat deze betekenen voor de patiënt verdient een vaste plaats in de anamnese.

Inflammatoire anogenitale aandoeningen kunnen solitair voorkomen of in het kader van uitgebreidere ziekte. Wanneer een patiënt zich presenteert met een inflammatoire genitale aandoening dienen zowel anamnestic als bij lichamelijk onderzoek de overige aan bod komen: huid, slijmvlies, haren etc. Andersom is het belangrijk om bij inflammatoire huidaandoeningen te vragen naar klachten in het anogenitale gebied. Bij klachten of twijfel vindt inspectie van het anogenitale gebied plaats. Wanneer de diagnose cutane lichen sclerosus wordt gesteld, dient altijd inspectie van het anogenitale gebied te geschieden, hetzelfde geldt bij voorkeur voor alle vormen van lichen planus en bij psoriasis.

Onderzoek van de vrouw vindt plaats in steensnedeligging. De vrouw kijkt mee met een handspiegel. Men inspecteert de vulva, perineum en de perianale regio daarbij hardop benoe-

mend wat men ziet. Bekijk en bespreek de anatomie van de vulva en vervolgens veranderingen van de huid en het slijmvlies. Zo weet de vrouw wanneer ze thuis zelfonderzoek doet (figuur 1) waar ze op moet letten, wat er eventueel veranderd is en ook waar ze de voorgeschreven zalf aan moet brengen. Bij de meeste inflammatoire genitale aandoeningen is speculumonderzoek niet nodig. Bij vulvaire lichen planus is speculumonderzoek wel gewenst, bij de overige aandoeningen wanneer de anamnese daar aanleiding toe geeft (zoals fluorklachten, verdenking vaginale atrofie, bloedverlies). Bij dyspareunie kan bekkenbodempertonee een rol spelen, te onderzoeken door palpatie van de bekkenbodemspier.

Bij mannen wordt de penisschacht, het preputium en de glanspenis, het scrotum, perineum en de perianale regio onderzocht.



Figuur 1. Patientenfolder Stichting Lichen sclerosus

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Tabel 1. Voorkeurslokalisaties, anatomische veranderingen, meest karakteristieke bevindingen en risico op het ontstaan van een maligniteit.

	Lichen sclerosus	Lichen planus (lichenoïde GVHD)	Balanitis / Vulvitis plasmacellularis	Bulleus / cicatricieel pemfigoid
Lokalisatie anogenitaal	Vulva / penis (glans, preputium) Perineum Perianaal Urethra (man)	Vulva / penis Vagina Perineum Perianaal (<10%)	Glans en preputium penis ("kissing lesions") Vulva vestibulum en labia minora	Vulva / penis Perineum Perianaal
Overig	Huid (Lippen)	Mondholte Traanbuis Externe gehoorgang Slokdarm Huid Nagels Haren		Mondholte Ogen Huid
Anatomische veranderingen	Fusie preputium clitoris Verstrijken labia minora	Fusie preputium clitoris Verstrijken labia minora Vaginale stricturen / obliteratie	Soms littekens in aangedane gebied	Fusie preputium clitoris Verstrijken labia minora
Karakteristieke bevindingen anogenitaal	Hypopigmentatie Atrofie Hyperkeratose Ecchymosen Fissuren Excoriaties	Glanzend erytheem Wickhamse striae Hyperkeratose	Vurig of dof rood-oranje-bruine scherp maar grillig begrensde maculae met cayennepaper aspect	Blaren Erosies
Verhoogd risico op maligniteit anogenitaal	Actieve ziekte Therapieresistente ziekte 1-4%	Erosieve LP 1-5%? Hypertrofische LP?	?	?

	Atopisch eczeem	Lichen simplex	Seborroïsch eczeem	Contacteczeem	Psoriasis
Lokalisatie anogenitaal	Vulva / penis Scrotum Perineum Perianaal	Vaak éénzijdig Labia majora/ scrotum Liezen Labia minora Perianaal	Vulva / penis Liezen Perineum Perianaal	Labia majora (urine) Afhankelijk van agens en blootstelling	Vulva / penis Perineum Perianaal Bilnaad Liezen
Overig	Gelaat Elleboogsplooiën Knieholten Handen E.v. o.a. afhankelijk van leeftijd		Scalp Gelaat Oksels Midline romp		Scalp Gelaat Oksels Lumbaal Ellebogen Knieën Nagels Gewrichten
Anatomische veranderingen	-	-	-	-	-
Karakteristieke bevindingen anogenitaal	Soms alleen jeuk Droge huid Vaag begrensd erytheem	Lichenificatie Excoriaties	Dunne erythemateuze plaques, soms seborroïsche schilfering	Relatief scherp begrensd vaak vurig erytheem	Erythemateuze dunne plaques met scherpe begrenzing Fissuren bilnaad, perineum
Verhoogd risico op maligniteit anogenitaal	-	-	-	-	-

Rectaal toucher verricht men bij verdenking op (pre)maligniteit, bijvoorbeeld bij actieve lichen sclerosus met hyperkeratose perianaal, hypertrofische lichen planus perianaal, of patiënten die bekend zijn met intraepitheliale neoplasie of een verhoogd risico daarop in de anogenitaaltreek. Onderzoek bij perianale jeuk komt elders in dit tijdschrift aan bod.

De voorkeurslokalisaties, anatomische veranderingen, meest karakteristieke bevindingen en risico op het ontstaan van een maligniteit zijn samengevat in tabel 1.

ANOGENITALE LICHEN SCLEROSUS

De meest voorkomende klacht bij vrouwen met lichen sclerosus (LS) is jeuk. De jeuk is vaak het hevigste ter plekke van fissuren, die typisch voorkomen: craniaal van het preputium van de clitoris, in de interlabiale plooien en ter plekke van het perineum. Door krabben ontstaan excoriaties die pijnlijk zijn. Een enkele patiënte heeft helemaal geen klachten, soms ondanks forse afwijkingen bij onderzoek. Soms leidt krabben tot forse lichenificatie waarbij een lichen simplex beeld de onderliggende LS kan maskeren (figuur 2).



Figuur 2. Lichen sclerosus met secundair lichen simplex.

Behandeling bestaat in eerste instantie uit een eerst dagelijks en vervolgens intermitterend schema van sterke lokale corticosteroiden, altijd in combinatie met een emolliens zoals paraffine-vaselinezalf in gelijke delen. Tacrolimuszalf kan desgewenst, bij onvoldoende effect van corticosteroiden alleen, worden bijgestart. Bij ernstige en therapieresistente anogenitale LS wordt soms overgegaan op systemische therapie, waaronder retinoiden en methotrexaat. Behandeling is off-label en er is onvoldoende bewijs voor effectiviteit. Behandeling vindt daarom bij voorkeur plaats in een gespecialiseerd centrum. [1] Behandeling is gericht op klachtenreductie, afname van zichtbare afwijkingen, het voorkomen van progressie van anatomische veranderingen, en verminderen van het risico op intraepitheliale neoplasie en plaveiselcelcarcinoom. Om dezelfde redenen wordt onderhoudsbehandeling geadviseerd, ook wanneer er geen klachten (meer) zijn. [2] De frequentie van smeren, is individueel bepaald. Voor een bijkomende dyspareunie kunnen de oorzaken zijn een actieve ziekte, ver-

nauwing van de introïtus, en/of secundaire bekkenbodempertontie. Ook kan secundair sensitivatie ontstaan met neuropathische pijnklachten. Naast behandeling van de ziekte is begeleiding en behandeling van deze bijkomende klachten essentieel, zo nodig met inschakeling van een bekkenbodempfysiotherapeut of seksuoloog.

Bij onmogelijkheid tot coïtus door een vernauwde introïtus en goede ziektecontrole kan men chirurgische interventie via een introïtusplastiek overwegen. Bij mannen met phimosis als gevolg van LS is circumcisie een optie. Bij mannen kunnen urethrastricturen en meatusstenose ontstaan door urethrale LS. Overweeg urethrachirurgie door een uroloog als een meatusstenose niet te voorkomen is met lokale therapie, hetgeen inhoudt het - dagelijks tot intermitterend - intra-urethraal aanbrengen van corticosteroid met behulp van een éénmalige vrouwenkatheter. De indicaties en voorwaarden voor chirurgisch ingrijpen bij mannen en vrouwen staan in tabel 2 en zijn tevens uitgewerkt in de bijgestelde Richtlijn lichen sclerosus [1].

GENITALE LICHEN PLANUS

In de literatuur zijn drie klinische subtypes genitale lichen planus beschreven: het erosieve, het klassieke en het hypertrofische subtype. Genitale lichen planus is meestal van het erosieve subtype. Dit gaat bij vrouwen meestal gepaard met (hevige) pijn, branderigheid en dyspareunie. Scherp begrensd, glanzend erytheem typeert de mucosale lesies. Soms hebben ze een wit hyperkeratotisch randje. Dezelfde architecturale veranderingen van de vulva kunnen optreden als bij LS. Daarnaast kan door vaginale lesies verkleefing van de vaginawanden optreden, met als gevolg stenoserig. Jeuk treedt vooral op als ook de behaarde huid van de vulva meedoet, en daar de klassieke polygonale papels met Wickhams striae laat zien. In 2013 zijn diagnostische criteria opgesteld voor vulvovaginale lichen planus (tabel 3).

Bij mannen treft men dan het glanzend erytheem op glans en preputium aan en ziet men ter plaatse vaak ook een netwerk van Wickhams striae. Op de penisschacht zijn klassieke polygonale papels zichtbaar. Perianale lokalisatie is zeldzaam en dan meestal hypertrofisch, soms verruceus of exofytisch.

Tabel 2. Mogelijke indicaties chirurgische behandeling.

Mannen

- Balanitis met een phimosis: circumcisie.
- Meatusstenose: meatotomie.
- Progressieve stenoserig urethra: meatusplastiek.

Vrouwen

- Architecturale veranderingen die dys- of apareunie veroorzaken: operatie is dan alleen geïndiceerd als patiënt nog coïtus wenst. In zeldzame gevallen is de introïtus zo nauw geworden dat het urinelozing bemoeilijkt. Ook dit kan dan een indicatie voor chirurgie zijn..
- Het is belangrijk dat het voor de patiënt duidelijk is dat de lichen sclerosus als onderliggend lijden door chirurgie niet verdwijnt. Voorwaarden voor chirurgische behandeling zijn:
 1. Lichen sclerosus is op dat moment niet actief.
 2. Er is geen sprake van sensitivatie (= overgevoeligheid voor lichte prikkels) of vulvodynie.
 3. Terughoudendheid bij aanwezigheid van bekkenbodempertontie.
- Chirurgische ingrepen bij (ernstige) genitale en/of urethrale lichen sclerosus vinden bij voorkeur plaats in een centrum met chirurgische ervaring met lichen sclerosus patiënten, voorafgegaan door een consult bij een seksuoloog NVVS en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut.

Tabel 3. Diagnostische criteria vulvaire lichen planus. [3]

Voor vulvaire lichen planus volstaan 3 of 4 diagnostische criteria:

1. Scherp begrensde erosies / glanzend erytheem.
2. Hyperkeratotische witte rand naast erytheem / erosie +/- Wickhams striae.
3. Pijn / branderigheid.
4. Verlies van architectuur.
5. Vaginale inflammatie.
6. Andere mucosale lokalisatie.
7. Duidelijke bandvormig infiltraat in oppervlakkige dermis, betrokkenheid dermoepidermale junction.
8. Lymfocytair bandvormig infiltraat.
9. Teken van aantasting basale cellaag (Civatte bodies, abnormale keratinocyten of apoptose).

Tabel 4: Klachten passend bij extragenitale lokalisaties lichen planus. [5]

Oropharynx	Wondjes, afteuze afwijkingen, bloedend tandvlees, pijn, branderigheid, intolerantie voedsel, heesheid
Oesophagus	Slikklachten, odynofagie (retrosternale pijn bij voedselpassage) heesheid, gewichtsverlies
Oog	Droogheid, tranenvloed
Gehoorgang	Gehoorsverandering, verstopt oor, loopoor, jeuk, pijn
Urethra	Dysurie, verandering van straal, urineretentie
(Peri)anaal	Bloedverlies, pijn bij ontlasting
Scalp	Jeuk, branderigheid, haarverlies
Huid	Jeukende huidafwijkingen op voorkeurslokalisaties

Genitale lichen planus gaat in de meerderheid van de gevallen gepaard met lichen planus op andere lokalisaties. In een retrospectieve studie onder 100 vrouwen met vulvaire LP van de Mayo Clinic was bij 31% de vulva de enige lokalisatie. [4] In afnemende frequentie was bij 68% de mondholte, de huid en het haar aangedaan. Meerdere studies stellen dat orale LP bij ongeveer de helft van de patiënten met vulvaire LP voorkomt en andersom. Gerichte anamnese helpt om andere lokalisaties te ontdekken (tabel 4). [5] Behandeling van genitale LP is moeizaam. Ultrapotente topicale corticosteroiden in een zalfbasis en tacrolimus 0,1% zalf worden apart of samen gebruikt. Een voorbeeldschema is clobetasolzalf 4 avonden per week in combinatie met tacrolimus 0,1% op de overige avonden en iedere ochtend. Vaginaal kan 1 tot 3 x per week clobetasol- of tacrolimuszalf 's avonds ingebracht worden met een applicator of op een minitampon. Een minderheid gaat met lokale therapie volledig in remissie. Intralesionaal triamcinolon



Figuur 3. Zeer pijnlijk vulvitis plasmacellularis met periurethraal vurig glanzend oranje-rood erytheem met scherpe maar grillige begrenzing.

acetonide 10 mg/ml eenmaal per vier tot zes weken valt te proberen, alsook systemische corticosteroiden bij exacerbaties. Andere middelen die men wel eens inzet: methotrexaat (MTX), hydroxychloroquine (HCQ), ciclosporine en orale retinoiden. Het verzamelen van bewijs voor systemische therapie is moeizaam. Het lukte het Britse onderzoeksconsortium niet om voldoende patiënten te includeren voor een grote RCT die MTX, HCQ en mycophenol mofetil vergeleek voor vulvaire erosieve lichen planus. [6] Daarnaast ontbreken goede uitkomstmaten. Bij vaginale verklevingen kan men, bij een wens tot coïtus, chirurgisch adhesiolysis verrichten.

BALANITIS EN VULVITIS PLASMACELLULARIS

Balanitis plasmacellularis komt vaker voor dan vulvitis plasmacellularis. De etiologie en pathogenese zijn onbekend, maar bij mannen noemt men slechte genitale (voorhuid) hygiëne en roken als risicofactoren en triggers zoals urineretentie, smegma, frictie, warmte en vochtigheid. [7,8] Balanitis plasmacellularis komt vrijwel alleen voor bij onbesneden mannen. De typische afwijkingen bevinden zich symmetrisch op de glanspenis en de binnenzijde van de voorhuid (kissing lesions). Bij vrouwen speculeren onderzoekers over de rol van irritatie door urine omdat de afwijkingen zich vaak rond de urethra bevinden (figuur 3). De meerderheid van de mannen is asymptomatisch, soms is er jeuk of branderigheid. Vrouwen daarentegen hebben vaak last van (hevige) branderige pijn, jeuk en dyspareunie. Er zijn een handvol case reports beschreven waarin balanitis plasmacellularis en intraepitheliale neoplasie samen voorkomen alsook een plaveiselcelcarcinoom op een achtergrond van balanitis van Zoon.

Er is geen eenduidige behandeling. Lokale therapie met topicale antibiotica, in combinatie met matig sterke corticosteroiden is een gangbare eerste keuze bij vrouwen en bij mannen. Mannen moeten een goede voorhuidhygiëne nastreven. Deze combinatie kan blijvend succes hebben. Calcineurineremmers



Figuur 4. Balanitis plasmacellularis van Zoon binnenzijde preputium en glans penis, voor, en na 2 maanden tacrolimus 0,1% zalf.





Figuur 5. Atopisch eczeem.



Figuur 6. Orthoergisch eczeem door frequent wassen.

en imiquimodcrème zijn ook enkele malen met succes beschreven, alsmede, bij mannen (figuur 4), ablatieve laserbehandelingen en fotodynamische therapie. Circumcisie wordt beschouwd als een curatieve behandeling. Vulvitis van Zoon is meer therapieresistent. Lokale therapie is vaak onvoldoende effectief. Pijnklachten kunnen lang persisteren en vragen om benadering als voor vulvodynie.

GENITALE PSORIASIS

De anogenitale regio is vaak aangedaan bij patiënten met psoriasis. In een recente review door Meeuwis [8] was de gemelde prevalentie in de literatuur 7 tot 42%, de gemelde prevalentie op enig moment 33 tot 63% en prevalentie bij aanvang in twee prospectieve clinical trials 35 tot 42%. De dunne erythemateuze plaques zijn scherp begrensd, schilferen niet of nauwelijks en kunnen het hele anogenitale gebied inclusief bilnaad beslaan. Pijnlijke fissuren worden onder andere gezien in de bilnaad en ter plekke van het perineum. Klachten bestaan uit jeuk, pijn en branderigheid. Topicale behandelopties zijn milde tot matig sterke corticosteroiden en/of calcitriolzalf, calcineurineremmers, of teerpreparaten. De invloed van genitale psoriasis op kwaliteit van leven en seksueel functioneren is groot. [9, 10]

GENITAAL ECZEEM

Kenmerken van verschillende vormen van eczeem in het anogenitale gebied zijn kort samengevat in tabel 1. De atopische patiënt kan genitale jeuk hebben zonder duidelijke afwijkingen. De huid is dan extra gevoelig voor wrijving en irritatie (figuur 5). Uitleg over wassen en invetten kan soms

afdoende zijn. Zo nodig worden milde corticosteroiden of calcineurineremmers toegevoegd. De oorzaak van orthoergisch eczeem bij vrouwen is vaak urine-incontinentie en/of de bijbehorende verbanden. Vaak wassen met water en zeep kan ook al voldoende zijn om problemen te veroorzaken (figuur 6). Deodorantia, conserveermiddelen, spermiciden zijn voorbeelden van irritantia en kunnen ook contactallergische reacties veroorzaken. Uitgebreid inguinaal en anogenitaal seborroïsch eczeem kan wijzen op een onderliggende hiv-infectie. Lichen simplex gaat gepaard met enorme jeukklachten, een jeukkrab cyclus en meestal asymmetrische afwijkingen op de labia majora respectievelijk het scrotum. Het hele anogenitale gebied kan echter aangedaan zijn.

Genitale inflammatoire aandoeningen gaan met veel klachten gepaard en hebben grote invloed op kwaliteit van leven en seksueel functioneren. De gemiddelde patiënt zal hier niet gemakkelijk zelf over beginnen. Het is aan de dermatoloog: neem de vraag mee in de anamnese, en kijk goed, samen met uw patiënt.

SAMENVATTING

Anogenitale inflammatoire aandoeningen zijn vaak chronisch van aard. Ze komen solitair voor, of in het kader van uitgebreidere ziekte. De meest voorkomende zijn anogenitale lichen sclerosus, genitale (mucosale) lichen planus, psoriasis, lichen simplex, atopisch, seborrhoïsch en contacteczeem, en vulvitis en balanitis plasmacellularis. Naast klachten als jeuk, pijn en zichtbare afwijkingen, hebben dyspareunie en sensibilisatie een grote invloed op kwaliteit van leven en seksueel functioneren. Bij topische behandelingen is de uitkomst van smeerinstructies gebaat bij goed uitgevoerd zelfonderzoek door de patiënt. Voor broodnodig onderzoek naar systemische behandeling van lichen sclerosus en lichen planus zijn onder andere gevalideerde uitkomstmaten nodig.

TREFWOORDEN

Anogenitale lichen sclerosus - genitale/mucosale lichen planus - genitale psoriasis - genitaal eczeem - genitale lichen simplex - vulvitis plasmacellularis - balanitis plasmacellularis

SUMMARY

Anogenital inflammatory disease is often chronic. It may be localised in the anogenital area only, or be part of more widespread disease. The most common are anogenital lichen sclerosus, genital (mucosal) lichen planus, lichen simplex, atopic, seborrhoic and contact dermatitis, and balanitis and vulvitis plasmacellularis. Besides complaints of itch, pain and visible lesions, dyspareunia and sensitisation greatly influence quality of life and sexual function. Topical treatment is enhanced by well executed self-examination by the patient. One of the challenges of the study of systemic treatment for lichen sclerosus and lichen planus is the lack of validated outcome measures.

KEYWORDS

Anogenital lichen sclerosus - genital / mucosal lichen planus - genital psoriasis - genital lichen simplex - genital eczema - plasmacellular vulvitis - plasmacellular balanitis

LITERATUUR

1. de Boij E, van Hees CLM. Richtlijn lichen sclerosus. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2021;31(3): 48-51.
2. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosus: a prospective cohort study of 507 Women. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1061-1067
3. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol*. 2013;169:342.
4. Fahy CMR, Torgerson RR, Davis MDP. Lichen planus affecting the female genitalia: a retrospective review of patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:1053-9.
5. Jacques L, Kornik R, Bennett DD, Eschenbach DA. Diagnosis and management of vulvovaginal lichen planus. 2020, Vol 75:10 *Obstetrical and gynaecological Survey*. Wolters Kluwer Health, Groningen.
6. Simpson R, Murphy R, Bratton D, et al. Help for future research: lessons learned in trial design, recruitment, and delivery from the "hELP" Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22:405-8.
7. Dayal S, Sahu P. Zoon balanitis: A comprehensive review. *Indian J Sex Transm Dis*. 2016;37:129-38
8. Piaserico S, Orlando G, Linder M, Cappozzo P, Zarian H, Iafrate M. A case-control study of risk factors associated with Zoon balanitis in men. *JEADV*. 2019;33:1591-4.
9. Meeuwis KAP, Potts Bleakman A, van de Kerkhof PCM, Dutronc Y, Henneges C, Kornberg LJ, Menter A. Prevalence of genital psoriasis in patients with psoriasis, *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29(8):754-0.
10. Ryan C, Sadlier M, De Vol E, Patel M, Abramson Lloyd A, Day A, Lally A, Kirby B, Menter A. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:978-83.

CORRESPONDENTIEADRES

Colette van Hees

E-mail: c.vanhees@erasmusmc.nl



Infectieuze genitale pathologie

H.J.C. de Vries

Genitale dermatosen worden voor een groot deel veroorzaakt door seksueel overdraagbare infecties. Er zijn echter ook genitale infecties die niet via seksueel contact worden opgelopen en genitale dermatosen die indirect te relateren zijn aan infecties, al dan niet geassocieerd met seksueel overdragen infectie. Als laatste zijn er genitale dermatosen waarvan een infectieuze oorzaak wordt vermoed maar nog niet is aangetoond. Per dermatose uit die rijke scala zal ik ingaan op de pathogenese, diagnostiek, behandeling en de prognose.

ANAMNESE EN ONDERZOEK

Genitale dermatosen vormen een belangrijk deel van de dermatologische praktijk. Het is goed je te realiseren dat de drempel om hulp te zoeken voor veel patiënten met genitale problematiek hoog is. Het is om die reden van belang bij een vermoeden op genitale problematiek, hier actief naar te vragen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij patiënten met lichen planus; vraag altijd naar genitale klachten. Bij elke patiënt met

(ano)genitale pathologie moet een seksuele anamnese worden afgenomen waarbij de seksueel overdraagbare infecties (SOI)-voorgeschiedenis, seksuele voorkeur (en technieken), en mogelijke seksuele dysfuncties aan de orde moeten komen. Ook het navragen van seksueel misbruik (in het verleden) is relevant. Als hier sprake van is, moet hiermee bij het lichamelijk onderzoek rekening worden gehouden omdat dit mogelijk traumatische herbelevingen bij het slachtoffer kan veroorzaken.



Dermatoloog Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, afdeling Dermatologie, Amsterdam Infection and Immunity (AI&I), locatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland & Centrum Seksuele Gezondheid/SOA polikliniek, afdeling Infectieziekten, GGD Amsterdam

Bij inspectie van het genitale gebied moet altijd de anale regio worden meegenomen. Tevens is inwendig onderzoek (speculum onderzoek en/of anoscopie) geïndiceerd bij perivaginale en/of perianale problematiek. Ook dient palpatie van de inguinale regio ter objectivering van lymfadenopathie plaats te vinden. Bij elke patiënt met (ano)genitale pathologie moet aan een mogelijke SOI worden gedacht en testen hierop laagdrempelig worden afgenomen. Met name hiv- en syfilis-serologie hebben veel waarde vanwege het scala aan (atypische) presentaties. Voor meer informatie over de rol die dermatologen kunnen spelen bij het diagnosticeren van nieuwe hiv-infecties verwijs ik graag naar de EADV onderwijsmodule hivindv.org, die is samengesteld door de EADV STI Taskforce. Daarnaast is bij recent seksueel contact ook onderzoek naar acute soa zoals gonorroe en chlamydis geïndiceerd.

BALANITIS

Balanitiden komen veel voor, niet alleen op middelbare en oudere leeftijd, maar ook worden balanitiden vaker gezien bij onbesneden jongens, omdat in de sulcus coronarius talg en zweet ophopen die een balanitis kunnen induceren. [1] Veelal is er sprake van te weinig of verkeerde hygiëne zoals

overmatig gebruik van zeep. Een vernauwde voorhuid, trauma door kleding, diabetes mellitus en verlaagde weerstand, zoals bij hiv, ook kunnen predisponerende factoren zijn. Als ook de voorhuid betrokken is spreekt men van balanopostitis. Sluit onderliggende oorzaken voor immuunsuppressie (diabetes mellitus, immunosuppressieve therapieën et cetera), schadelijke hygiënische gewoonten (overmatig zeep gebruik) en andere huidziekten uit. Een dysfunctionele voorhuid, die een permanent te vochtig milieu creëert, kan de oorzaak zijn van een dysbiotisch microbiom met recidiverende balanitiden tot gevolg. [2] De meest voorkomende verwekkers zijn groep A en B streptokokken, maar ook *Candida species*, *Bacteriodes melanogonicus* en non-venerische spirocheten. Veroorzakende soa's zijn: *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, syfilis en HSV. Balanitis circinata komt voor in het kader van reactieve arthritis, al dan niet geassocieerd met SOI. [3] Diagnostiek bestaat uit soa-screening, een KOH preparaat, gistkweek en/of banale kweek.

VULVOVAGINITIS

Onder fluor vaginalis wordt verstaan: niet-bloederige vaginale afscheiding die volgens de patiënte afwijkt van wat voor haar gebruikelijk is wat betreft hoeveelheid, kleur of geur, en die al of niet gepaard gaat met jeuk of irritatie in of rond de vagina. [1] Vraag naar: klachten (jeuk, irritatie, pijn, branderig gevoel); lokalisatie van klachten; kleur en geur van de afscheiding; eerdere episode met dezelfde klachten; co-morbiditeit die de kans op candidiasis verhoogt (diabetes mellitus, hiv); geneesmiddelengebruik (immuunsuppressiva, antibiotica, oestrogenen of tamoxifen); zelfzorg (vaginale douches en zeep); bijkomende klachten (contactbloedingen, intermenstrueel bloedverlies, pijn in de onderbuik en koorts); invloed van klachten op de seksualiteit; en risico op SOI.

Lichamelijk onderzoek: doorgaans wordt bij kinderen geen speculumonderzoek en/of vaginaal toucher verricht. Inspectie van de vulva en speculumonderzoek (roodheid vulva; kleur en aspect van de vaginawand; aspect van de portio, bloedverlies en uitvloed; kleur en consistentie van de fluor; erosies), bij verdenking op een opstijgende infectie verricht vaginaal toucher en buikonderzoek. Lichamelijk onderzoek kan achterwege blijven bij klachten identiek aan eerdere aangetoonde candida of bacteriële vaginose. Veel voorkomende oorzaken zijn vulvovaginale candidiasis, bacteriële vaginose, trichomoniasis, groep A streptokokken (*S. pyogenes*, met name bij kinderen), opstijgende genitale infecties (bijvoorbeeld *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*).

OVERIGE GENITALE DERMATOSEN

Balanitis circinata is een voorbeeld waarbij de immunologische reactie gericht tegen een pathogeen de oorzaak is van de genitale dermatose. Andere voorbeelden van reactieve genitale manifestaties zijn de ziekte van Mondor [4], gekenmerkt door een trombophlebitis van de oppervlakkige vene op de dorsale zijde van de penisschacht en sclyserende lymfangitis. [5] Sclyserende lymfangitis van de penis is een aandoening die verband houdt met ruwe of langdurige seksuele activiteit en zich manifesteert als een asymptomatische, stevige



Geen huismiddeltje of kwakzalver heeft ooit syfilis of gonorroe genezen.

Bron: United States Public Health Service, National Library of Medicine

koordachtige zwelling rond de coronale sulcus van de penis. Omdat het vanzelf over gaat, zijn alleen geruststelling en onthouding van seksuele activiteit vereist. Zowel de ziekte van Mondor als scleroserende lymfangitis zijn echter ook geassocieerd met onderliggende (schijnbaar asymptomatische) SOI;

een complete SOI-screening is dan ook geïndiceerd. Als laatste zijn er genitale dermatosen waarvan een infectieuze oorzaak wordt vermoed maar nog niet is aangetoond; dit zijn onder meer balanitis plasmocellularis (volgens van Zoon) [6], lichen sclerosus [7], en lichen planus. [8]

SAMENVATTING

In deze presentatie zal een scala aan genitale dermatosen de revue passeren. Voor een groot deel worden deze veroorzaakt door seksueel overdraagbare infecties. Er zijn echter ook genitale infecties die niet via seksueel contact worden opgelopen, zoals anaerobe en aerobe balanitis, bacteriële vaginose en candidiasis. Er zijn daarnaast genitale dermatosen die indirect te relateren zijn aan infecties, zoals balanitis circinata in het kader van reactieve arthrititis, al dan niet geassocieerd met een seksueel overdragen infectie. Andere voorbeelden van reactieve genitale manifestaties zijn de ziekte van Mondor en scleroserende lymfangitis. Als laatste zijn er genitale dermatosen waarvan een infectieuze oorzaak wordt vermoed maar nog niet is aangetoond; dit zijn onder meer balanitis plasmocellularis (volgens van Zoon), lichen sclerosus, en lichen planus. Per dermatose zal worden ingegaan op de pathogenese, diagnostiek, behandeling en de prognose.

SUMMARY

In this presentation, a range of genital dermatoses will be reviewed. To a large extent, these are caused by sexually transmitted infections. However, there are also genital infections that are not contracted through sexual contact, such as anaerobic and aerobic balanitis, bacterial vaginosis and candidiasis. There are also genital dermatoses indirectly related to infections, such as circinate balanitis in the context of reactive arthritis, whether or not associated with sexual transmission. Other examples of reactive genital manifestations are Mondor's disease and sclerosing lymphangitis. Finally, there are genital dermatosis for which

an infectious cause is suspected but not yet proven; these include balanitis plasmocellularis (according to van Zoon), lichen sclerosus, and lichen planus. The pathogenesis, diagnostics, treatment and prognosis will be discussed for each dermatosis.

LEERPUNTEN

- Een groot deel van de genitale dermatosen worden veroorzaakt door seksueel overdraagbare infecties, en deze dienen om die reden altijd te worden uitgesloten.
- Niet seksueel overdragen genitale infecties zijn anaerobe en aerobe balanitis, bacteriële vaginose en candidiasis.
- Verder zijn er genitale dermatosen die indirect te relateren zijn aan mogelijke infecties, zoals balanitis circinata in het kader van reactieve arthrititis, de ziekte van Mondor en scleroserende lymfangitis.
- Als laatste zijn er genitale dermatosen waarvan een infectieuze oorzaak wordt vermoed maar nog niet is aangetoond, zoals balanitis plasmocellularis, lichen sclerosus, en lichen planus.

TREFWOORDEN

Seksueel overdraagbare infecties – balanitis – vaginitis – genitale huidafwijkingen

KEYWORDS

Sexually transmitted infections – balanitis – vaginitis – genital skin lesions

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling: Geen.

LITERATUUR

1. Seksueel Overdraagbare Aandoeningen Multidisciplinaire Richtlijn 2018 (Update 2019) <https://www.soa-aids.nl/files/2020-01/mdr-multi-disciplinaire-richtlijn-soa-2018-update-2019-versie-oktober-2019.pdf>
2. Porter WM, Bunker CB. The dysfunctional foreskin. *Int J STD AIDS*. 2001 Apr;12(4):216-20
3. Quint KD, van der Helm-van Mil AH, Bergman W, Lavrijsen AP. Mucocutane afwijkingen bij reactieve artritis door Chlamydia trachomatis [Mucocutaneous abnormalities in Chlamydia trachomatis-induced reactive arthritis]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:A1614.
4. Linden-Castro E, Pelayo-Nieto M, Ramirez-Galindo I, Espinosa-Perezgrovas D, Cornejo-Davila V, Rubio-Arellano E. Mondor disease: thrombosis of the dorsal vein of the penis. *Urol Case Rep*. 2018 May 5;19:34-35.
5. Rosen T, Hwang H. Sclerosing lymphangitis of the penis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Nov;49(5):916-8.
6. Murray WJ, Fletcher MS, Yates-Bell AJ, Pryor JP, Darby AJ, Packham DA. Plasma cell balanitis of Zoon. *Br J Urol* 1986 Dec;58(6):689-91.
7. Levy A, Browne B, Fredrick A, Stensland K, Bennett J, Sullivan T, Rieger-Christ KM, Vanni AJ. Insights into the pathophysiology of urethral stricture disease due to lichen sclerosus: comparison of pathological markers in lichen sclerosus induced strictures vs nonlichen sclerosus induced strictures. *J Urol*. 2019 Jun;201(6):1158-1163.
8. de Vries HJ, Teunissen MB, Zorgdrager F, Picavet D, Cornelissen M. Lichen planus remission is associated with a decrease of human herpes virus type 7 protein expression in plasmacytoid dendritic cells. *Arch Dermatol Res*. 2007 Jul;299(4):213-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Henry J.C. de Vries

E-mail: h.j.devries@amsterdamumc.nl



Ulceratieve genitale pathologie in de lage landen en daarbuiten

A.A. Hogewoning

De verspreiding van genitale ulcera in de wereld is een dynamisch proces en hangt vaak af van de verschillende verwekkers. De meeste ulcera worden veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen waarbij genitale herpes en syfilis wereldwijd de belangrijkste oorzaken zijn. De rol van chancroid als veroorzaker van genitale ulcera is de afgelopen decennia mondiaal sterk afgenomen terwijl syfilis en lymfogranuloma venereum (LGV) met name onder MSM (mannen die seks hebben met mannen) in de westerse wereld flink is toegenomen. Bij het ontbreken van een pathogeen moet differentiaal diagnostisch gedacht worden aan onder andere ziekte van Behçet, acute genitale ulceratie, maligniteit, ziekte van Crohn of inflammatoire genitale pathologie.

De globale incidentie van genitale ulcera of *Genital Ulcer Disease* (GUD) wordt wereldwijd geschat op meer dan 20 miljoen gevallen per jaar. [1] Het is een verzamelnaam voor welomschreven mucosale of cutane ulcera van de genitaliën, het perineum of omliggend weefsel, veelal veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen. Ze kunnen op zichzelf of met meerdere voorkomen, pijnlijk of niet pijnlijk zijn en eenmalig voorkomen of recidiveren. Hoewel genitale ulcera over de gehele wereld voorkomen, is de geografische verspreiding van de verschillende verwekkers zeer verschillend. Het risico op een hiv-besmetting bij een bestaand genitaal ulcus (waarbij geen van de partners ART gebruikt) is ongeveer 25% verhoogd. [2]

De meest voorkomende oorzaken van genitale ulcera zijn genitale herpes en syfilis. Andere oorzaken zijn chancroid (ulcus molle), lymfogranuloma venereum (LGV), donovanosis en scabiës. [3] Naast de genitale ulcera die veroorzaakt worden door seksueel overdraagbare infecties moet men in de differentiaal diagnose - zeker in gevallen waarbij geen pathogeen gevonden wordt - ook denken aan ulcera die niet door soa's veroorzaakt worden. Voorbeelden hiervan zijn: ziekte van Crohn, trauma, ziekte van Behçet [4], lichen sclerosus, pemphigus, psoriasis, maligniteit, *fixed drug eruption*, Stevens-Johnson syndroom of een banale bacteriële, schimmel- of gistinfectie. In dit artikel zullen we naast de ulcera veroorzaakt door soa ook enkele andere oorzaken bespreken.

HERPES GENITALIS

Herpes genitalis kan zich manifesteren door kleine oppervlakkige ronde pijnlijke genitale, anale of perianale ulcera. De eerste infectie (primaire) wordt veroorzaakt door virus type 1 (HSV-1), de gebruikelijke veroorzaker van oro-labiale herpes, of type 2 (HSV-2). De infectie blijft levenslang aanwezig, is vaak

asymptotisch maar kan ook door virusverspreiding (*viral shedding*) de partner(s) besmetten. Het virus blijft na infectie latent aanwezig in de lokale sensorische ganglia en kan periodiek recidiveren aan huid of slijmvliezen. De frequentie van recidieven en de mate van subklinische shedding zijn minder bij een HSV-1 besmetting. [5] De gouden standaard om het virus aan te tonen is door middel van PCR.



Figuur 1. Herpes genitalis: multipole oppervlakkige ulcera.

Dermatovenereoloog, Arts Internationale Gezondheid en Tropische Geneeskunde, Maurits Kliniek, 's Gravenhage.
Tevens Bahir Dar Medical University, department of dermatovenereology, Bahir Dar, Ethiopia

Het is zowel in de westerse wereld als ook in Subsahara Afrika en in Azië de meest voorkomende oorzaak van genitale ulcera. [6] In een recente studie van de WHO werd geschat dat 417 miljoen mensen tussen de 15-49 jaar besmet zijn met HSV-2, met een globale prevalentie van 11,3%. Naast deze morbiditeit is het ook belangrijk te realiseren dat HSV-2 een grote risicofactor is voor een besmetting met HIV. [7]. Voor de behandeling verwijzen wij naar de Europese richtlijn. [5]

SYFILIS

Bij genitale ulcera is vooral primaire syfilis van belang. De primaire syfilis laesie begint (na een gemiddelde incubatietijd van 3 weken) als een pijnloze papel die necrotiseert en vervolgens evolueert tot een typisch vast aanvoelend ulcus met gladde randen. Zonder behandeling kan secundaire, latente en uiteindelijk tertiaire syfilis ontstaan. Hoewel syfilis in de meeste gevallen door seksueel contact wordt opgelopen kan het ook voor de geboorte worden overgedragen (congenitale syfilis). Het wordt veroorzaakt door *Treponema pallidum*, een bacterie die bij donker veld microscopie vaak prachtig te zien is. De meest gebruikte laboratoriumtesten zijn de non-treponemal testen (VDRL en RPR) en de treponemal testen (TPHA en TPPA) terwijl PCR en de *rapid point of care* testen steeds meer toegepast worden. Syfilis heeft in de loop van de eeuwen miljoenen slachtoffers geëist, vooral tijdens oorlogen en sociaal economische veranderingen (industriële revolutie). Na de introductie van penicilline is de prevalentie van syfilis in de westerse wereld dramatisch gedaald. In West-Europa en de Verenigde Staten is sinds 1996 (na de introductie van ART) weer sprake van een toename onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). [8] In ontwikkelingslanden blijft syfilis een van de belangrijkste oorzaken van genitale ulcera. [6] Het risico op een co-infectie met hiv is bij syfilispatiënten vaak drie tot vijf keer zo hoog. Voor de behandeling van syfilis wordt verwezen naar de Europese richtlijn. [9]



Figuur 2. Syfilis ulcus: vast aanvoelend en soms pijnlijk.

CHANCROID

Chancroid of ulcus molle wordt gekenmerkt door meerdere pijnlijke ulcera in het genitaalgebied of pijnlijke inguinale lymfadenopathie. Het wordt veroorzaakt door de gram-ne-

gatieve bacterie *Haemophilus ducreyi* en was tot voor enige decennia een veel voorkomende oorzaak van genitale ulcera in Afrika en Azië. In het westerse landen wordt Chancroid nauwelijks meer gezien en bij recente onderzoeken in Zambia en Zimbabwe lijkt *Haemophilus ducreyi* zo goed als verdwenen. Totale eradicatie van Chancroid lijkt volgens de Wereldgezondheidsorganisatie dan ook tot de mogelijkheden te behoren. [11-12]

DONOVANOSIS (GRANULOMA INGUINALE)

Donovanosis wordt gekenmerkt door pijnloze, langzaam progressief groeiende ulcera op de genitaliën of het perineum. De ulcera zijn goed gevasculariseerd en vertonen een kenmerkende biefstukrode (*beefy red*) kleur. Het is een bacteriële ziekte veroorzaakt door *Klebsiella* (voorheen *Calymmatobacterium*) granulomatis. De ziekte komt nauwelijks in het westerse landen voor en is endemisch in sommige tropische gebieden zoals India, Papua Nieuw Guinea, in de Caribische gebieden en in Kwazulu Natal in Zuid Afrika. [14]

LYMPHOGRANULOMA VENEREUM

LGV begint in het primaire stadium met een kleine pijnloze papulopustel die meestal na een week weer verdwijnt. Het tweede stadium wordt gekarakteriseerd door het inguinale syndroom waarbij er sprake is van een unilaterale lymfadenopathie met overliggend erytheem, bubo genoemd. Deze bubo kan zich ontwikkelen tot een abces. Sinds 2003 is LGV in Europa endemisch onder MSM. [16] Bij deze groep staan vooral proctitis-klachten centraal. In 70% van de gevallen betreft het hiv+MSM. [15] De verwekker is *Chlamydia trachomatis* genovar type L1, L2 of L3. Deze kunnen in een gespecialiseerd laboratorium aangetoond worden met LGV-specifieke nucleïnezuur-amplificatietest. Voor behandeling: zie de Europese richtlijn. [16]

ZIEKTE VAN BEHÇET

Dit is een chronische systemische vasculitis gekarakteriseerd door pijnlijke ulcera van de mucosa, meestal in de mond en het anogenitale gebied. Het is genoemd naar Hulusi Behçet, een Turkse dermatoloog die in 1937 enige patiënten beschreef. Het wordt het meeste gezien bij populaties die langs de historische Zijderoute wonen (vanuit Japan en China tot aan de Middellandse zee). Het komt het meeste voor in Turkije en de prevalentie in westerse landen wordt geschat op 0,5 per 100.000 mensen. Het wordt zelden gezien bij kinderen en patiënten boven de 55 jaar). De diagnose is vaak lastig te stellen. De criteria zijn: drie episodes van orale ulcera per jaar en twee van de volgende: huidlaesies, ooglaesies (uveitis of retinitis), genitale ulcera en een positieve *pathergy* test. Systemische symptomen als koorts, hoofdpijn, myalgie en algemene malaise worden veel gezien. Verscheidene genen zijn geassocieerd met de ziekte waarvan HLA-B51 de bekendste is. [17] De genitale ulcera komen bij vrouwen vooral voor op de labia minora en bij mannen op het scrotum en de penis. Het zijn veelal multipiele, oppervlakkige ulcera met een scherp begrensde erythemateuze rand. [4] De behandeling is symptomatisch en gericht op preventie van irreversibele schade op lange termijn. Het bestaat vooral uit

immunosuppressieve en immunomodulatoire middelen zoals corticosteroiden, azathioprine of interferon α . [18]

ACUTE GENITALE ULCERATIE

Acute genitale ulceratie, ook wel Lipschütz-ulcus of *ulcus vulvae acutum* genoemd, is een zeldzame aandoening met acuut ontstane pijn, oedeem en ulceraties op de labia minora, die soms ook naar de labia majora uitbreiden. Het komt meestal voor bij jonge vrouwen tussen de 9 en 18 jaar. De vulvair aphten zijn welomschreven en diep en gaan soms gepaard met necrose en oedeem. Vaak ging er een griepperiode aan vooraf. Deze diagnose wordt meestal gesteld na het uitsluiten



Figuur 3. Acute vulvair ulcer (Lipschütz-ulcus): helend, diep ulcus met verheven rand op een labium minus.

Infectieus	Niet infectieus
Herpes simplex virus	M. Behçet
Syfilis	Fixed drug eruption
Lymfogranuloma venereum (Chlamydia trachomatis L1-L3)	Acute genitale ulceratie (Lipschütz ulcus)
Chancroid	Stevens-Johnson syndroom
Granuloma inguinale	Lichen sclerosus
Scabiës	Lichen planus
Candidiasis	Psoriasis
Schimmelinfecties	Pemphigus, parapemphigus
Andere virussen (EBV, VZV)	M. Crohn
	Maligniteit

Figuur 4. Differentiaaldiagnose van genitale ulcera.

van infecties hoewel het wellicht een immunologische reactie betreft op een acute virale infectie met het Epstein Barr virus. De klachten bestaan meestal uit een eenmalige episode en worden behandeld met lokale corticosteroiden en een adequate pijnbestrijding. [19,20]

MORBUS CROHN

Genitale ulcera komen regelmatig voor bij volwassenen met M. Crohn. De cutane presentatie kan variëren. Perianale fistels worden vaak gezien tezamen met oedeem van de labia majora en scherpe (*knife-cut*) ulcera in de huidplooiën. Bij het stellen van de diagnose is histopathologisch onderzoek nodig evenals het bepalen van calprotectine in de feces. Bij een sterke verdenking is een verwijzing naar de gastroenteroloog op zijn plaats. [18]

Met dank aan Coos Sanders, Dermatovenereoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Majke van Bommel, Jeroen Bosch Ziekenhuis, afdeling Gynaecologie en Verloskunde, 's-Hertogenbosch voor de foto's.

SAMENVATTING

De geografische verspreiding van de verschillende genitale ulcera is afhankelijk van de verwekkers en andere oorzaken en is onderhevig aan een dynamisch proces. De meeste ulcera worden veroorzaakt door seksueel overdraagbare aandoeningen en spelen een belangrijke rol in de besmetting met hiv. Dit is de reden dat anti-sti en hiv-programma's in vele landen vaak gecombineerd zijn. Zowel in Azië, Subsahara Afrika als in de westerse landen zijn herpes en syfilis de belangrijkste veroorzakers van genitale ulceratieve pathologie. Andere oorzaken zoals lymfogranuloma venereum, donovanosis, scabies en andere banale infecties spelen ook nog een belangrijke rol. Hoewel chancroid veel gezien werd bij de verspreiding van hiv is deze infectie mondiaal aan het verdwijnen. Differentiaal diagnostisch moet bij het ontbreken van een duidelijk pathogeen ook gedacht worden aan de ziekte van Behçet, acute genitale ulceratie, maligniteit, fixed drug eruption, Stevens-Johnson syndroom, ziekte van Crohn of inflammatoire genitale pathologie.

SUMMARY

The geographical distribution of the different genital ulcerations depends on the causative agents and shows a lot of variation. The risk of hiv transmission is much higher with the presence of genital ulcer disease (GUD). This is the reason that anti STI and Hiv programmes are often combined. In Asia, Sub Sahara Africa and in the western countries genital herpes and syphilis are the most important causes of GUD. Other important infectious causes are lymphogranuloma venereum, donovanosis, scabies and other bacterial infections. Chancroid used to play an important role but has declined dramatically in the last decades. If no clear pathogen can be found other causes of GUD can be: Crohn's Disease, aphthous ulcers (Lipschutz ulcers), Behçet Disease, malignancy, fixed drug eruption, Stevens-Johnson Syndrome or other inflammatory genital pathology.

TREFWOORDEN

Genitale ulcera - dynamisch proces - soa en niet-soa gerelateerd

KEYWORDS

Genital ulcer disease - dynamic cause - STI and non STI related

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling: Geen.

LITERATUUR

1. Low N, Broutet N, Adu-Sarkodie Y, et al. Global control of sexually transmitted infections. *Lancet*. 2006;368(9551):2001-2016.
2. Kularatne RS, Muller EE, Maseko DV, et al. Trends in the relative prevalence of genital ulcer disease pathogens and association with HIV infection in Johannesburg, South Africa, 2007-2015. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194125> April 4, 2018
3. Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouéré S, et al. Etiology of genital ulcer disease. a prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *Sex Transm Dis*. 2010(37):3 - March.
4. Sacks CA. Oral and genital ulcers in Behçet's Disease. *N Engl J Med*. 2019; 380:6 - February 7, 2019.
5. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *International Journal of STD & AIDS*. 0(0) 1-14.
6. Mungati M, Machiha A, Mugurungi O, et al. The etiology of genital ulcer disease and coinfections with chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* in Zimbabwe: results from the Zimbabwe STI etiology study. *Sex Transm Dis*. 2018;45(1):61-8.
7. Looker KJ, Elmes JAR, Gottlieb SL, et al. Effect of HSV-2 infection on subsequent HIV acquisition: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):1303-16.
8. Strydom A, Sexually Transmitted Infections. In: Bologna JL (ed), 2e ed. Mosby Elsevier. Volume 1. 2008:1239-61.
9. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočník M, French P, Patel R. European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1581-93.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:26-7.
11. Makasa M, Buve A, Fossgard Sandøy I. Etiologic pattern of genital ulcers in Lusaka, Zambia: has Chancroid been eliminated? *Sexually Transmitted Diseases*. 2012;39:10.
12. Steen R. Eradicating chancroid. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:818-26.
13. Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Vall Mayans M, Moi H. 2017 European guideline for the management of chancroid. *International Journal of STD & AIDS* 0(0):1-6.
14. Bowden F. In: *Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS* (Fourth Edition). 2010
15. de Vrieze NH, de Vries HJ. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12: 697-704.
16. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1821-28.
17. Saadoun and Wechsler: Behçet's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7:20.
18. Mauskar MM, Kalyani M, Venkatesan A, et al. Vulvar diseases: conditions in adults and children. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1287-98.
19. van Bommel MHD, Rijnders RJP. Acute vulvaire ulcera bij een jonge vrouw. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2019;163:D3814.
20. Lehman JS, Bruce AJ, Wetter DA, Ferguson SB, Rogers RS III. Reactive nonsexually related acute genital ulcers: review of cases evaluated at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:44-51.

CORRESPONDENTIEADRES

Arjan Hogewoning

E-mail: aahogewoning@gmail.com



Hoe pakt de proctoloog dit aan?

Pruritus ani, poepsimpel?

D. de Looze

Tijdens een proctologische raadpleging is anale jeuk de derde meest voorkomende reden voor een consult, na anaal bloedverlies en anale pijn. [1] De patiënten vermelden echter vaak niet dat jeuk hun klacht is, doch consulteren voor 'hemorrhoiden' of 'aambeien' (in Vlaanderen ook vaak 'speen' genoemd). Een systematische anamnese is noodzakelijk om te weten waar de patiënt precies last van heeft.

EPIDEMIOLOGIE

Over de epidemiologie van anale jeuk is vrij weinig bekend. Iedereen heeft al wel eens een jeukend gevoel anaal maar vaak is dit slechts tijdelijk. De prevalentie van storende, chronische anale jeuk wordt voorzichtig geschat (en mogelijk onderschat) op 5% van de bevolking en betreft beduidend meer mannen dan vrouwen. Vaak zijn het mannen in de 4^{de} tot 6^{de} levensdecennium. [1]

CASUS (BEGIN)

Jan, een sportieve man van 32 jaar, meldt zich op het spreekuur vanwege 'hemorrhoiden'. Hij heeft regelmatig strepen rood bloed op het toilet papier, doch nooit in een grote hoeveelheid en nimmer bloed in het toiletwater. Hij heeft geen pijn bij de defaecatie maar bij het reinigen voelt de anus toch piekend en geïrriteerd aan. Eigenlijk heeft hij reeds 4 jaar last van anale jeuk, vooral overdag en zeker na een defaecatie. Het goed wrijven met toiletpapier verlicht het jeukend gevoel. Het gebeurt ook dat hij dient te krabben om jeuk te verlichten. Op het werk gebruikt hij vochtige doekjes om z'n anus te reinigen na een toiletbezoek. Hij gaat een- of tweemaal per dag naar toilet en heeft een gebonden stoelgangconsistentie. Aangezien hij vaak sport, doucht hij tweemaal per dag en reinigt hierbij ook de anale regio met zeep. Hij drinkt 1 à 2 biertjes per dag, drinkt 2 koppen koffie en eet niet bijzonder pikant. Hij probeerde in het verleden enkele zalven via de huisarts en de apotheek, maar deze hielpen maar gedeeltelijk. Het laatste jaar heeft hij geen zalven meer gebruikt. Bij de anale inspectie zien we peri-anaal een erytheem dat perineaal verder loopt, er is ook een duidelijke lichenificatie en verschillende erosies (afbeelding 1).

ANAMNESE BIJ PRURITUS ANI

Zoals uit de casus blijkt, zijn er heel wat aandachtspunten in de anamnese bij pruritus ani. Is er enkel jeuk overdag of ook 's nachts? Wordt de nachtrust verstoord? Moet je krabben? Is er vooral jeuk na de defaecatie? Hoe is het stoelgangspatroom (frequentie/consistentie/evacuatie)? Hoe verloopt de lokale hygiëne? Gebruik je zeepproducten? Gebruik je vochtige doek-



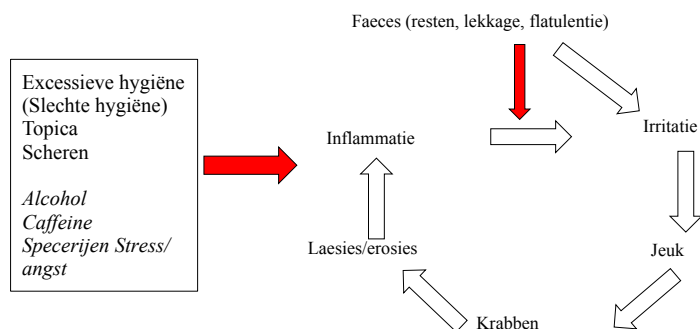
Afbeelding 1. 32-jarige man met peri-anaal irritatief eczeem door overmatige hygiëne.

jes? Welke topica werden reeds geprobeerd? Neemt de patiënt bepaalde medicatie? Zijn er bijzondere medische antecedenten of huidaandoeningen? Kan er een relatie met het voedingspatroon zijn? Soms kan ook een seksanamnese nuttig zijn.

PATHOFYSIOLOGIE VAN PRURITUS ANI

Het gevoel van jeuk wordt uitgelokt door een prikkeling van de vrije zenuwuiteinden van niet-gemyeliniseerde C-vezels die

in hoge densiteit aanwezig zijn ter hoogte van de orale, genitale en anale slijmvliezen. [2] De activatie gebeurt via TRPV1 (Transient Reporter Potential Channel V1)–receptoren. Hoe frequenter deze gestimuleerd worden, hoe meer men jeuk of branderige pijn ervaart. Bovendien leidt stimulatie tot centrale sensitisatie dat het gevoel van jeuk nog intenser maakt.



Afbeelding 2. Pathofysiologie van itch-scratch (jeuken-krabben) vicieuze cirkel.

Bij pruritus ani is het meest aanvaarde pathofysiologisch mechanisme de *itch-scratch cycle*: de vicieuze cirkel van jeuk en krabben (afbeelding 2). Het is aangetoond dat stoelgang irritatief werkt ter hoogte van de anale regio. [3] Dit kan het gevolg zijn van onvoldoende hygiëne na een defaecatie, door onvolledige rectale evacuatie met resten in het anaal kanaal of door *soiling* (bijvoorbeeld lekkage bij passage van flatus). Dergelijke irritatie lokt bij de persoon in kwestie een jeukend gevoel uit waardoor hij/zij gaat krabben. Dit krabben veroorzaakt kleine erosies/kwetsuren die op hun beurt aanleiding geven tot een lokale inflammatoire reactie. Deze inflammatie leidt dan tot verdere irritatie en meer jeuk en de vicieuze cirkel is rond. De inflammatie wordt bevorderd door excessieve hygiëne met zeep, eventuele ontsmettende producten, topica, en mogelijks ook door te scheren. De rol van specerijen, koffie en thee, alcohol, stress, et cetera in het onderhouden van de inflammatie is onduidelijk en niet bewezen.

Tabel 1. Oorzaken van pruritus ani (in volgorde van frequentie)

Peri-anaal irritatief eczeem
Infectieuze oorzaken
Peri-anaal candidiase
Enterobius Vermicularis
Seksueel Overdraagbare aandoening
Scabies
Proctologische oorzaken
Prolaberende hemorrhoiden
Productieve fistelopening/fissuur/ulceratie
Dermatologische oorzaken
Psoriasis inversa
Lichen planus/sclerosus
Cutane maligniteit
Peri-anaal Paget
Peri-anaal Bowen
Systemische aandoening
Diabetes, uremie, mastocytose, cholestase, medicatie...
Idiopathische pruritus ani

OORZAKEN VAN PRURITUS ANI

In tabel 1 geven we een overzicht van de oorzaken van anale jeuk; vanuit de meest frequente reden is het peri-anaal irritatief eczeem. Infecties als *candida albicans* en *oxyuren* komen op de tweede plaats, maar zijn relatief zeldzaam. Klassiek proctologische aandoeningen zijn uiterst zelden een oorzaak van anale jeuk. Er zijn verder enkele dermatologische aandoeningen met een voorkeur voor de peri-anaal regio (psoriasis inversa, lichen) en – zeker bij oudere patiënten – is een grondig nazicht van de peri-anaal regio nodig om een zeldzame manifestatie van ziekte van Paget of ziekte van Bowen niet te missen. In het kader van enkele algemene aandoeningen kan pruritus ani aanwezig zijn, doch dan zal de veralgemeende jeuk het klinisch beeld domineren. Indien geen oorzaak gevonden wordt, spreken we van idiopathische jeuk.

PERI-ANAAL IRRITATIEF ECZEEM

De casus van Jan (afbeelding 1) is een typisch verhaal en beeld van een peri-anaal irritatief eczeem dat onderhouden wordt door de overmatige hygiëne van de man. In de initiële fase zien we enkel peri-anaal erytheem en erosieve letsels. Bij langdurige klachten ontstaat secundaire lichenificatie: het handteken van chronische pruritus ani. Toch zullen we ook in dit geval bij de aanpak eerst de nadruk leggen op hygiënische maatregelen.

We adviseren de patiënten om alle zeephoudende producten in de anale regio te mijden en dit voor altijd. Verder dienen ze na een defaecatie de anus goed en vochtig te reinigen met lauw water. Dit kan het beste door een klein doekje of een gaasje te gebruiken. Wie een bidet op zijn badkamer heeft, kan hier gebruik van maken. Het is belangrijk dat er tussen de plooiën van de anus geen faecale resten achterblijven. Dit kan soms wat moeilijker zijn indien iemand mariksen heeft of fors behaard is. Vervolgens dient men de peri-anaal regio goed te drogen: niet door stevig te wrijven maar door zachtjes te depen of zelfs door een haardroger te gebruiken. Om te vermijden dat er zich zweedruppels intergluteaal/anaal opstapelen, kan men aanraden om katoenen ondergoed te dragen, geen te knellende kledij te dragen en panty's te vermijden. Doch deze 'vestimentaire adviezen' zijn mijn inziens van minder belang. Aangezien er geen bewezen relatie is met voeding geven wij evenmin dieetadviezen.

CASUS (VERVOLG)

Jan past de voorgestelde maatregelen een maand toe en heeft nu beduidend minder jeuk maar toch is de jeuk niet weg en soms kan hij het niet laten om te krabben. Bij klinisch onderzoek zien we nog steeds een peri-anaal lichenificatie maar de inflammatoire letsels (erosies) zijn verbeterd maar niet weg (afbeelding 3).

De oorzaak (overmatige hygiëne) hebben we Jan uitgelegd, maar op dit moment dienen we toch verder te gaan om de vicieuze cirkel 'jeuk-krabben' te doorbreken. We doen dit door de inflammatie én de lichenificatie aan te pakken met een krachtig corticosteroid. Ondanks het niet beschikbaar zijn van gerandomiseerde trials gebruiken we hiervoor ofwel 0,1% betamethasonevaleriaat (Betnelan®), ofwel 0,1% momethaso-



Afbeelding 3. 32-jarige man met blijvende jeuk na 1 maand vermijden van zeep. Persisterende peri-anale dermatitis en lichenificatie.

ne (Elocom®). Het is belangrijk om aan de patiënten een duidelijk en traag afbouwschema mee te geven. Hier bestaan variaties op, maar cruciaal is om traag af te bouwen (expert opinie).

Voorbeeld van praktisch gebruik van 0,1% momethasone bij pruritus ani:

- Week 1 en 2. Eénmaal per dag, 's avonds peri-anaal aanbrengen.
- Week 3 en 4. Eénmaal om de 2 dagen, 's avonds.
- Week 5 en 6. Eénmaal om de 3 dagen, 's avonds.

De patiënten ondervinden heel snel (al tijdens week 1) dat de jeuk verdwijnt, maar men moet hen op het hart drukken de behandeling af te werken en traag af te bouwen. Bij vroege onderbreking is er gegarandeerd een terugval. Indien er in de toekomst opnieuw storende pruritus ani optreedt, ondanks de hoger geschetste preventieve hygiënische maatregelen, kan men een analoge kuur voor de helft van de duur toepassen. We raden patiënten aan om maximaal driemaal per jaar een lokale corticoïdenkuur te doen. In de praktijk horen we echter zelden dat mensen dit nodig hebben. Omwille van risico op huidatrofie is het chronisch gebruik van topische corticosteroiden in alle geval ten stelligste af te raden.

Veel patiënten (en ook artsen) menen dat peri-anaal aanhangsels, de zogenaamde *marisken* (en door de patiënten foutief als hemorrhoiden bestempeld), de oorzaak of toch minstens een bevorderende factor voor de jeuk zijn. Marisken kunnen inderdaad de hygiëne bemoeilijken doch marisken reseceren is uiterst zelden een goed idee.

Belangrijk is wel te zorgen voor een vlot stoelgangspatroon met zowel vermijden van moeilijke evacuatie, waardoor resten in het anaal kanaal kunnen achterblijven, als vermijden van diarree. Een vezelpreparaat/zwelmiddel zoals psyllium of ispaghulavezel kan helpen in deze gevallen en bij moeilijke evacuatie kan een voetbankje soms wonderen doen.

Indien er heel storende nachtelijke jeuk is, kan men een antihistaminicum, al of niet met sederende eigenschappen, voorschrijven, bijvoorbeeld difenhydramine (Nustasium®).

PERI-ANITIS

Sommige patiënten vermelden anale jeuk én ook een pijnlijk, branderig gevoel bij het reinigen. Bij inspectie zien we een peri-anitis waarbij de margo analis vuurrood ziet, heel erosief is en heel gevoelig. We vermoeden dat dit ook het gevolg is van irritatie door faecaal materiaal. Naast de eerder vermelde hygiënische maatregelen stellen we hier het gebruik van een zachte amandelolie voor die een paar keer per dag goed mag ingewreven worden. Dit is op geen enkele evidentie gebaseerd maar helpt als 'keuken-en-tuin-middeltje' behoorlijk wat patiënten.

INFECTIEUZE OORZAKEN VAN PRURITUS ANI

Een peri-anaal Candidiase wordt vermoed indien er een bevorderende factor is zoals recent gebruik van antibiotica of jeuk bij een patiënt met diabetes mellitus of immunodepressie. De aanwezigheid van schilfering aan de rand of letsels op afstand doen de diagnose vermoeden (afbeelding 4a en 4b). Al of niet na mycologisch onderzoek wordt een lokale behandeling met een antimycoticum gestart en vaak met snel resultaat. Indien de patiënt niet snel verbetering ondervindt, mag men ervan uitgaan dat 'mycose' niet de juiste diagnose was.

Enterobius vermicularis (oxyuren of aarsmaden) zijn bij volwassenen zelden een oorzaak van anale jeuk. De proctoloog ziet deze draadwormen af en toe eens bij het anaal onderzoek of bij een rectoscopie of coloscopie en adviseert dan wel om te behandelen met mebendazol (Vermox®). Wij doen evenwel geen systematisch onderzoek naar *oxyuren* bij pruritus ani.



Afbeelding 4a/4b. 19-jarige man met anale jeuk na antibioticagebruik. Schilfering op de randen, intergluteale erosie, instellende lichenificatie.

Infecties door een peri-anale dermatophytose of scabies beperken zich doorgaans niet tot de peri-anale regio en breiden uit naar de gluteaalstreken en het perineum. De diagnose en aanpak behoren tot het terrein van de dermatologie.

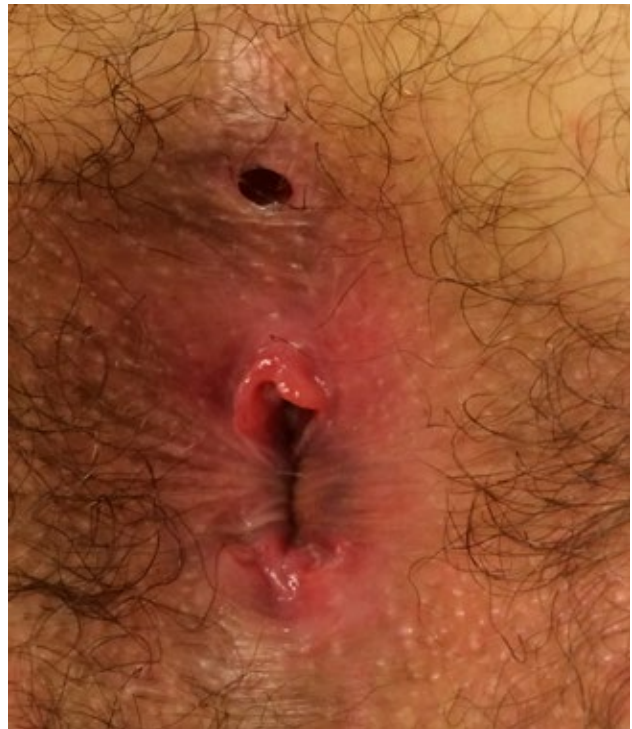
PROCTOLOGISCHE OORZAKEN VAN PRURITUS ANI

Enkel aandoeningen die een vorm van vocht- of slijmverlies creëren rond de anale regio zijn oorzaak van pruritus ani. Bij hemorrhoiden gaat het dus enkel om naar buiten prolaberende inwendige hemorrhoiden, de graad 3 of 4 prolaps. (afbeelding 5). Marissen zijn geen hemorrhoiden en achten wij niet verantwoordelijk voor anale jeuk. Wij – en heel wat proctologen – zijn het niet eens met publicaties waarbij men anale jeuk als symptoom van hemorrhoiden aanduidt. Heel wat artsen en apothekers maken deze fout en stellen hierdoor een correcte diagnose en aanpak voor een probleem van pruritus ani te lang uit.

Een fissuur of een anale ulceratie, en zeker een anale fistel zijn soms productief; ze produceren wat slijmerig of etterig vocht (afbeelding 6). De patiënt kan hiervan jeuk ondervinden maar zal vooral consulteren omwille van het vochtverlies en pijn. Het klinisch onderzoek onthult onmiddellijk de diagnose. Bij een anale ulceratie moet steeds gedacht worden aan een seksueel overdraagbare aandoening, bijvoorbeeld de primaire sjanker van syphilis maar ook gonorree en chlamydia trachomatis kunnen een niet pijnlijke anale ulceratie veroorzaken. Iemand met condylomata accuminata kan zich ook presenteren met anale jeuk, vaak door een begeleidend vochtig eczeem. Ook hier is de diagnose gemakkelijk te stellen. De overgrote meerderheid van de mensen met peri-anale condylomen hebben echter geen last van jeuk.



Afbeelding 5. 34-jarige vrouw met een continue prolaps van een inwendige hemorrhoid (graad 4) met slijmerig vocht erop.



Afbeelding 6. 28-jarige man met ziekte van Crohn: anale ulceratie op de posterieure middellijn van de margo analis en externe fistelopening enkele cm boven de anus.

Soiling of lekkage van faecaal materiaal in het kader van een anale continentieproblematiek kan een bevorderlijke factor voor pruritus ani zijn. Naargelang de oorzaak kan de aanpak variabel zijn, maar dit probleem is niet altijd eenvoudig op te lossen.

DERMATOLOGISCHE OORZAKEN VAN PRURITUS ANI

Buiten het bestek van dit artikel valt een beschrijving van aandoeningen als psoriasis inversa, lichen sclerosus, lichen planus, allergisch contacteczeem, dermatophytose, scabies, et cetera. We vermelden voor de volledigheid ook de cutane maligne aandoeningen met een voorkeur voor de peri-anale regio: ziekte van Paget en ziekte van Bowen.

PRURITUS ANI ALS ONDERDEEL VAN VERALGEMEENDE JEUK

Een aantal aandoeningen gaat gepaard met een veralgemeende jeuk en de pruritus ani staat hier niet echt op de voorgrond. Een niet-limitatief lijstje van dergelijke aandoeningen is diabetes, uremie, mastocytose, cholestase, polycythemie, medicatie (sulfonamiden). In de praktijk komen deze patiënten niet op het proctologisch spreekuur terecht en de aanpak is zo veel mogelijk causaal.

IDIOPATHISCHE PRURITUS ANI

Wanneer geen van eerder genoemde oorzaken aantoonbaar is én het klinisch onderzoek is strikt normaal, dan spreken we van idiopathische pruritus ani. Wij zien dit uiterst zelden want in de meerderheid der gevallen zijn er toch erosies zichtbaar wanneer men de plooien van de margo analis goed spreidt.

Voor dergelijke vormen van refractaire anale jeuk zijn er enkele therapeutische mogelijkheden doch de evidentie hiervoor is relatief beperkt. Twee kleine studies met topische applicatie van tacrolimus 0,1% en 0,03% toonden een significant voordeel ten opzichte van placebo. [4] Een andere studie toonde een voordeel van topisch capsaïcine 0,006%, driemaal per dag gedurende 2 weken. [5] Heel wat patiënten dienden de behandeling te onderbreken wegens ondraaglijke branderige pijn. Daarom nooit te gebruiken indien er peri-anale erosies gezien worden. Uit het Aziatische deel van de wereld komen enkele case-series van peri-anale intradermale injectie met methyleenblauw 1%. [6] Dergelijke tattoos veroorzaken een tijdelijk sensitieverlies in deze regio. De resultaten zijn goed maar het effect is tijdelijk en de behandeling is niet wars van complicaties, waarbij blauw verkleurde urine nog meevalt, maar een abces, huidnecrose, cellulitis, urinaire retentie, peri-anale hypoesthesie en tijdelijke faecale incontinentie toch al heel vervelend worden.

PREVENTIE VAN PRURITUS ANI

Aangezien een peri-anaal irritatief eczeem in de meerderheid der gevallen de oorzaak is van anale jeuk, dient de algemene bevolking vooral hiervoor bedacht te zijn. Een propere aars is hiervoor van primordiaal belang. Dit begint met een vlotte

stoelgangsevacuatie: zowel diarree als moeilijke defaecatie dienen vermeden te worden. Verder is het grondig reinigen van de anale regio essentieel, doch niet met zeep of andere reinigingsproducten. Het zou een goede gewoonte zijn om vanaf de kinderleeftijd aan te bevelen om de 'poep' niet met zeep te wassen. Gewoon water volstaat ruimschoots. Het ware interessant om te weten of mensen die systematisch de anus wassen na defaecatie minder last hebben van pruritus ani (religieus geïnspireerde gewoonten, gebruik van een bidet in landen als Spanje en Italië, gebruik van toilet met ingebouwde spoeling in Japan).

CONCLUSIE

Door de combinatie van een goede anamnese en klinisch onderzoek is pruritus ani vaak goed op te lossen. Peri-anaal irritatief eczeem is veruit de meest frequente oorzaak en dient vooreerst aangepakt te worden door hygiënische maatregelen. Bij falen hiervan gebruiken we een krachtig lokaal corticosteroid dat men volgens een traag afbouwschema gebruikt. Hemorroiden zijn uiterst zelden een oorzaak van pruritus en een grondig proctologisch onderzoek is in staat om specifieke aandoeningen van de aars uit te sluiten of adequaat te behandelen. Poepsimpel, nietwaar...?

SAMENVATTING

Pruritus ani of anale jeuk is één van de klachten die vaak verkeerd aangepakt wordt omdat men het foutief toeschrijft aan hemorrhoiden. Mensen worden dan ook niet adequaat geholpen. Nochtans is anale jeuk mits een goede en eenvoudige aanpak vlotjes te verhelpen. Een systematische bevraging en nauwgezet klinisch onderzoek wijzen quasi altijd naar de correcte diagnose en laten toe een efficiënte behandeling in te stellen. Bij gebrek aan wetenschappelijk onderzoek zijn heel veel van de adviezen echter "expert based", maar daarom zijn ze niet minder goed....

TREFWOORDEN

Pruritus ani - anale jeuk - peri-anaal irritatief eczeem

SUMMARY

Anal pruritus or anal itching is an often wrongly treated disorder, not in the least because this complaint is contributed to hemorrhoids, which is not the leading cause of anal pruritus. Systematic questioning and meticulous clinical examination will reveal in the majority of cases the correct diagnosis and direct adequate treatment. A lack of scientific evidence is responsible for the fact that the vast majority of the advices on how to treat anal itching are "expert-based", but that doesn't make them inferior.

KEYWORDS

Pruritus ani - anal itching - peri-anal dermatitis

LITERATUUR

1. Abramowitz L, Benabderrahmane M, Pospait D, Philip J, Laouénan C. The prevalence of proctological symptoms amongst patients who see general practitioners in France. *Eur J Gen Pract.* 2014 Dec; 20(4):301-6.
2. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(7):535-547.
3. Caplan RM. The irritant role of feces in the genesis of perianal itch. *Gastroenterology.* 1966 Jan;50(1):19-23.
4. Suys E. Randomized study of topical tacrolimus ointment as possible treatment for resistant idiopathic pruritus ani. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Feb;66(2):327-8.
5. Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, Schmueli A, Strauss-Liviatan N,

Mindrul V, Keret D, Goldin E. Topical capsaicin-a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomised, placebo-controlled, crossover study. *Gut.* 2003;52(9):1323-1326.

6. Kim J, Kim D, Lee Y. Long-term follow-up of intradermal injection of methylene blue for intractable, idiopathic pruritus ani. *Tech Coloproctol* 2019;23:143-149.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Danny de Looze

E-mail: danny.delooze@uzgent.be



Vulvodynie

H. Verstraelen

Dyspareunie, omschreven als chronische of terugkerende pijn bij seksuele activiteit, treft naar schatting van de Wereldgezondheidsorganisatie 8 tot 21,1% van alle vrouwen. [1] Van alle mogelijke oorzaken, is pijn tijdens, of na het vrijen, minstens in onze contreien, wellicht het vaakst toe te schrijven aan vestibulodynie, een vorm van vulvodynie. [2] Ondanks het feit, of mogelijk juist omdat vulvodynie zich doorgaans duidelijk onderscheidt van ander chronisch vulvovaginaal lijden door de afwezigheid van zichtbare klinische afwijkingen, wordt de diagnose van vulvodynie vaker niet dan wel gesteld, laat staan adequaat behandeld.

PLAATSBEPALING

Chronische aandoeningen van de vulva manifesteren zich met jeuk dan wel pijn als de meest prevalentie presenterende klachten. Symptomen die gepaard gaan met vulvopathologie zijn echter intrinsiek specifiek en nopen derhalve tot een voldoende ruim differentiaaldiagnostisch kader, waarbij uiteraard ook andere elementen uit de anamnese worden meegenomen in het diagnostisch denkschema. Chronische vulvaire pijn kan daarbij verband houden met een rits aan vulvovaginale aandoeningen, zoals opgenomen in de classificatie van de *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD) (zie figuur 1). [2] Bemerk daarbij dat vulvaire pijn zowel aanwezig kan zijn als een aanhoudende klacht – die mogelijk interfereert met slaap en met algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) – als in de vorm van pijn die specifiek ervaren wordt in aanwezigheid van een uitlokkende factor, meest typisch als dyspareunie. Dyspareunie, breed gedefinieerd als chronische of terugkerende pijn bij seksuele activiteit, is daarbij vele malen prevalenter dan aanhoudende of spontane vulvaire pijn. [1] Ter volledigheid verdient daarbij vermelding dat klinisch doorgaans een onderscheid gemaakt wordt tussen diepe en oppervlakkige dyspareunie, zij het dat oppervlakkige en diepe dyspareunie gelijktijdig aanwezig kunnen zijn, niet zelden in aanwezigheid van concomitante aandoeningen. [3] Diepe dyspareunie wordt typisch hoog in het kleine bekken of zelfs lage abdomen gerefereerd bij diepe penetratie, terwijl bij oppervlakkige dyspareunie de pijn voor, tijdens, of na het vrijen veeleer oppervlakkig wordt ervaren ter hoogte van de distale vagina en vulva en dit niet zelden ter hoogte van het vestibulum vaginae, de ruimte omgeven door niet-gekeratiniseerd epitheel, die reikt van de lijn van Hart over de binnenzijde van de labia minora tot bij de hymenale ring. Oppervlakkige dyspareunie verhoudt zich dan ook doorgaans tot aandoeningen van vulva en vagina, veelal met betrokkenheid van het vestibulum, zoals bijvoorbeeld aanwezig kan zijn bij het genito-urinair syndroom van de menopauze ingevolge atrofie, lichen planus, of bij een (desquamatieve) inflammatoire vaginitis.

Eerder dan geassocieerd aan een specifieke, aanwijsbare oorzaak – en dit des te meer voorafgaand aan de menopauze – is oppervlakkige dyspareunie echter het vaakst toe te schrijven aan vulvodynie. [4] Vulvodynie is gedefinieerd als een aandoening of veeleer een verzamelnaam voor de klinische presentatie waarbij chronische vulvaire pijn wordt gerapporteerd door de patiënte en waarbij de pijn bij klinisch en aanvullend technisch onderzoek niet is toe te schrijven aan een aanwijsbare oorzaak of aandoening, zij het dat geassocieerde factoren aanwezig kunnen zijn, zoals comorbide pijn-aandoeningen. [2] In de recent herziene definitie van vulvodynie worden ook een aantal descriptoren voorzien, die toelaten de presentatie van vulvodynie bij een gegeven patiënt nauwer te omschrijven (zie figuur 1). [5] In de meeste klinische omgevingen wordt één presentatie van vulvodynie echter met voorsprong het vaakst waargenomen, met name primair aanwezige of secundair opgetreden gelokaliseerde, uitlokbare vulvodynie ter hoogte van het vestibulum vaginae, ook wel vestibulodynie genoemd. Anders dan de ietwat vage, descriptieve nomenclatuur doet vermoeden, is de klinische presentatie bij vestibulodynie veelal kenmerkend. De vaak jonge patiënte brengt een geïsoleerde klacht van vulvaire pijn in afwezigheid van andere vulvovaginale symptomen, waarbij de pijn uitgelokt wordt door mechanische stimuli, meest typisch als oppervlakkige dyspareunie, niet zelden ook als pijn bij tampongebruik, of pogingen daartoe. Soms kan de pijn bij vestibulodynie ook uitgelokt worden door strakke kledij, door fietsen, paardrijden, langdurig zitten, enzovoorts. De pijn wordt veelal omschreven als branderig, doch soms ook als schurend, rauw, ruw, snijdend of stekend.

DIAGNOSTIEK

Klinisch onderzoek toont bij vulvodynie doorgaans weinig bijzonderheden bij inspectie. Erytheem ter hoogte van het vestibulum, meest typisch posterieur nabij de mondingen van de klieren van Bartholin beiderzijds kan waargenomen worden, maar dit is noch een specifiek, noch een obligaat teken. Het testen voor mechanische allodynie aanwezig over het vesti-

Vulva-arts, Vrouwenkliniek, Universitair Ziekenhuis Gent;
tevens Hoofddocent, faculteit Geneeskunde & Gezondheidswetenschappen, Universiteit Gent

Figuur 1. 2015 Consensus terminologie en classificatie van chronische vulvaire pijn en vulvodynie [1]

Vulvaire pijn geassocieerd met een specifieke aandoening*
• Infectieus (bijvoorbeeld recurrenente candidiase, herpes genitalis)
• Inflammatoir (bijvoorbeeld lichen sclerosus, lichen planus, immunobulleuze aandoeningen)
• Neoplastisch (bijvoorbeeld ziekte van Paget, plaveiselcelcarcinoma)
• Neurologisch (bijvoorbeeld postherpetische neuralgie, zenuwcompressie, of –beschadiging, neuroom)
• Trauma (bijvoorbeeld genitale mutilatie, obstetrisch)
• Iatrogen (bijvoorbeeld postoperatief, chemotherapie, radiotherapie)
• Hormonale deficiënties (genito-urinair syndroom van de menopauze [vulvovaginale atrofie], lactatie amenorroe)
Vulvodynie – vulvaire pijn aanwezig gedurende minstens 3 maanden, zonder duidelijke aanwijsbare oorzaak, maar mogelijk met geassocieerde factoren.*
De volgende zijn descriptoren:
• Gelokaliseerd (bijvoorbeeld vestibulodynie, clitorodynie) of veralgemeend of gemengd (gelokaliseerd en veralgemeend)
• Uitlokbaar (bijvoorbeeld insertie, contact) of spontaan of beide (uitlokbaar en spontaan)
• Onset (primair of secundair)
• Temporeel patroon (intermittent, persisterend, constant, onmiddellijk, vertraagd)

* Vrouwen kunnen zowel een specifieke aandoening (zoals lichen sclerosus) als vulvodynie hebben

bulum heeft wél een hoge voorspellende waarde, mits correct uitgevoerd. [4,6] Deze test, beschreven als de *Q-tip* of *cotton tip test*, wordt verricht met een wattendrager (bijvoorbeeld ter beschikking voor rechtstreeks microscopisch onderzoek), die bij voorkeur licht bevochtigd wordt en waarbij de onderzoeker dan het vestibulaire weefsel met de met watten beklede tip van de wattendrager zo breed mogelijk zachtjes indrukt (tot een weefseldiepte van ongeveer 0,5 cm) over een zestal punten van een denkbeeldige klok en de patiënte voor elk punt vraagt een allodyniescore volgens een NRS (*numerical rating scale*) of VAS (*visual analog scale*) schaal van 0 tot 10 te willen benoemen. De Q-tip test vraagt enige ervaring en kan derhalve vals negatief tekenen indien niet correct uitgevoerd. Omgekeerd zal de Q-tip test uiteraard ook positief tekenen bij eender welke aandoening met pijn gerefereerd ter hoogte van het vestibulum, bijvoorbeeld bij het genito-urinair syndroom van de menopauze. Daarom is het imperatief om bij elke patiënte die zich aanbiedt met chronische vulvaire pijn en dus ook met oppervlakkige dyspareunie een omstandige anamnese af te nemen, een uitgebreid klinisch onderzoek te verrichten en dit te kaderen in een voldoende brede differentiaaldiagnose om gerichte behandeling toe te laten. [6,7] Toch is vestibulodynie, noch vulvodynie in het algemeen, zoals omschreven in de herziene definitie en classificatie (figuur 1), *stricto sensu* een uitsluitingsdiagnose en sluit de aanwezigheid van een aanwijsbare vulvaire aandoening zoals lichen sclerosus, de concomitante aanwezigheid van vulvodynie niet *per se* uit.

FYSIOPATHOLOGIE

De fysiopathologie van vestibulodynie is slechts fragmentarisch bekend en betreft wellicht een complex samenspel van zowel perifere als centrale pijnmechanismen. [4,7] Histopathologisch zijn er enkele terugkerende bevindingen gedocumenteerd die een licht werpen op de onderliggende perifere processen. De meest consistente bevinding is neuroproliferatie (nerve sprouting), gekenmerkt door een manifeste

toename (zowel hyperplasie als hypertrofie) van terminale zenuwuiteinden van Aδ- en C-vezels betrokken bij nociceptie ter hoogte het vestibulaire epitheel. Deze sterk toegenomen perifere zenuwdensiteit lijkt gepaard te gaan met chronische inflammatie, waarbij verschillende studies onderscheiden celtypes voor het voetlicht brachten (onder andere lymfocyten, mastcellen, fibroblasten en macrofagen) die centraal zouden staan bij de chronische inflammatie. Het blijft evenwel onduidelijk in welke mate de waargenomen weefselveranderingen het onderliggend anatomopathologisch correlaat zijn voor de perifere sensitisatie. Daarnaast spelen, minstens bij een deel van de patiëntenpopulatie, ook centrale sensitisatiemechanismen. [7] Recent onderzoek toonde daarbij aan dat vulvodynie zowel gemeenschappelijke kenmerken heeft met andere chronische pijn-aandoeningen, als unieke eigenschappen. [8] Tot de meer bestudeerde risicofactoren en associaties weerhouden uit het epidemiologisch onderzoek behoren onder anderen een voorgeschiedenis van recurrenente vulvovaginale *Candida* infecties, een voorgeschiedenis van misbruik, verwaarlozing en/of angst op kinderleeftijd en een voorgeschiedenis van angst- en stemmingsstoornissen. [4,7] Het verband met hormonale factoren en de combinatiepil in het bijzonder blijft onduidelijk. Verder is er een krachtige associatie met co-morbide pijn-aandoeningen, onder andere fibromyalgie, prikkelbare darmsyndroom en interstitiële cystitis/chronische blaaspijn. Waarschijnlijk is vulvodynie en vestibulodynie in het bijzonder slechts een gemeenschappelijke klinische presentatie die kan ontstaan door een samenspel van meerdere risicofactoren. Als de pijn zich als oppervlakkige dyspareunie manifesteert, zullen heel wat secundaire fenomenen de pathogenese verder beïnvloeden, zoals een verstoorde seksuele responscyclus met verstoorde opwinding en lubricatie enerzijds, een toegenomen bekkenbodemonus en bekkenbodemdysfunctie (secundair vaginisme) anderzijds. De seksualiteit zal dan doorgaans verder verstoord worden door cognitieve en affectieve factoren, waarbij ook de dyadische factoren tussen partners een rol spelen.

BEHANDELING

Bij aanmelding van de patiënte met vestibulodynie zal er doorgaans een manifeste verstoring zijn van de seksualiteit met verstoord zelfbeeld en belangrijke relationele impact. Anderzijds kunnen de coping-strategieën tussen verschillende patiënten en koppels sterk uiteenlopen. Het is alleszins aanbevelenswaardig om patiënte en haar partner een multidisciplinair zorgkader te bieden, waarbij in eerste instantie de aandoening voldoende ruim gekaderd kan worden door zowel arts als door de seksuoloog. [6] Tezelfdertijd is er, ondanks de prevalentie en de impact van deze complexe aandoening, bijzonder weinig klinische evidentie voor behandeling voorhanden. [9] Wel zijn er heel wat richtlijnen vanuit verschillende professionele organisaties opgesteld. Medicamenteuze behandeling verloopt in belangrijke mate parallel met de behandeling van chronische (neuropatische) pijnen, waarbij in veel centra primair behandeld wordt met tricyclische antidepressiva. Er is tevens een toenemende interesse voor psychologische interventies, cognitieve gedragstherapie en mindfulness in het bijzonder. [10,11] Parallel aan deze behandelingen wordt het advies verleend om pijn te mijden, terwijl de intimiteit hersteld wordt. De evolutie wordt in deze fase opgevolgd door middel van de hoger vermelde allodyniescores, maar zelfs indien succesvol duurt het gehele behandeltraject eerder lang.

Een belangrijke component is ten slotte de bekkenbodembiotherapie ter behandeling van het secundaire vaginisme en de bekkenbodembdysfunctie, doch dit is enkel zinvol indien er reeds voldoende pijnstilling bekomen werd om de kinesiologische begeleiding pijnloos toe te laten. [12] Het dient tot slot vermeld dat heelkunde en met name vestibulectomie eveneens een beproefde behandeling is, overigens wel ondersteund door evidentie. [13] De ingreep is niet altijd succesvol en de meeste richtlijnen voorzien een terughoudendheid voor deze behandeling, met name bij falen van conservatieve maatregelen.

Samenvattend kan gesteld worden dat, hoewel tal van vulvovaginale aandoeningen gepaard kunnen gaan met chronische pijn en/of pijn bij het vrijen, oppervlakkige dyspareunie voor de menopauze het vaakst geassocieerd is aan vestibulodynie, een complexe en wellicht multifactoriële pijnstoornis die zich kenmerkt door uitgesproken en aantoonbare mechanische allodynie over het vestibulum vaginae bij aanraking. De aandoening gaat meestal gepaard met secundaire bekkenbodembhypertonie of vaginisme en gaat verder niet zelden gepaard met andere pijnstoornissen. De behandeling vergt een multidisciplinair zorgkader en zal toegewijde zorg over een langere behandelingsduur behelzen.

SAMENVATTING

Vulvodynie is een bijzonder prevalentie chronische pijnstoornis van de vulva en dit het vaakst als pijn uitgelokt door druk of wrijving over het vestibulum vaginae en in mindere mate de clitoris. De etiopathogenese is onvolledig begrepen, maar is wellicht complex en multifactorieel, waarbij zowel psychosociale als biologische factoren spelen en zowel genetische als verworven factoren deel hebben in het ontstaan en het persisteren van de aandoening. De vaak jonge patiënte presenteert zich doorgaans met een klacht van oppervlakkige dyspareunie, waarbij in afwezigheid van zichtbare of aantoonbare afwijkingen van het vestibulum, allodynie kan gedocumenteerd worden met de zogeheten Q-tip of cotton tip test. Hoewel er eerder weinig goed opgezet klinisch onderzoek en derhalve weinig evidentie voor mogelijke behandelingen voorhanden is, wordt algemeen vanuit een biopsychosociaal model een multidisciplinaire benadering nagestreefd, die minstens medicamenteuze en psychologisch-seksuologische behandeling zal omvatten, evenals naderhand ook gerichte bekkenbodembiotherapie.

TREFWOORDEN

Vulvodynie - dyspareunie - vulva - vulvopathologie

SUMMARY

Vulvodynia is a particularly common chronic pain condition involving the vulva, most often as pain elicited through pressure or friction over the vulvar vestibule, or less common, the clitoral region. The pathogenesis of vulvodynia remains elusive, but is presumably complex and multifactorial, involving biological as well as psychosocial factors, and genetic and acquired elements alike, in the causation and persistence of this chronic pain condition. Patients are typically young women presenting with superficial dyspareunia, with, in the absence of a visible or demonstrable cause, mechanical allodynia of the vestibule, as apparent on Q-tip or cotton tip testing. Although clinical evidence for various treatments for vulvodynia tends to be limited, there is broad consensus that treatment will adhere to a biopsychosocial disease model, and therefore multidisciplinary, minimally involving pharmacological and psychosexual therapy, and eventually also physical therapy of the pelvic muscle floor.

KEYWORDS

Vulvodynia - dyspareunia - vulva - vulvar disease

LITERATUUR

1. Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*. 2006 Jul 6;6:177. doi: 10.1186/1471-2458-6-177.
2. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, Bergeron S, Pukall C, Zolnoun D, Coady D; consensus vulvar pain terminology committee of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD);

International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH); International Pelvic Pain Society (IPPS). 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *J Sex Med.* 2016 Apr;13(4):607-12. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.02.167.

3. Yong PJ, Sadownik L, Brotto LA. Concurrent deep-superficial dyspareunia: prevalence, associations, and outcomes in a multidisciplinary vulvodynia program. *J Sex Med.* 2015 Jan;12(1):219-27. doi: 10.1111/jsm.12729.
4. Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S, Foster D, Stein A, Kellogg-Spadt S, Bachmann G. Vulvodynia: definition, prevalence, impact, and pathophysiological factors. *J Sex Med.* 2016 Mar;13(3):291-304. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.12.021.
5. Bornstein J, Preti M, Simon JA, As-Sanie S, Stockdale CK, Stein A, Parish SJ, Radici G, Vieira-Baptista P, Pukall C, Moyal-Barracco M, Goldstein A; International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH), and the International Pelvic Pain Society (IPPS). Descriptors of Vulvodynia: A Multisocietal Definition Consensus (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, the International Society for the Study of Women Sexual Health, and the International Pelvic Pain Society). *J Low Genit Tract Dis.* 2019 Apr;23(2):161-163. doi: 10.1097/LGT.0000000000000461.
6. Goldstein AT, Pukall CF, Brown C, Bergeron S, Stein A, Kellogg-Spadt S. Vulvodynia: assessment and treatment. *J Sex Med.* 2016 Apr;13(4):572-90. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.01.020.
7. Bergeron S, Reed BD, Wesselmann U, Bohm-Starke N. Vulvodynia. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Apr 30;6(1):36. doi: 10.1038/s41572-020-0164-2.
8. Chisari C, Monajemi MB, Scott W, Moss-Morris R, McCracken LM. Psychosocial factors associated with pain and sexual function in women with Vulvodynia: A systematic review. *Eur J Pain.* 2020 Oct 1. doi: 10.1002/ejp.1668.
9. Andrews JC. Vulvodynia interventions--systematic review and evidence grading. *Obstet Gynecol Surv.* 2011 May;66(5):299-315. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182277fb7.
10. Flanagan E, Herron KA, O'Driscoll C, Williams AC. Psychological treatment for vaginal pain: does etiology matter? A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2015 Jan;12(1):3-16. doi: 10.1111/jsm.12717.
11. Dunkley CR, Brotto LA. Psychological treatments for provoked vestibulodynia: integration of mindfulness-based and cognitive behavioral therapies. *J Clin Psychol.* 2016 Jul;72(7):637-50. doi: 10.1002/jclp.22286.
12. Morin M, Carroll MS, Bergeron S. Systematic review of the effectiveness of physical therapy modalities in women with provoked vestibulodynia. *Sex Med Rev.* 2017 Jul;5(3):295-322. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.02.003.
13. Tommola P, Unkila-Kallio L, Paavonen J. Surgical treatment of vulvar vestibulitis: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Nov;89(11):1385-95. doi: 10.3109/00016349.2010.512071.

CORRESPONDENTIEADRES

Hans Verstraelen

E-mail: hans.verstraelen@ugent.be



Orale mucosale pathologie

A. Vissink¹, K. Delli², J. Alberga¹, F.K.L. Spijkervet¹

Aandoeningen van de huid kunnen ook een orale component hebben. Deze orale component kan simultaan optreden met de dermatologische aandoening, maar kan ook aan het ontstaan van de dermatologische component voorafgaan of naderhand optreden. Zowel veelvoorkomende aandoeningen van de orale mucosa als aandoeningen van de orale mucosa met een dermatologische component worden in deze bijdrage kort besproken.

INLEIDING

Een afwijking van de orale mucosa kan het gevolg zijn van een lokaal proces of een uiting zijn van een gegeneraliseerd ziekteproces. In deze bijdrage is ervoor gekozen om alleen afwijkingen te bespreken die veel voorkomen en/of een link hebben met dermatologische aandoeningen die ook een orale manifestatie kunnen hebben. Voor een uitgebreider overzicht wordt verwezen naar Stegenga, et al [1], Langlais, et al [2], Regezi, et al [3], Van der Waal [4] en Farah, et al [5].

WITTE AFWIJKINGEN

Linea alba

Sommige mensen bijten of zuigen uit gewoonte op de wang. Soms is dit een teken van 'klemgedrag' (bruxisme). Ter hoogte van het occlusievlak ontstaat dan een langgerekte, witte, wat opgeworpen mucosawal, de linea alba. Deze past precies tussen de gebitselementen en geeft geen klachten.

Morsicatio

Als chronisch op de lip of de wang wordt gebeten, kan morsicatio ontstaan. Morsicatio wordt vooral gezien bij tieners



Figuur 1. Morsicatio buccarum. Bijten op de wang heeft geleid tot het ontstaan van een afschilferende, beschadigde mucosa.

en jonge vrouwen. Vaak is tevens sprake van bruxisme. Het bijten gebeurt meestal onbewust. Het resultaat is een afschilferende, beschadigde mucosa. Naast gebieden met een wit aspect kunnen ook matrode gebieden voorkomen (figuur 1).

Overmatig tabaksgebruik en stomatitis nicotina

Overmatig tabaksgebruik kan leiden tot witte veranderingen van de mucosa. Deze veranderingen ontstaan op plaatsen waar de mucosa in direct contact komt met tabaksproducten. Stomatitis nicotina wordt klinisch gekenmerkt door multipale witte papuls op het palatum durum en/of palatum molle met rode puntjes als gevolg van irritatie van de uitvoergangetjes van accessoire speekselklieren, maar kan ook beginnen als een rode afwijking die later wit wordt (figuur 2).

Lingua villosa

Bij veel mensen is de tong bedekt met een beslag waarvan de oorzaak niet duidelijk is. Wanneer focaal of diffuus gebieden met een 'harig' aspect voorkomen, spreekt men van een



Figuur 2. Stomatitis nicotina. Op het voorste deel van het palatum molle zijn multipale focale keratotische papulae aanwezig. De patiënt droeg een prothese waardoor het door de prothese bedekte palatum durum geen afwijkingen vertoonde.

¹ MKA-chirurg, Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie, Rijksuniversiteit Groningen en Universitair Medisch Centrum Groningen

² Tandarts en specialist orale geneeskunde, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie, Rijksuniversiteit Groningen en Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 3. Haartong. A. Lingua villosa. B. Lingua nigra.



Figuur 4. Lingua geographica.

haartong (*white hairy tongue*, lingua villosa). Meestal is de afwijking witgrijs van kleur (figuur 3A). Soms is sprake van een bruin tot zwart aspect, een lingua villosa nigra (figuur 3B). Aangenomen wordt dat dit wordt veroorzaakt door pigmentvormende mondbacteriën in combinatie met verlengde tongpapillen.

Lingua geographica

Lingua geographica (landkaarttong, glossitis migrans) kan geïsoleerd voorkomen of in combinatie met andere afwijkin-

gen. Bij onderzoek ziet men gladde, erythemateuze gebieden met aan de rand witte, afschilferende zones (figuur 4). In de rode gebieden ontbreken de papillae filiformes. Kenmerkend is het sterk wisselende klinische beeld: binnen enkele dagen kan de lingua geographica sterk van aspect zijn veranderd, alsof het beeld zich verplaatst.

Lichen planus

Lichen planus is een veel voorkomende chronische, ontstekingsachtige afwijking van de orale mucosa. Kenmerkend is het bilateraal voorkomen van witte afwijkingen. Deze afwijkingen gaan soms gepaard met ulceratieve veranderingen. Het beloop van cutane lichen planus verschilt van de orale vorm. Huidafwijkingen gaan bij 90% van de patiënten veelal na 1 jaar in regressie en zijn vaak afwezig wanneer een patiënt zich meldt met orale laesies. Orale lichen planus gaat slechts in de helft van de gevallen in regressie.

De klinisch meest frequente vorm is de reticulaire vorm met witte, keratotische, haarfijne lijntjes, de striae van Wickham (figuur 5A). Meestal is beiderzijds de wangmucosa aangedaan, maar de afwijking kan ook bilateraal voorkomen op de tong en gingiva. Deze vorm is meestal symptoomloos. De atrofische vorm wordt gekenmerkt door rode slijmvliezgebieden met witte striae (figuur 5B). De gekeratiniseerde gingiva is de voorkeurslokalisatie voor deze vorm van lichen planus. De patiënten hebben veelal klachten van een branderig, pijnlijk gevoel van de aangedane gebieden. De erosieve vorm wordt gekenmerkt door erythemateuze slijmvliezen met ulceratieve gebieden (figuur 5C). Deze gebieden zijn meestal bedekt met een fibrineus beslag. Deze vorm gaat veelal gepaard met aanzienlijke pijnklachten en bijkomende problemen door eet- en slikklachten.

Lichenoïde afwijkingen

Lichenoïde afwijkingen, dat wil zeggen op lichen planus gelijkende afwijkingen, kunnen ontstaan als contactreactie met tandheelkundige restauratie materialen zoals amalgaam en goud (figuur 6) of als bijwerking van medicijnen. Deze lichenoïde mucosaverandering verdwijnt wanneer het oorzaakelijke agens wordt verwijderd, dit in tegenstelling tot lichen planus.

Leukoplakie

Leukoplakie is een witte, enkelzijdige, niet afstrijkbare afwijking die niet als een andere afwijking kan worden gediagnos-



Figuur 5. Lichen planus. A. Reticulaire lichen planus met striae van Wickham. B. Atofische lichen planus van de tong. C. Erosieve lichen planus van de gingiva.



Figuur 6. Lichenoïde reactie van de wangmucosa gerelateerd aan contact van de mucosa met een amalgaamrestauratie. Kenmerkend is het verdwijnen van de slijmvliesreactie na het vervangen van de amalgaamrestauratie door een tandkleurig materiaal of kroon.

ticeerd en niet verdwijnt na wegnemen van mogelijk oorzakelijke prikkels. Leukoplakie is een klinische diagnose waarbij een onderscheid kan worden gemaakt tussen een homogene (figuur 7A), niet-homogene (figuur 7B) en verruceuze vorm. Veelal is deze premaligne aandoening gerelateerd aan exogene en/of endogene factoren, met als de voornaamste factor het overmatig gebruik van tabak en/of alcohol.

Candidiasis

Candidiasis is een infectie van de orale mucosa, meestal veroorzaakt door *Candida* species, die zich klinisch als een witte, rode of atrofische afwijking kan manifesteren (figuur 8). De klinische presentatie is afhankelijk van het acute of chronische karakter van de afwijking. Behalve dat candidiasis een primaire infectie van de orale mucosa is, kan deze ook secundair voorkomen bij andere afwijkingen van de mucosa, in het bijzonder bij immuungecompromitteerde patiënten.

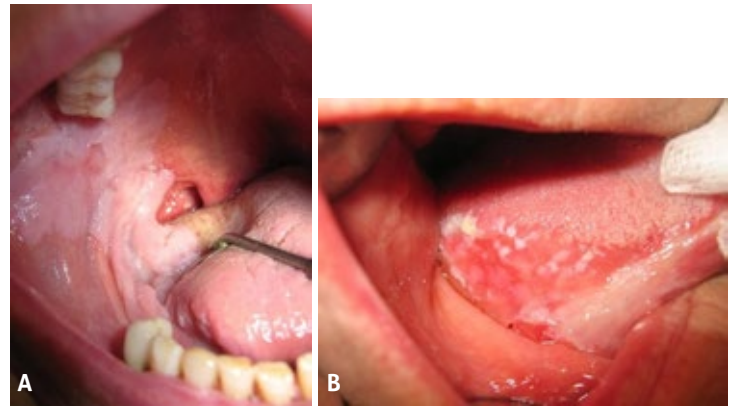
RODE AFWIJKINGEN

Erytroplakie

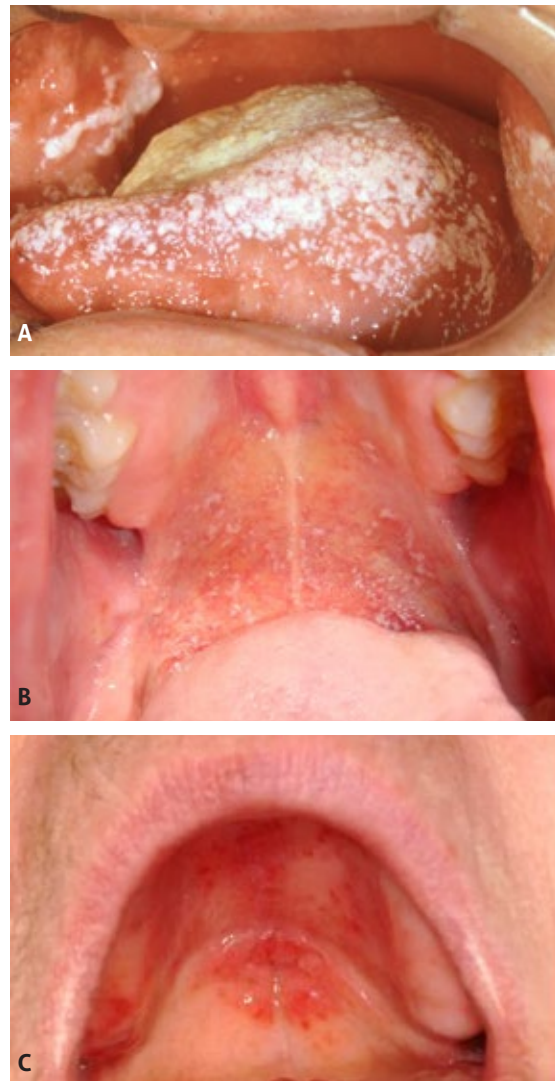
De definitie van erytroplakie is conform die van leukoplakie, met het verschil dat het hier om een rode premaligne afwijking gaat. Een erytroplakie degenereert vaker maligne dan een leukoplakie. Bij klinisch onderzoek wordt een goed omschreven, niet verheven rode afwijking gezien (figuur 9). Niet zelden zijn tegelijkertijd leukoplakische gebieden aanwezig. Erytroplakie komt vooral voor aan de wangen, bilateraal op de tong, de mondbodem en in het retromolaire gebied.

Glossitis rhomboidea mediana

Glossitis rhomboidea mediana wordt relatief frequent waargenomen bij patiënten die inhalatie corticosteroiden gebruiken en is het gevolg van een chronische *Candida spp.* overgroei ter plaatse. De afwijking presenteert zich meestal als een enigszins verheven, rhomboidvormige (ruitvormig, ovaalvormig) afwijking in de mediaanlijn van de tong, meestal juist anterior van de papillae circumvallatae (figuur 10). Er zijn in het algemeen geen klachten.



Figuur 7. Leukoplakie. A. Homogene leukoplakie van de wang. B. Niet homogene leukoplakie van de laterale zijde van de tong.



Figuur 8. Klinisch beeld van candidiasis. A. Acute hyperplastische/pseudomembraneuze candidiasis. B. Candidiasis gerelateerd aan het gebruik van inhalatie corticosteroiden. C. Combinatie van atrofische vorm van candidiasis ('denture stomatitis') en candidiasis gerelateerd aan het gebruik van inhalatiecorticosteroiden.



Figuur 9. Erythroplakie van het voorste deel van de tong.

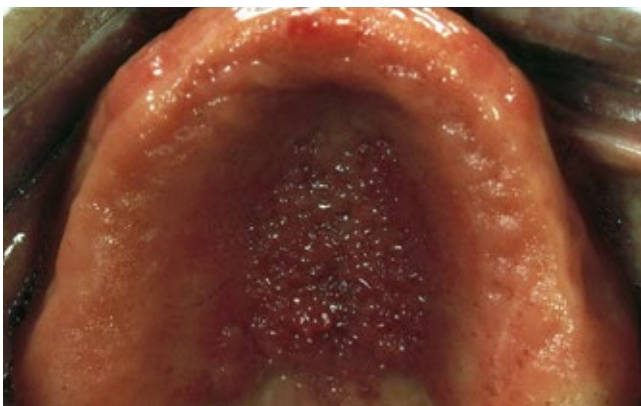


Figuur 10. Glossitis rhomboidea mediana.

VERRUCEUZE/PAPILLAIRE AFWIJKINGEN

Papillaire hyperplasie

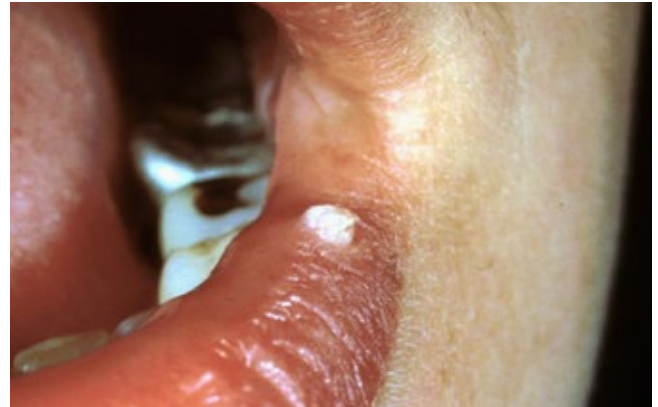
De oorzaak van de papillaire hyperplasie is veelal een niet goed passende gebitsprothese (mechanisch irritatie) of een chronische candidiasis. De afwijking begint met lokale rode ontstoken gebieden van de mucosa. Deze breiden zich vervolgens uit tot een diffuus hyperemisch gebied. De mucosa wordt oedemateus. Tenslotte ontstaat het kenmerkende papillaire beeld (figuur 11).



Figuur 11. Onder een niet goed passende bovenprothese is een papillaire hyperplasie ontstaan.

Papilloom

Het papilloom is een lokaal op de orale mucosa voorkomende epitheelproliferatie veroorzaakt door humaan papillomavirus (HPV) en kan overal in de mond voorkomen. Voorkeurslocaties zijn het palatum durum, het palatum molle en de uvula. Klinisch kenmerkt het papilloom zich door kleine, gesteelde, grijs/gele afwijkingen met een 'bloemkoolachtig' aspect (figuur 12).



Figuur 12. Papilloom op de onderlip.

Condyloma acuminatum

Het condyloma acuminatum is een verruceuze of papillaire afwijking veroorzaakt door HPV die primair in de anogenitale regio voorkomt, maar door oro-genitaal contact ook in de mond kan voorkomen. Klinisch wordt de aandoening gekenmerkt door een onregelmatige 'worstvormige' verdikking van het mondslijmvlies, veelal aan de binnenzijde van de wang of op de overgang van de wang naar de lip. De incubatietijd tussen virustransmissie en klinische verschijnselen bedraagt 1-3 maanden.

VESICULOBULLEUZE AFWIJKINGEN

Herpes simplex virus type I

Herpes simplex virus (HSV) infecties worden gekenmerkt door vesiculae aan de huid of slijmvliesen en treden op in de vorm van een eenmalige systemische (primaire) en een recidiverende gelokaliseerde (secundaire) infectie. De primaire infectie verloopt vaak subklinisch. Hoewel 90% van de Nederlandse bevolking seropositief is voor HSV, treden slechts bij de helft van hen verschijnselen van secundaire infectie op door reactivering van het virus (herpes labialis). De primaire infectie vindt meestal plaats op de kinderleeftijd en kan zich klinisch uiten als een gingivostomatitis herpetica (figuur 13A). De (confluerende) vesiculae gaan snel over in kleine ulceraties van de gingiva en de orale mucosa. Vaak is sprake van meerdere laesies bij elkaar: een hoofdlaesie met meerdere satellietlaesies. De laesies komen vooral voor op de gekeratiniseerde gingiva. Secundaire herpes simplex laesies worden veroorzaakt door de reactivering van het virus. Secundaire herpes infecties komen vooral voor aan de lippen (herpes labialis, figuur 13B), maar soms ook op de gingiva of het palatum durum.



Figuur 13. Infectie met herpes simplex type I. A. Primair infect: gingivostomatitis herpetica van het palatum durum. B. Secundair infect: herpes labialis (koortslip).

Varicella zoster virus

Ook in geval van het varicella-zoster virus (VZV) kan sprake zijn van een primaire of een secundaire infectie. De primaire infectie treedt vooral op kinderleeftijd op in de vorm van waterpokken. De primaire infectie gaat gepaard met koorts, algehele malaise, en een rash over de romp en in het gezicht. De rash ontwikkelt zich tot vesiculae gevolgd door de vorming van pustels. In de mond kunnen verschijnselen voorkomen in de vorm van blaasjes en vrij vlakke ulceraties bedekt met een fibrineus beslag. Herpes zoster (gordelroos), het beeld van de secundaire infectie, berust op reactivering van latent aanwezige virus. Deze kan in het aangezicht voorafgegaan worden met gedurende enkele dagen tot een week onbegrepen pijnklachten in de kaken of het aangezicht.

Pemphigus vulgaris

Pemphigus vulgaris is een auto-immuun gerelateerde mucocutane afwijking, die gekarakteriseerd wordt door de vorming van intra-epitheliale blaren. Bij 60% van de patiënten wordt de eerste manifestatie in de mond gezien. Het beeld in de mond bestaat uit de vorming van bullae, die snel kapot gaan en dan een ulceratief beeld achterlaten (figuur 14).



Figuur 14. Pemfigus vulgaris. De bullae gaan snel kapot en laten een ulceratief beeld achter.

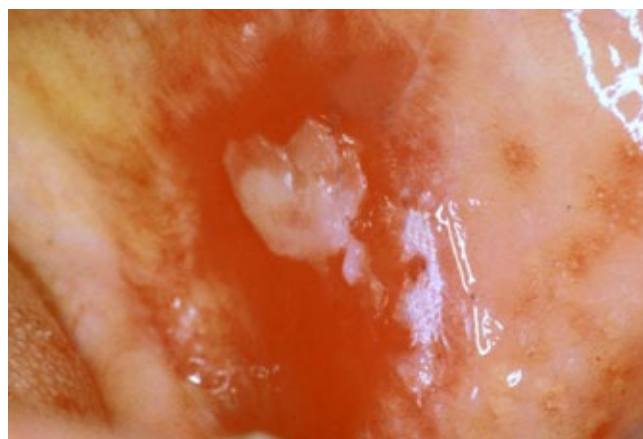
Pemphigoid

Pemphigoid is in vergelijking met pemphigus vulgaris een veelal mildere auto-immuun gerelateerde vesiculobulleuze mucocutane afwijking. Pemphigoid wordt veelal gezien boven het 60e levensjaar, en kan soms ook vooraf gegaan worden met een jarenlang bestaande orale erosieve lichen planus. Het betreft een chronische sub-epitheliale blaarvormende afwijking. In de mondholte komen twee vormen voor: het cicatricieel pemphigoid (oculair pemphigoid in combinatie met muceus pemphigoid) en het slijmvlies pemphigoid (figuur 15). Voorkeurslocaties zijn de gingiva, het palatum molle, de wangmucosa en de mondbodem. Slijmvlies pemphigoid komt, wat het klinisch beeld van de orale mucosa betreft, sterk overeen met het cicatricieel pemphigoid. De bullae bij bulleus pemphigoid komen met name aan de huid en zelden in de mond voor. Oogafwijkingen komen hierbij niet voor.

ULCERATIEVE AFWIJINGEN

Gonorroë

Gonorroë is een frequent voorkomende venerische afwijking, die zelden laesies in de mondholte veroorzaakt. Als laesies ontstaan, betreft het meestal een beperkte atypische ulceratieve laesie van de mucosa, waarbij zich soms een stomatitis ontwikkelt. De pharyngeale mucosa is vaker aangedaan.



Figuur 15. Cicatricieel pemphigoid van de buccale mucosa links.



Figuur 16. De ulceratieve laesie van de bovenlip (chancre) bleek te berusten op syfilis.

Syfilis

Syfilis (lues) is een venerische afwijking die zeer zelden laesies in de mond geeft. Afwijkingen in de mond kunnen onder andere worden overgedragen door direct orogenitaal contact of een gevolg zijn van transfusie met geïnfecteerd bloed. Als de afwijking niet wordt onderkend of behandeld kunnen drie stadia ontstaan: *Primair stadium*, meestal gekenmerkt door laesies ter plekke van de genitaliën (chancre), zelden als een primair ulcus van de orale mucosa (figuur 16); *Secundair stadium*, 2-10 weken na het primaire stadium, waarbij atypische ulceraties, bedekt met een fibrineus beslag, van de orale mucosa kunnen worden gevonden (mucoseuze plaques); *Tertiair stadium*, welke zich ontwikkelt bij ongeveer 30% van de onbehandelde patiënten en jaren na het secundaire stadium kan ontstaan. In de mond kunnen afwijkingen aan het palatum (granulomateuze ontstekingen) en een ontsteking van de tong (glossitis) ontstaan.

Aften

Het klinisch beeld van de gewone afte wordt gekenmerkt door een kleine, soms ovaalvormige ulceratie (<0,5 cm) met een erythemateuze rand ('halo', figuur 17A). Meestal is de afwijking solitair en ontbreken satelliet laesies, dit in tegenstelling tot herpes laesies. Aften worden niet voorafgegaan door een stadium met blaasjes en de afwijking komt gewoonlijk niet voor op de aangehechte gingiva en het palatum durum. Aften



Figuur 17. Aften. Minor afte. B. Major afte.

zijn zeer pijnlijk. Het beeld van het major type (>1 cm) onderscheidt zich klinisch van gewone aften (minor type). Een grote afte blijft langer bestaan (4-6 weken) en geneest meestal met littekenvorming (figuur 17B).

Erythema multiforme

Op de huid wordt de afwijking gekenmerkt door 2-3 cm grote laesies met rode striae, zogenaamde 'schietschijflaesies'. Een aparte vorm van erythema multiforme is het syndroom van Stevens & Johnson, waarbij de huid- en/of mondlasies gepaard gaan met oculaire laesies. In de mond zijn vaak uitgebreide ulceraties aanwezig, waarbij de wangmucosa en gingiva voorkeursplaatsen zijn. Ook de peri-orale regio (lippen) is vaak bij de afwijking betrokken (figuur 18).



Figuur 18. Ernstige vorm van erythema multiforme van de lippen.

Lupus erythematoses

Lupus erythematoses kan worden onderscheiden in een systemische (gedissimineerde, SLE) en een meer chronische discoïde vorm. De huidlaesies bij SLE (vlindervormige erythemateuze vlekken in het gelaat) gaan altijd vooraf aan de mondlasies. Zowel bij SLE als bij de discoïde vorm worden de ulceraties van de orale mucosa gekenmerkt door centrale atrofie of erosies met aan de rand een beeld van witte striae. Orale laesies komen 25%-30% van de gevallen voor (figuur 19).



Figuur 19. Lupus erythematoses van de wangmucosa. Dit beeld vertoont sterke gelijkenis met erosieve lichen planus.



Figuur 20. Plaveiselcelcarcinoom. A. Micro-invasief plaveiselcelcarcinoom van de mondbodem. B. Plaveiselcelcarcinoom van de laterale tongrand links.

Neoplasmata

Neoplasmata die regelmatig leiden tot een ulceratie van de orale mucosa zijn het verrucose carcinoom en het plaveiselcelcarcinoom (figuur 20). Ook andere neoplasmata kunnen, vaak in voortgeschreden stadia, leiden tot ulceratie van de orale mucosa.

EPILOOG

Afwijkingen van de orale mucosa komen veel voor. Niet bij uitzondering zijn dit ook afwijkingen die in eerste of in tweede instantie door de dermatoloog worden gezien. In complexe of niet goed begrepen casus is afstemming tussen de dermatoloog en specialist mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie zinvol om tot een goede behandeling van de patiënt te komen.

SAMENVATTING

Een groot aantal afwijkingen kan op of in de orale mucosa ontstaan. Deze afwijkingen kunnen zich op vele wijzen presenteren. Omgekeerd kunnen aan eenzelfde klinische verschijningsvorm verschillende ziekteprocessen ten grondslag liggen. Afwijkingen van de orale mucosa kunnen het gevolg zijn van een lokaal proces of een uiting zijn van een gegeneraliseerd ziekteproces. Gezien de veelheid aan afwijkingen van de orale mucosa, is er in deze bijdrage voor gekozen om alleen afwijkingen van de orale mucosa te bespreken die veel voorkomen en/of een link hebben met dermatologische manifestaties die ook uiting hebben in/ rond de mond.

SUMMARY

A large number of disorders may have oral manifestations. These manifestations are either the result of a local process or of a systemic disease. In this paper a number of diseases with an involvement of the oral mucosa is shortly discussed with an emphasis on the most frequently occurring diseases of the oral mucosa and dermatologic diseases having oral manifestations.

LITERATUUR

1. Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ (red). *Contemporary oral medicine. A comprehensive approach to clinical practice*. Cham: Springer, 2019.
2. Langlais RP, Miller CS, Gehrig JS. *Color atlas of common oral diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016.
3. Regezi JA, Sciubba J, Jordan J. *Oral pathology. Clinical pathologic correlations*. Philadelphia: Saunders, 2017.
4. Stegenga B, Vissink A, de Bont LGM, Spijkervet FKL (red). *MKA chirurgie*. Handboek voor de mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie. Assen: van Gorcum 2013.
5. van der Waal I. *Mondafwijkingen. Een atlas voor de dagelijkse praktijk*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2017.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Arjan Vissink
E-mail: a.vissink@umcg.nl



Mucosale afwijkingen bij auto-immuun blaarziekten

J.M. Meijer

Auto-immuun blaarziekten zijn een groep van auto-immuunziekten met auto-antistoffen tegen structurele eiwitten van de desmosomen en hemidesmosomen in de huid en mucosa, leidend tot intra-epitheliale of subepitheliale splijting. Mucosa zijn frequent aangedaan, met name bij slijmvliespemfigoïd en pemfigus vulgaris. De diverse klinische symptomen bestaan onder andere uit orale afwijkingen van erytheem, blaren, erosies en ulceratie, tot mogelijk verlittekening met luchtwegobstructie, slikklachten of blindheid. Vroegtijdige herkenning en behandeling is daarom noodzakelijk. De klinische kenmerken van auto-immuun blaarziekten overlappen en kunnen gelijkenis vertonen met bijvoorbeeld orale lichen planus. Immuundiagnostiek voor detectie van specifieke auto-antistoffen is essentieel voor het stellen van de diagnose.

Mucosa zijn frequent aangedaan bij auto-immuun blaarziekten, met name bij pemfigus vulgaris en slijmvliespemfigoïd. Door overlap in de heterogene klinische kenmerken van mucosale afwijkingen van auto-immuun blaarziekten is er een uitgebreide differentiële diagnose van onder meer geneesmiddelenreacties, orale lichen planus, systeemziekten, inflammatoire darmziekten, graft-versus-host ziekte, infectieuze oorzaken, de ziekte van Behçet en ook recidiverende stomatitis aphthosa. [1] Voor het stellen van de diagnose van een auto-immuun blaarziekte en differentiatie is aanvullend onderzoek nodig naar het splijtingsniveau en het aantonen van specifieke auto-antistoffen. Auto-immuun blaarziekten zijn een groep van auto-immuunziekten met auto-antistoffen tegen structurele eiwitten van de desmosomen en hemidesmosomen in de huid en mucosa, leidend tot intra-epitheliale of subepitheliale splijting. Op basis van dit splijtingsniveau worden twee hoofdgroepen onderverdeeld: pemfigus met intra-epitheliale splijting, en pemfigoïd met subepitheliale splijting. [1] Van zowel pemfigus als pemfigoïd zijn verschillende subtypen te onderscheiden op basis van klinische kenmerken en het aangedane antigeen.

SLIJMVLIESPEMFIGOÏD

Slijmvliespemfigoïd is de variant van pemfigoïd waarbij mucosale afwijkingen op de voorgrond staan, in tegenstelling tot het meer voorkomende bulleus pemfigoïd met voornamelijk cutane blaarvorming. IgG en/of IgA antistoffen zijn voornamelijk gericht tegen het hemidesmosomale eiwit BP180, maar ook zijn antistoffen mogelijk tegen andere eiwitten in het hemidesmosoom. De gemiddelde leeftijd van ontstaan van slijmvliespemfigoïd is rond 60 jaar. De ernst van slijmvliespemfigoïd is zeer divers, van desquamatieve gingivitis tot verlittekenende ziekte met luchtwegobstructie of blindheid. De orale mucosa zijn het meest aangedaan (85%), gevolgd door oculaire (65%), nasale (20-40%), en anogenitale (20%) betrokkenheid. [1] De huid kan echter ook aangedaan zijn bij slijmvliespemfigoïd (bij 20-30%), maar in mindere mate dan de mucosa. Het meest voorkomend is geïsoleerd oraal slijmvliespemfigoïd, met desquamatieve gingivitis, mogelijk sereuze of hemorrhagische bullae, erosies of ulcera. Hierbij treedt meestal geen verlittekening op, in tegenstelling tot een zeldzamere variant anti-laminine-332 slijmvliespemfigoïd. Bij anti-laminine-332 slijmvliespemfigoïd is vaker sprake van een



Figuur 1. Mucosale afwijkingen bij slijmvliespemfigoïd. a) desquamatieve gingivitis met erythemateuze, gezwollen gingiva; b) erosies en blaarvorming op het palatum; c) oculaire symblefaron als gevolg van verlittekening door slijmvliespemfigoïd.

Dermatoloog afdeling Dermatologie, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

agressiever ziektebeloop, mogelijk pharyngeale of laryngeale betrokkenheid en een verhoogd relatief risico op maligniteit. [2] Bij andere varianten van pemfigoïd, zoals bulleus pemfigoïd, lineaire IgA ziekte en epidermolysis bullosa acquisita, kunnen mucosa (in mildere mate) aangedaan zijn naast voorname-lijk de huidbetrokkenheid. Lineaire IgA ziekte, zoals de naam doet vermoeden, wordt gekenmerkt door lineaire IgA deposities langs de basaalmembraanzone. De ziekte komt zowel voor bij jonge kinderen (voor 5 jaar) als bij ouderen (na 60 jaar) en bij circa 80% komen mucosale afwijkingen voor. Dit betreft met name pijnlijke orale erosies en ulceratie, erosieve cheilitis en desquamatieve gingivitis. Daarnaast laten de huidafwijkingen van blaren en urticariële plaques vaak een opvallende annulaire distributie zien.

PEMPHIGUS VULGARIS

Pemphigus omvat zeldzame mucocutane auto-immuun blaar- ziekten met intra-epitheliale splijting en auto-antistoffen tegen desmosomale eiwitten. Van de twee meest voorkomen- de klinische varianten presenteert pemphigus vulgaris zich met voornamelijk mucosale afwijkingen en daarnaast blaren en erosies op de huid. Auto-antistoffen zijn gericht tegen de desmosomale eiwitten desmoleïne 3 (DSG3) en tegen desmo- geleïne 1 (DSG1). In tegenstelling tot pemphigus vulgaris, is bij pemphigus foliaceus alleen de huid betrokken en zijn de auto-antistoffen alleen gericht tegen DSG1. Deze verschillen in presentatie komen door verschillende expressie van DSG3 en DSG1 in huid en mucosa. [1] Een zeer zeldzame variant is para- neoplastische pemphigus, met typische uitgebreide pijnlijke erosieve stomatitis en geassocieerde (hematologische) malig- niteit of de ziekte van Castelman. [3] Patiënten met pemphi- gus vulgaris presenteren zich vaak (50-80%) eerst met orale mucosale betrokkenheid, met of zonder huidafwijkingen. [1] De orale mucosa is vaker erosief dan met intacte blaarvor- ming, maar kunnen genezen zonder verlittekening. De meest voorkomende orale lokalisaties zijn het palatum, buccale mucosa en de tong. Desquamatieve gingivitis is bij een min- derheid aanwezig, in tegenstelling tot slijmvliespemfigoïd. [1] Ook andere mucosa kunnen aangedaan zijn, waaronder nasale en pharyngeale mucosa en minder vaak voorkomend genitale, oculaire, laryngeale mucosa en de oesophagus. Huidafwijkingen kunnen zich later in het ziekteproces nog ontwikkelen. Typisch zijn slappe blaren, door de oppervlakki- ge intra-epidermale splijting, die gemakkelijk ruptureren tot erosies met crustae.

DIAGNOSTIEK VAN AUTO-IMMUUN BLAARZIEKTEN

Een biopsie voor histopathologie is niet afdoende voor het stel- len van de diagnose van een auto-immuun blaarziekte, maar kan andere aandoeningen in de differentiële diagnose uitslui- ten.¹ Indien blaarvorming aanwezig is, dan heeft een lesionaal biopsie van de rand van de blaar de voorkeur voor bepaling van het splijtingsniveau. In het geval van slijmvliespemfi- goïd is subepitheliale splijting zichtbaar met mogelijk een eosinofiel en/of neutrofiel infiltraat. Bij pemphigus is sprake van acantholyse met suprabasale splijting. Vaak is een biopsie niet-specifiek en laat ulceratie zien. De hoeksteen van diag- nostiek van auto-immuun blaarziekten is directe immuunflu- orescentie op een biopsie van aangedane mucosa en/of huid, voor het visualiseren van immuundeposities. Verschillende patronen zijn herkenbaar voor pemphigus en pemfigoïd. Bij pemphigus laat binding van IgG en/of complement C3 aan het epithelial cell surface (ECS) een fijn of granulair 'kippen- gaas' patroon zien rondom de keratinocyten. Bij pemfigoïd is sprake van een lineaire depositie van IgG, met mogelijk IgA en/of complement C3 langs de basaalmembraanzone. [1] Voor slijmvliespemfigoïd is ook het tegelijkertijd afnemen van een huidbiopsie geadviseerd, omdat vaak sprake is van een zwakke aankleuring door lage circulerende auto-antistoffen en daarmee vaak negatieve immuunserologische diagnostiek. Ook indien de patiënt géén huidafwijkingen heeft, dan kan IgG aangetoond worden in de huid passend bij pemfigoïd. Indien bij een negatief biopsie voor DIF er een hoge klinische verdenking op slijmvliespemfigoïd blijft bestaan, dan kan het herhalen en biopsieren van andere mucosale lokalisaties uit- eindelijk wel leiden tot de diagnose van slijmvliespemfigoïd. Immuunserologische testen omvatten indirecte immuunflu- orescentie, ELISA en immunoblot. Met name voor pemphigus is een ELISA voor anti-DSG1 en anti-DSG3 antistoffen zeer sensitief (90%), terwijl ELISA duidelijk minder sensitief is voor slijmvliespemfigoïd (BP180). [1] Voor slijmvliespemfigoïd zijn met name indirecte immuunfluorescentie op zoutgesple- ten humane huid substraat en immunoblot diagnostische methoden om de ziekte aan te tonen, waarbij het mogelijk is subtypen te differentiëren. Enkele zeldzame auto-immuun- blaarziekten, zoals paraneoplastische pemphigus en anti-la- minine 332 slijmvliespemfigoïd, kunnen alleen met specifieke serologische testen worden aangetoond of uitgesloten in specialistische laboratoria, waaronder het laboratorium Immunodermatologie van het UMCG. [1]



Figuur 2. Mucosale afwijkingen bij pemphigus vulgaris. a) diffuse orale erosies en blaardaken buccaal; b) desquamatieve gingivitis bij pemphigus; c) cheilitis met blaarvorming, erosies en crustae.

BEHANDELING EN PROGNOSE

Auto-immuun blaarziekten zijn over het algemeen chronische, recidiverende ziekten die van mild tot zeer ernstig voor kunnen komen met een forse impact op kwaliteit van leven. Langdurige immuunsuppressieve therapie is vaak nodig. Een uitzondering is door medicatie uitgelokte pemphigus of lineaire IgA ziekte, waarbij het wegnemen van het uitlokkende middel de belangrijkste stap is. Orale corticosteroiden vormen sinds jaren de hoeksteen van behandeling, maar hebben naast effectiviteit ook neveneffecten. Voor pemphigus is in afgelopen jaren de toevoeging van anti-CD20 monokonaal antilichaam (Rituximab) een waardevolle behandeling geble-

ken, met remissie bij 90% van de patiënten en een snellere afbouw van corticosteroiden. [4] Deze behandeling is opgenomen in de recente richtlijn (2020) voor behandeling van pemphigus. [5] De behandeling van slijmvliespemfigoïd kan uitdagend zijn, variërend van behandeling van milde klachten met topicale corticosteroiden en adjuvant dapson of methotrexaat, tot behandeling van ernstige klachten met orale corticosteroiden, cyclofosfamide, Rituximab of intraveneuze immuunglobulinen. Omdat bij slijmvliespemfigoïd mogelijk littekenvorming kan optreden, zoals blindheid, stenose of slikklachten, is adequate diagnostiek en behandeling noodzakelijk met regelmatig een multidisciplinaire benadering.

SAMENVATTING

Mucosale afwijkingen komen frequent voor bij auto-immuun blaarziekten, met name bij slijmvliespemfigoïd en pemphigus vulgaris. Andere varianten van auto-immuun blaarziekten kunnen mucosale betrokkenheid hebben naast de predominant cutane afwijkingen, zoals bij bulleus pemfigoïd. Heterogene klinische symptomen van orale blaarvorming, erosies, ulceratie of erytheem kunnen overal voorkomen op de orale mucosa, daarnaast ook op andere slijmvliesen. Het tijdig stellen van de diagnose en starten van adequate therapie is van belang vanwege de mogelijke ernst van de ziekte en mogelijke complicaties door verlittekening. Directe immuunfluorescentie op een biopsie van aangedane mucosa en immuunserologisch onderzoek zijn nodig voor het detecteren van specifieke auto-antistoffen en om een onderscheid te kunnen maken tussen subtypes van pemphigus en pemfigoïd. Daarnaast is het bijdragend om ook een huidbiopsie voor directe immuunfluorescentie af te nemen, met name bij slijmvliespemfigoïd. Immuunsuppressieve therapie is vaak nodig voor auto-immuun blaarziekten, een belangrijke toevoeging is rituximab in de behandeling van pemphigus.

TREFWOORDEN

Mucosa - auto-immuunziekte – blaarziekten – pemphigus - pemfigoïd, - slijmvliespemfigoïd

SUMMARY

Mucosa are frequently affected in autoimmune bullous diseases, in particular in mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. Mucosa can also be affected in other subtypes of autoimmune bullous diseases with predominant cutaneous lesions, such as bullous pemphigoid. The heterogeneous clinical symptoms may present anywhere on the oral mucosa, but also on other sites. A quick diagnosis and adequate treatment are necessary because of the potential severity of autoimmune bullous diseases and to prevent complications due to cicatrization. Direct immunofluorescence microscopy on a biopsy of affected mucosa and immunoserological tests are needed for detection of specific autoantibodies and to differentiate between subtypes of pemphigus and pemphigoid. Additionally, also a skin biopsy is recommended for diagnosis, mainly in mucous membrane pemphigoid. Immunosuppressive treatment is often needed, with an important addition of rituximab in treatment of pemphigus.

KEYWORDS

Mucosa - Autoimmune disease - bullous diseases - pemphigus - pemphigoid - mucous membrane pemphigoid

LITERATUUR

1. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH et al. Oral Lesions in Autoimmune Bullous Diseases: an overview of clinical characteristics and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:847–61.
2. Terra JB, Pas HH, Hertl M, Dikkers FG, Kamminga N, Jonkman MF. Immunofluorescence serration pattern analysis as a diagnostic criterion in antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid: immunopathological findings and clinical experience in 10 Dutch patients. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165(4):815–22.
3. Poot AM, Diercks GFH, Kramer D et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1016–24.
4. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone

for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017 May 20;389(10083):2031–2040.

5. Joly P, Horvath B, Patsatsi A et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug 24.

CORRESPONDENTIEADRES

Joost Meijer

E-mail: j.m.meijer@umcg.nl



Contactallergie in de anogenitale regio

H. Lapeere

De anogenitale regio is door zijn specifieke eigenschappen een belangrijke risicozone voor het ontwikkelen van een contactallergie. Een contacteczeem kan geïsoleerd voor komen maar ook secundair op een vooraf bestaande dermatose. Een grondige anamnese naar gebruik van farmaceutica, cosmetica, luiers en menstruatiesproducten is cruciaal om de verantwoordelijke allergenen op te sporen.

Anogenitale dermatosen hebben een belangrijke impact op de levenskwaliteit van de patiënt. De jeuk of pijn die er vaak mee gepaard gaat kan aanleiding geven tot slaapstoornissen of dyspareunie. [1] Patiënten hebben vaak al jaren last en hebben al verschillende topica gebruikt vooraleer medisch advies te zoeken bij de huisarts, gastro-enteroloog, gynaecoloog of dermatoloog. In één studie wordt vermeld dat er gemiddeld 5,5 jaar verloopt sinds het begin van de symptomen en de diagnose van een contactallergie. [2]

De huid in de anogenitale regio is gevoelig voor irritatie door persisterende occlusie, frictie en blootstelling aan zweet, urine, vaginale/urethrale secreties en faeces. Deze factoren samen creëren de ideale omstandigheden voor het ontwikkelen van een contactallergie. [2]

De differentieel diagnose van anogenitale jeuk is vrij breed, en omvat onder meer lichen sclerosus, psoriasis, atopisch eczeem, seborrhoïsch eczeem, en irritatief of allergisch contact eczeem. Allergisch contacteczeem kan geïsoleerd voorkomen maar ook in combinatie met een onderliggende dermatose. Er wordt geadviseerd om snel te testen bij symptomen van chronische anogenitale jeuk en irritatie. [2]

De exacte prevalentie van contactallergie in de anogenitale regio is onduidelijk. Het percentage patiënten met een anogenitale dermatitis en tevens een klinisch relevante contactallergie varieert van 25% tot 50%. [3]

ORZAKEN VAN CONTACTALLERGIE IN DE ANOGENITALE REGIO

Een eerste groep producten die in verband gebracht worden met contactallergisch eczeem in de anogenitale regio zijn farmaceutische topica. Lokale anesthetica zoals lidocaïne, benzocaïne of cinchocaïne (synoniem dibucaïne) kunnen voorkomen in sprays, condooms, glijmiddel en zalfjes tegen aambeien. Deze laatste producten bevatten ook vaak een topisch corticosteroid zoals triamcinolone.

Wat cosmetica betreft, is het steeds aangewezen om het

gebruik van zepen, reinigingsemulsie, deodorant et cetera na te vragen. Vochtige doekjes kwamen een aantal jaar geleden in de kijker als oorzaak van anogenitaal eczeem door isothiazolines. Maar ze kunnen ook minder bekende allergenen bevatten zoals polyhexamethylene biguanide of chloorhexidine. [4,5] Hoewel producten voor de verzorging van babybiljetjes vaak al aangebracht worden op een geïrriteerde huid, bevatten ze toch heel wat allergenen zoals fragrances of lanoline.

De term Lucky Luke dermatitis wordt gebruikt als beschrijving voor eczeem op de laterale zijde van de biljetjes bij kinderen die luiers dragen. Dit eczeem wordt uitgelokt door elastieken van de luiers. In de literatuur worden positieve testen vermeld voor rubberadditieven zoals mercaptobenzothiazole en lijmen zoals para-tertiair butylphenol formaldehyde hars. [6,7] Maandverbanden, inlegkruisjes en tampons kunnen ook verschillende types allergenen bevatten die niet op de verpakking vermeld staan. Zo kunnen tampons fragrances bevatten, enkel de term *fresh* doet vermoeden dat deze producten geparfumeerd zijn. Andere allergenen die gerapporteerd worden zijn colofonium, acrylaten en methyldibromoglutaronitrile. [8]

Een hoefijzervormig eczeem gluteaal is suggestief voor *toilet seat* dermatitis. De allergenen in WC-brillen zijn polyurethaan in plastic WC brillen, tropisch hout, colofonium in vernis van WC brillen, polypropyleen in plastic brillen. [9] Verder kunnen ook allergenen in reinigingsproducten achterblijven op de WC-bril en op die manier een contactallergie uitlokken. Tot slot moet ook vermeld worden dat kruiden en aroma's in de voeding ook contactallergie in de anogenitale kunnen uitlokken. In één studie werden 53 vrouwen met een chronische anogenitale dermatose getest met de Europese standaardreeks, aangevuld met een kruidenreeks die bestaat uit curry mix, witte peper, cayennepeper, nootmuskaat, koriander en uienpoeder 30% in vaseline en pepermuntolie 2%. Van de geteste patiënten reageerde 28% op één of meer van deze kruiden. [3]

Dermatoloog, Dienst Dermatologie, UZ Gent

TREFWOORDEN

contactallergie - anogenitaal eczeem - jeuk

KEYWORDS

contactdermatitis - anogenital eczema - itch

LITERATUUR

1. Warshaw EM, Kimyon RS, Silverberg JJ, et al. Evaluation of patch test findings in patients with anogenital dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):85-91.
2. Foley CC, White S, Merry S, et al. Understanding the role of cutaneous allergy testing in anogenital dermatoses: a retrospective evaluation of contact sensitization in anogenital dermatoses. *Int J Dermatol.* 2019;58(7):806-810.
3. Vermaat H, Smienk F, Rustemeyer T, Bruynzeel DP, Kirtschig G. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavour allergy. *Contact Dermatitis.* 2008;59(4):233-7.
4. Leysen J, Goosens A, Lambert J, Aerts O. Polyhexamethylene biguanide is a relevant sensitizer in wet wipes. *Contact Dermatitis.* 2014;70(5):323-5.
5. Opstrup MS, Johansen JD, Bossi R, Lundov MD, Garvey LH. Chlorhexidine in cosmetic products - a market survey. *Contact Dermatitis.* 2015;72(1):55-8.
6. Onken AT, Baumstark J, Belloni B, Ring J, Schnopp C. Atypical diaper dermatitis: contact allergy to mercapto compounds. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28(6):739-41.
7. Di Altobrando A, Gurioli C, Vincenzi C, Bruni F, Neri I. Allergic contact dermatitis caused by the elastic borders of diapers. *Contact Dermatitis.* 2020;82(1):71-72.
8. Desmedt B, Marcelis Q, Zhilivoda D, Deconinck E. Sensitizing fragrances in absorbent hygiene products. *Contact Dermatitis.* 2020;82(5):279-282.
9. Dorfman CO, Barros MA, Zaenglein AL. Contact dermatitis to training toilet seat (potty seat dermatitis). *Pediatr Dermatol.* 2018;35(4):e251-e252.

CORRESPONDENTIEADRES

Hilde Lapeere

E-mail: hilde.lapeere@uzgent.be



Dermatopathologie van de orale en genitale regio: wat moet een dermatoloog weten?

K. Van Den Bossche

Het afnemen van een biopt ter hoogte van de orale of anogenitale mucosa is door de bereikbaarheid en de elasticiteit van het weefsel niet altijd evident. Bovendien bestaat bij bulleuze aandoeningen het gevaar op loskomen van het epitheel, wat adequate diagnostiek onmogelijk maakt. Enkele tips worden meegegeven om de kans op een onbeschadigd, intact biopt te verhogen. Een histologische diagnose kan niet in een vacuüm gesteld worden. Het aanreiken van klinische informatie en liefst ook klinische foto's is van het allergrootste belang. Als clinicus is het van belang om de beperkingen en subtiliteiten van histologisch onderzoek te kennen. Lichenoïde dermatosen, Zoon balanitis/vulvitis en HPV-geïnduceerde pathologie worden besproken.

HET NEMEN VAN EEN BIOPT

Voor het nemen van een biopt in de orale of genitale regio gelden in principe dezelfde regels als voor het nemen van een huidbiopt: bij een tumor neem je het in het dikste deel van het letsel of het deel meest verdacht van invasieve groei; voor een inflammatoir letsel in een zone met de meest prominente wijzigingen; bij een ulceratie in de rand, de overgang tussen ulcus en omgevende huid (met $\frac{1}{4}$ ulcus en $\frac{3}{4}$ perilesionele huid); bij een bulleuze dermatose in de rand met een biopt voor immunofluorescentie in perilesionele mucosa (binnen straal van 1 cm; itt huid 2 cm).

Orale bulleuze dermatosen zijn soms moeilijk te bioteren. Plaatsen kunnen moeilijk bereikbaar en moeilijk te fixeren zijn. Het mucosaal epitheel laat gemakkelijker los en zonder intact epitheel is het stellen van een diagnose onmogelijk. Er is weinig consensus over de plaats waar en de manier waarop het biopt best afgenomen wordt. Hoewel sommigen zweren bij het scalpel, blijkt de opbrengst van een punchbiopt hoger. [1] Er wordt aangeraden om een punch van 4 mm te gebruiken en enkel verticale druk uit te oefenen (zonder draaibeweging) tot het mucosaal epitheel doorboord is. Om artefact te vermijden, wordt het gebruik van chirurgische pincetten

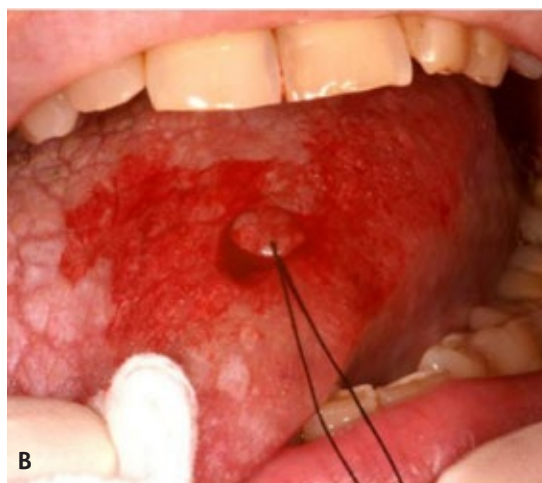
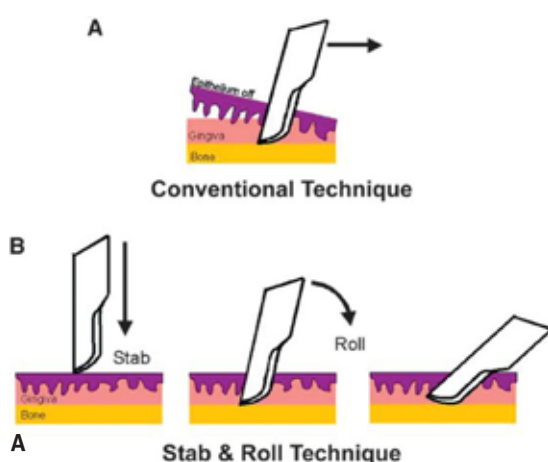


Foto 1a: Bij de stab and roll-techniek wordt een scalpel verticaal in de gingivale mucosa ingebracht tot op het bot, waarna het mes volledig wordt afgerold zonder trekkraft uit te oefenen. [3]; foto 1b: De suture tenting and curved scissors-techniek gebruikt een hechtdraad om de mucosa te liften. Zo wordt het gebruik van een pincet vermeden en de kans op artefactuele schade verminderd.

Dermatoloog en Patholoog, Dermpat, Gent, België.

afgeraden. De gingiva worden volgens sommige auteurs beschouwd als de beste plaats [2], volgens andere als de slechtste. [3] Een gingivaal bipt wordt best afgenomen met een 3 mm punch op afstand van de marginale zone, eerder naar de alveolaire mucosa. Ter hoogte van de marginale zone is er vaak aspecifieke inflammatie en vals positieve directe immuunfluorescentie. Bovendien is er risico op definitieve schade van de gingivale papillen. Er wordt ook een *stab and roll*-techniek beschreven waarbij een scalpel verticaal in de gingivale mucosa wordt ingebracht tot op het bot, waarna het mes volledig wordt afgerold zonder trekkracht uit te oefenen (foto 1a). [3]

De gouden standaard voor de diagnose van de meest frequente auto-immune bulleuze dermatosen van de orale mucosa, mucous membrane pemphigoid (MMP) en pemphigus vulgaris, is directe immuunfluorescentie. Deze heeft een hogere sensitiviteit dan indirecte immuunfluorescentie en klassieke histologie. Uit recent onderzoek blijkt dat een bipt afgenomen ter hoogte van niet-perilesionele intacte buccale mucosa even sensitief is als een perilesioneel bipt. [4] Ook bij louter oculaire MMP wordt een buccale biopsie aangeraden. Bij MMP met uitsluitend gingivale aantasting wordt het bipt best afgenomen ter hoogte van de gespiegelde alveolaire mucosa.

Een andere techniek die nuttig kan zijn voor het nemen van een bipt op mobiele plaatsen is de *suture tenting and curved scissors*-techniek (foto 1b). [5] Een hechtdraad wordt gebruikt om de mucosa te liften en vervolgens wordt geknipt. Zo wordt het gebruik van een pincet vermeden en de kans op artefactuele schade verminderd.

HET DOORSPLEEN VAN KLINISCHE INFORMATIE

Het stellen van een diagnose zonder voldoende klinische informatie is in de meeste gevallen niet mogelijk en het idee dat het leveren van die info bij de patholoog bias kan induceren, is onjuist. Een uitgebreide beschrijving van de klinische presentatie met de aanwezige efflorescenties, de configuratie en de lokalisatie, is vereist. Daarnaast zijn ook de kennis van de geassocieerde symptomen, het verloop in de tijd, eventuele andere aandoeningen, de resultaten van andere onderzoeken en de behandelingen van belang. In een studie die het belang van klinische informatie onderzocht bij inflammatoire dermatosen, was een blinde diagnose mogelijk in 55 van de 100 bipten. [6] Daarvan waren er 20% tumoren (alle met een inflammatoire diagnose in de dd) en verder virale wratten en dermatosen als prurigo nodularis, lichen planus, leucocytoclastische vasculitis en folliculitis. Bij 25% kon een diagnose gesteld worden na samenleggen van de kliniek en de histologie.

Het voorzien van klinische foto's is een grote meerwaarde; beelden zeggen veel meer dan woorden. Cerroni, et al. onderzochten het effect van 1 à 2 klinische foto's op de diagnostische vaardigheden van 9 full-time dermatopathologen met internationaal erkende expertise. [7] Honderd bipten van inflammatoire dermatosen werden rondgestuurd met de klinische informatie zoals vermeld op het aanvraagformulier. Een diagnose werd gesteld vóór en na het bekijken van de

klinische foto's. De meeste pathologen stelden een correcte diagnose in 32 bipten vóór en in 54 bipten na het bekijken van de klinische foto's. Bij 70 van de 100 bipten stelden meer dermatopathologen een correcte diagnose. Het aantal juiste diagnoses nam toe met 16% en het aantal differentiaaldiagnosen en de diagnostische onzekerheid verminderden. Slechts in 30 gevallen werd de uiteindelijke diagnose klinisch gesuggereerd door de aanvrager.

Bij tumoren zijn klinische informatie en foto's van even groot belang. Denk bijvoorbeeld aan het verrucoseus carcinoom, waarbij de histologie doorgaans een beeld toont van benigne pseudo-epitheliomateuze of virale epitheelhyperplasie. Bij gebrek aan clinicopathologische correlatie vergt het vaak multiple bipten om tot een diagnose te komen.

De heterogeniteit van een tumorale letsel en relevante zones kunnen door een patholoog gemakkelijk gemist worden, aangezien bij een blinde verwerking slechts een minimaal percentage van het weefsel willekeurig wordt onderzocht. Een makkelijke manier om de kans op een correcte diagnostiek te vergroten, is *derm dotting*. Hierbij worden relevante zones door de dermatoloog met nagellak gemarkeerd. [8] Deze blijven zichtbaar na fixatie en verdere verwerking in het lab. De laborant ziet de nagellak tijdens het snijden en weet zo waar lintjes af te nemen. De patholoog krijgt de nagellak te zien onder de microscoop, wat hem de gelegenheid geeft om het histologisch beeld te correleren met de kliniek en/of dermoscopie. Een andere optie is het gebruik van *ex-vivo* dermoscopie en *derm dotting* door de patholoog zelf. [9] Een techniek die relatief gemakkelijk te implementeren is en voor een laboratorium gespecialiseerd in dermatopathologie onmisbaar.

WAT TE VERWACHTEN VAN DE PATHOLOOG

Een minderheid van de dermatologische bipten is muco-saal en gynaecologische pathologen zijn doorgaans minder thuis in dermatologische aandoeningen. Pathologen met expertise in de orale en anogenitale pathologie zijn dan ook dun gezaaid. De normale mucosa, oraal of genitaal, is bij de patholoog ook minder bekend. Ter hoogte van de normale vulva heeft de mucosa een compact, vrij breed stratum corneum met parakeratose op de overgang naar de huid, afwijkingen die lichen simplex of eczeem kunnen suggereren. Histologische diagnostiek wordt nog bemoeilijkt door het relatief frequent terugvinden van meerdere diagnoses in één bipt; genitaal betreft het meestal lichen simplex chronicus bovenop een andere dermatose. [10] Verder is er de grote elasticiteit van genitale mucosa, waardoor een fragment kan opkrullen en er kan uitzien als een poliep.

LICHENOÏDE DERMATOSEN

De diagnose van orale lichen planus is vaak uitdagend. Er is een variabel histologisch beeld naar gelang het een atrofe, hypertrofe, papuleuze of ulceratieve vorm betreft. De differentiaaldiagnose met andere orale lichenoidale letsels kan moeilijk en soms onmogelijk zijn: orale lichenoidale drugruptie, orale lichenoidale contactmucositis, orale lupus erythematosus,

chronische graft versus host. Ook proliferatieve verruceuze leukoplakie en andere vormen van squameuze dysplasie en maligniteit kunnen zich vermommen als een lichenoid mucositis. Het onderscheid tussen milde dysplasie in een lichenoid ontstoken, dysplastisch letsel en reactieve atypie in lichen planus is niet altijd mogelijk. Klinische correlatie en follow-up zijn dan noodzakelijk. Verder is er tot op heden geen zekerheid over het premaligne potentieel van lichen planus, in tegenstelling tot het bekende risico bij lichen sclerosus. Criteria voor de diagnose van orale lichen planus zijn gepubliceerd; ze steunen deels op het klinische en deels op het pathologische beeld. Voor definitieve diagnostiek dient aan alle criteria te worden voldaan (tabel). [11]

Directe immunofluorescentie van orale lichen planus is niet specifiek: *shaggy* neerslag van fibrine en/of complement C3 in een granulaire of lineaire patroon langs de basale membraan. IgM kan *cytoid bodies* markeren. Eenzelfde beeld kan gezien worden bij andere lichenoid letsels en bij (pre)maligne orale laesies. Immunofluorescentie heeft dan ook enkel nut voor het onderscheid met bulleuze autoimmune aandoeningen als MMP en chronische ulceratieve stomatitis.

Ook de histologische diagnose van lichen sclerosus, zeker de vroege vorm, is niet altijd evident. Wanneer bandvormige hyaline sclerose ontbreekt, steunt de diagnose op minder specifieke en discrete afwijkingen: een compacte orthokeratotische hoornlaag, psoriasiform lichenoid patroon, de aanwezigheid van lymfocyten tussen de basale keratinocyten, een verdikte basale membraan, oedeem van het oppervlakkig stroma, *wiry* fibrose met ingesloten lymfocyten. Algemeen wordt aangenomen dat een klinisch duidelijke lichen sclerosus geen biopsie hoeft, aangezien een significant percentage van de biopsies een niet-specifieke histologie toont. [12] Enkel bij onduidelijke klinische bevindingen, therapieresistentie en bij verdenking op maligniteit is histologisch onderzoek aangewezen.

Verder is er nog de differentiaaldiagnose tussen lichen sclerosus en lichen planus. De kliniek speelt hierbij een belangrijke rol. Lichen sclerosus komt meestal anogenitaal voor, slechts zelden oraal. Mucosale lichen planus treft vaker de mond en minder frequent de genitale streek. In geval van vulvaire aantasting is lichen planus meestal erosief, en vaak treft deze ook de vagina (in tegenstelling tot lichen sclerosus). Bij letsels op de penis is een annulaire presentatie het meest frequent. Histologisch is het onderscheid tussen lichen planus en sclerosus soms niet te maken.

ZOON BALANITIS/VULVITIS

Het klinisch beeld van Zoon balanitis/vulvitis is onvoldoende specifiek, meestal wordt een biopsie genomen ter bevestiging. De histologische diagnose berust op meerdere elementen en niet louter op een plasmacelrijk infiltraat. De plasmacel is normaal aanwezig in alle vormen van mucosale ontsteking, in tegenstelling tot de situatie in de huid, waar hij een clue vormt voor bepaalde aandoeningen. Bovendien kan in zeldzame gevallen van Zoon balanitis/vulvitis het infiltraat weinig plasmacellen bevatten. De klassieke kenmerken die in meer of mindere

Tabel.

Diagnose van orale lichen planus

Klinische criteria

Multifocale symmetrische distributie

Witte en rode letsels met een of meerdere van de volgende patronen: - Reticulair/papulair - Atroof (erythmateus) - Erosief (ulceratief) - Plaque - Bulleus

Letsels komen niet enkel voor waar kauwtobak wordt geplaatst

Letsels komen niet enkel voor naast of in contact met tandvullingen

Geen relatie tussen ontstaan van letsels en start van een geneesmiddel

Geen relatie tussen ontstaan van letsels en gebruik van kaneelhoudende producten

Histologische criteria

Bandvormig of vlekkelig, overwegend lymfocytair infiltraat in de lamina propria ter hoogte van de epitheel-lamina propria interfase

Basaalcel liquefactie (hydropische) degeneratie

Lymfocytair exocytose

Afwezigheid van epitheliale dysplasie

Afwezigheid van verruceuze epitheliale architecturale veranderingen

mate aanwezig kunnen zijn: dens bandvormig plasmacelrijk infiltraat, erosief/atroof epitheel, intra-epitheliale neutrofielen, ruitvormige keratinocyten, crowding van basale keratinocyten, milde spongiose, basale vacuolaire veranderingen, prominente bloedvaten, fibrose, bloeding en siderofagie. [10]

HPV-GEASSOCIEERDE LETSELS

Condylomata

Condylomen en seborrheische keratosen delen veel histologische eigenschappen: acanthose met een proliferatie van squamoïde en basaloïde keratinocyten, een papillomateus oppervlak en vorming van pseudohoorn cysten. Enkel in de aanwezigheid van koilocyten kan met zekerheid een diagnose van condyloma gesteld worden. Andere meer subtiele aanwijzingen zijn: een proliferatie van voornamelijk spineuze (i.t.t. basale) keratinocyten, een fusiform aspect en fasciculaire schikking, brede reticulaire acanthose met gelijkmatige dikte van de retelijsten, afwezigheid van hoorn cysten, HPV-, Ki67- en p21-positiviteit (met toegenomen expressie van deze laatste twee in de oppervlakkige epitheelagen). [13]

De meest frequent geïsoleerde HPV-subtypes zijn HPV-6 en -11 (in ongeveer 90%). Een significant deel van de condylomata bevat echter meerdere subtypes, waaronder ook deze met hoog risico op maligne transformatie. Ze worden frequenter geïsoleerd uit condylomata van immuungedepriëerde patiënten en houden een risico in op de ontwikkeling van dysplasie en maligniteit. HPV-typing wordt niet routinematig uitgevoerd, maar kan wel zijn nut zijn bij uitgebreide aantasting en bij immuungedepriëerde patiënten. Bij aanwezigheid van hoogrisico-HPV zou dan agressiever gescreend en behandeld kunnen worden. De eenvoudigste manier is het uitvoeren van immunohistochemie met een antilichaam dat enkel hoog risico-types herkent. [14] Preciezere methoden, die echter niet altijd voorhanden zijn, zijn ISH en PCR.

Squameuze neoplasie

P16 immunohistochemie wordt gebruikt voor de diagnose van HPV-geïnduceerde squameuze neoplasie en sterke, diffuse positiviteit is een marker voor oncogene HPV-infectie. Gezien de hoge specificiteit en sensitiviteit, het gebruiksgemak en de brede beschikbaarheid, is deze kleuring te verkiezen boven het bepalen van de aanwezigheid van hoog risico-HPV. HPV-geïnduceerde mucosale squameuze intra-epitheliale neoplasie staat tegenover de gedifferentieerde tegenhanger. Deze

laatste is minder frequent, komt voor op een achtergrond van een inflammatoire dermatose, vooral lichen sclerosus, en is vaker geassocieerd met een invasief squameus carcinoma. Het is belangrijk te weten dat de histologische diagnose van gedifferentieerde intra-epitheliale neoplasie moeilijk is, gezien de atypie zich uitsluitend en vaak in subtiele vorm in de basale lagen voordoet. p53-overexpressie is frequent en p53 immunohistochemie kan dus bijdragen tot de diagnose.

SUMMARY

Taking an oral or anogenital biopsy is sometimes hard to perform because of the accessibility and the elasticity of mucosal tissue. With bullous diseases, there is the additional difficulty of preserving the surface epithelium, which often detaches. Some advice is being given in order to increase the chance of obtaining an undamaged, intact biopsy. A histological diagnosis cannot be made in a vacuum. Providing thorough clinical information and clinical pictures is of utmost importance. As a clinician it is important to know the limitations and subtleties of histopathology. Lichenoid dermatoses, Zoon balanitis/vulvitis and HPV-induced pathology are discussed.

TREFWOORDEN

Histopathologie – mucosabiopt – clinicopathologische correlatie

KEYWORDS

Histopathology - mucosal biopsy - clinicopathologic correlation

LITERATUUR

1. Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC et al. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 May 1;13(5):E287-91.
2. Gilvetti C, Collyer J, Gulati A, Barrett AW. What is the optimal site and biopsy technique for the diagnosis of oral mucosal autoimmune blistering disease? *J Oral Pathol Med*. 2019 Mar;48(3):239-243.
3. Endo H, Rees TD, Allen EP, et al. A stab-and-roll biopsy technique to maintain gingival epithelium for desquamative gingivitis. *J Periodontol*. 2014 Jun;85(6):802-9.
4. Carey B, Joshi S, Abdelghani A, Mee J, Andiappan M, Setterfield J. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):747-753.
5. Raybaud H, Voha C, Cardot-Leccia N, Monteil RA. Optimisation des biopsies des muqueuses buccales. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2012 Nov;113(5):397-401.
6. Rajaratnam R, Smith AG, Biswas A, Stephens M. The value of skin biopsy in inflammatory dermatoses. *Am J Dermatopathol*. 2009.
7. Cerroni L, Argenyi Z, Cerio R et al. Influence of evaluation of clinical pictures on the histopathologic diagnosis of inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):647-52.
8. Lanssens S, Vossaert K, De Schepper S. In vivo derm dotting: an easy and inexpensive way for clinicopathological correlation. *Dermatol Pract Concept*. 2019 Jan 31;9(1):71-72.
9. Haspelslagh M, Degryse N, De Wispelaere I. Routine use of ex vivo dermoscopy with 'derm dotting' in dermatopathology. *Am J Dermatopathol*. 2013.
10. Chan MP, Zimarowski MJ. Vulvar dermatoses: a histopathologic review and classification of 183 cases. *J Cutan Pathol*. 2015 Aug;42(8):510-8.
11. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Sep;122(3):332-54.
12. McCarthy S, MacEoin N, O'Driscoll M, O'Connor R, Heffron CCB, Murphy M. Should we always biopsy in clinically evident lichen sclerosus? *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Apr;23(2):182-183.
13. Wu YH, Hsiao PF, Chen CK. Histopathologic and immunohistochemical distinction of condyloma and seborrheic keratosis in the genital area. *Dermatologica Sinica*. 2013 Jun;31(2):54-58.
14. Rodriguez O, Kovarik CL. Immunostaining for high-risk human papillomavirus in condyloma lesions in immunocompromised patients. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Jun;18(3):413-417.

CORRESPONDENTIEADRES

Karolien Van Den Bossche

E-mail: karolien.van.den.bossche@dermapat.be



Vulvaire intraepitheliale neoplasie

M. van der Linden¹, E.M.G. van Esch²

In dit artikel presenteren wij een overzicht van zowel de squameuze als het glandulaire type vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN): vulvaire high-grade squamous intraepithelial lesion (vHSIL, voorheen *usual* VIN), *differentiated* VIN en vulvaire morbus Paget. Het klinisch beeld, histologische afwijkingen, prognose en de therapeutische opties worden uiteengezet.

VULVAIRE (PRE)MALIGNITEITEN

In Nederland worden jaarlijks ruim 400 vrouwen gediagnosticeerd met een vulvacarcinoom. [1] In de meeste gevallen, meer dan 90%, is er sprake van een plaveiselcelcarcinoom. [2] De andere typen maligniteiten zijn het vulvaire adenocarcinoom, melanoom, basaalcelcarcinoom en zeldzame typen zoals bijvoorbeeld mesenchymale tumoren. Van het vulvaire plaveiselcelcarcinoom zijn twee precursor laesies bekend: het hoog risico humaan papillomavirus (hrHPV) geassocieerde vulvaire high-grade squamous intraepithelial lesion (vHSIL, voorheen *usual* vulvaire intraepitheliale neoplasie of uVIN) en het *differentiated* VIN (dVIN). Ongeveer 15-25% van de vulvaire plaveiselcelcarcinomen zijn hrHPV positief en ontstaan uit een vHSIL. [3] De overige plaveiselcelcarcinomen ontstaan uit een dVIN, wat geassocieerd is met lichen sclerosus. [4] De incidentie van een vulvaire premaligniteit, vHSIL en dVIN, in Nederland is de afgelopen jaren met 38% gestegen en ligt nu op 3,8 per 100.000 vrouwen. [5] Van het vulvaire adenocarcinoom is geen precursor laesie beschreven, hoewel het vaak geassocieerd is met de aandoening vulvaire morbus Paget. Jaarlijks worden in Nederland 10 tot 15 vrouwen gediagnosticeerd met vulvaire morbus Paget. [6]

vHSIL

Kliniek

Vulvaire HSIL komt bij relatief jonge patiënten voor: het is beschreven vanaf 15 jaar, maar wordt vooral gezien tussen 30-50 jaar. [5,7] vHSIL kan zich presenteren met klachten van jeuk of pijn terwijl ongeveer 30% van de patiënten geen klachten heeft. [7] vHSIL kan een grote variatie aan afwijkingen tonen: multifocaal of unifocaal, er kunnen papels of plaques aanwezig zijn en het kan rood, wit, paars of bruin gekleurd zijn (zie figuur 1). De risicofactoren voor het ontwikkelen van vHSIL zijn roken en/of een immuun gecompromitteerde status. [7]

Diagnostiek

De diagnose vHSIL wordt gesteld via een biopsie. In geval van multifocale laesies is het advies alle afwijkingen te biopsieren, een zogeheten vulvamapping. Het biopsie dient genomen te

worden aan de rand van de laesie, waarin ook de normale huid wordt gebiopteerd. Histologische afwijkingen die gezien worden bij vHSIL zijn afwijkende maturatie en abnormale nucleï op verschillende niveaus van het epitheel. [8] Vaak is er sprake van acanthose, parakeratose en/of hyperkeratose. Ook kunnen afwijkingen passend bij een hrHPV infectie worden herkend. Immunohistochemisch is het vulvaire HSIL doorgaans p16 positief en p53 negatief. [9]

Prognose

Een recente Nederlandse studie toonde dat patiënten met een onbehandelde vHSIL een risico van 9,7% hebben om in de 10



Figuur 1. Vulvaire high-grade squamous intraepithelial laesie. A: erythematous squamous plaque links op het perineum. B: multi-pele bruin verkleurde condylomateuze papels. C: witte squameuze plaque op labia minora. D: erytheem rondom introitus. [21] Publicatie met toestemming van auteurs [21].

¹ Gynaecoloog in opleiding, afdeling Verloskunde en gynaecologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede.

² Gynaecoloog, fellow gynaecologische oncologie, afdeling Verloskunde en gynaecologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven.



Figuur 2. Differentiated vulvaire intraepitheliale neoplasie. A: vuurrode erythemateuze laesie. B: Lichen sclerosus met bij de fissura dVIN. C: vulvacarcinoom in achtergrond van dVIN. Foto's met toestemming van patiënten.

jaar na diagnose een vulvaire plaveiselcelcarcinoom te ontwikkelen. [5] Indien behandeld is deze kans lager tot 5% waarbij patiënten met recidiverende vHSIL een risico van 8% hebben op het ontwikkelen van een carcinoom. In deze studie werd gezien dat het tijdsinterval tussen vHSIL en het ontwikkelen van een maligniteit gemiddeld 4,1 jaar betreft. De recidiefkans van vHSIL na behandeling ligt tussen de 30-40% en is hoger in geval van multifocaliteit. [10]

Behandeling

De behandeling van vHSIL is afhankelijk van patiënt- en laesiekenmerken. In de internationale richtlijnen zijn de meest gebruikte therapeutische optie is chirurgische excisie, topicaal 5% imiquimod en laser ablatie. Waarbij excisie het meest toegepast wordt voor unifocale leasies en imiquimod en/of laser vaker in geval van multifocale vHSIL. Beschreven alternatieven zijn cidofovir 1% gel in experimentele setting, fotodynamische therapie of behandeling met 5-fluorouracil. Een afwachtend beleid is eveneens een mogelijkheid indien er geen klachten zijn en geen verdenking op maligne onttaarding. In de behandeling dient er ook diagnostiek naar multicentrische hrHPV infectie plaats (in ongeveer 40% van de patiënten) te vinden waarbij cervicale cytologie geadviseerd wordt. Na behandeling dient regelmatige follow-up plaats te vinden. [11]

dVIN

Kliniek

dVIN komt voornamelijk bij oudere patiënten voor, 60-80 jaar. [7] Het geeft klachten van jeuk, pijn of droogheid. Vaak is er sprake van een unifocale erythemateuze, glanzende soms wat verheven laesie in een achtergrond van dikke, witte lichenoid plaque (zie figuur 2).

In de laatste jaren is de (h)erkenning van dVIN fors gestegen; initieel werd het veelal rondom HPV-negatief vulvaire plaveiselcarcinoom gezien, en zelden als solitaire afwijking gezien. [5,12]

Diagnostiek

Een dVIN laesie wordt gediagnosticeerd door middel van biopsie, waarbij dezelfde richtlijnen gelden als bij een vHSIL.

Histologisch toont het dVIN verdikt epitheel met verlengde en geanastomoseerde retelijsen, dys- en parakeratose. [12] In de parabasale lagen van het epitheel wordt premature maturatie gezien met grote eosinofiele cellen, Tevens kunnen er atypische mitotische figuren kunnen in de onderste lagen gezien worden. De oppervlakkige cellagen tonen normale maturatie zonder atypische cellen. dVIN kan immunohistochemisch positief aankleuren op p53. [9] Opvallend is dat dVIN in 60-85% naast het vulvacarcinoom wordt gediagnosticeerd. dVIN heeft een korte intraepitheliale fase en een hoge maligne potentiaal.

Prognose

Ten opzichte van vHSIL heeft dVIN een hoger risico tot het ontwikkelen van een vulvacarcinoom: 50,0% in 10 jaar na diagnose dVIN. [5] In deze populatie werd de diagnose vulvacarcinoom 1,4 jaar na diagnose dVIN gesteld. De recidiefkans van dVIN is 15-50%.

Behandeling

De behandeling van dVIN is chirurgisch waarbij gestreefd wordt naar vrije snijvlakken. Een analyse van de snijvlakmarge in het HPV negatieve plaveiselcelcarcinoom liet zien dat niet de vrije marge, maar de aanwezigheid van dVIN met of zonder lichen sclerosus het recidiefrisico negatief beïnvloedt: het 10-jaars risico is 2,4 maal verhoogd van 44,8% in geval van enkel dVIN naar 76,4% in combinatie met lichen sclerosus. [13] In geval van dVIN dient na behandeling levenslange follow-up plaats te vinden waarbij de eerste vijf jaar het follow-up schema van het vulvacarcinoom wordt geadviseerd. [14]

VULVAIRE M. PAGET

Kliniek

Vulvaire morbus Paget geeft klachten van een branderige of jeukende vulvaire laesie waarbij een erythematosquameuze afwijking gezien kan worden met typische *cake-icing scaling* (zie figuur 3). Vulvaire m. Paget komt voornamelijk bij postmenopauzale vrouwen voor. De aandoening kan primair met een cutane origine zijn, of secundair aan een urologische of

intestinale maligniteit. [15] De cutane aandoening kan niet-invasief, micro-invasief of invasief zijn, in het laatste geval wordt gesproken van een vulvaire adenocarcinoom.

Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld op basis van histologie. Er zijn in de epidermis grote ovaal-ronde cellen te zien, zogeheten Paget cellen. Deze cellen zijn pathognomisch voor de aandoening, maar de origine is onbekend. [16] Ze worden relatief vaak in betrokkenheid van de haarfollikels, talg- en zweetklieren gezien. [17] Het is altijd noodzaak een uitgebreide sampling van de afwijking te doen, een zo geheten vulva-mapping om eventuele invasie uit te sluiten. Van vulvaire morbus Paget is bekend dat er intra-epitheliaal een grotere uitbreiding van ziekte kan zijn dan aan de huid gezien wordt. [18]

Van oudsher werd vulvaire morbus Paget altijd geassocieerd met het mammacarcinoom, intestinale en urologische maligniteiten. Dit had als gevolg dat ten tijde van het stellen van de diagnose vulvaire morbus Paget, patiënten uitgebreid gescreend werden op andere maligniteiten. Recentelijk onderzoek toont echter dat er zelden casus beschreven zijn van gelijktijdige diagnose van zogenoemde geassocieerde maligniteiten en vulvaire morbus Paget. [6,19] Er lijkt niet langer noodzaak te zijn voor standaard screening in geval van cutane, niet-invasieve vulvaire morbus Paget.

Prognose

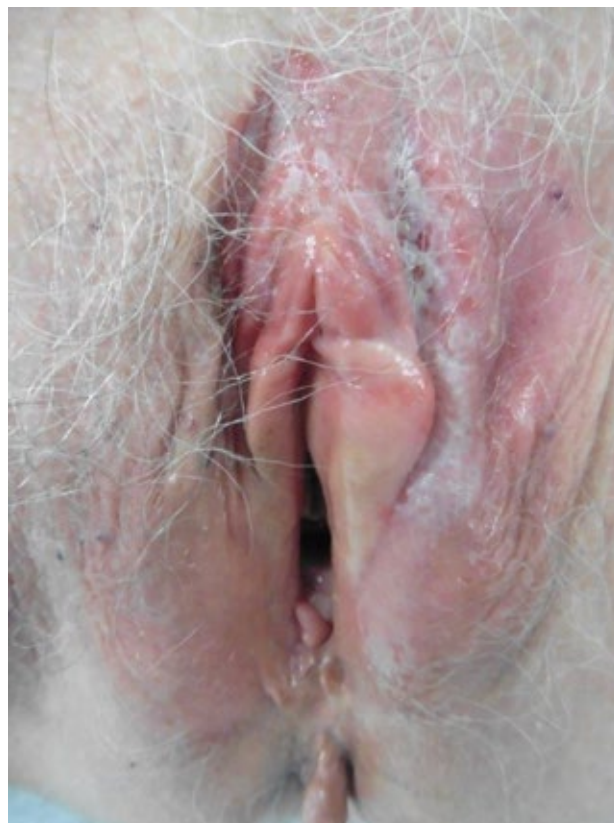
De prognose van niet-invasieve vulvaire morbus Paget is gunstig ten aanzien van overleving. In een Nederlandse retrospectieve cohortstudie werd een vijfjaarsoverleving van 98,9% gezien voor niet-invasieve vulvaire morbus Paget, en 100% voor micro-invasieve vulvaire morbus Paget. [20] Patiënten met invasieve vulvaire morbus Paget hebben een vijfjaarsoverleving van 50%, conform het squameus vulvacarcinoom. In bovengenoemde retrospectieve cohortstudie ontwikkelde 8% van de patiënten met een initieel niet-invasieve vulvaire morbus Paget een vulvaire adenocarcinoom. Dit gebeurde na een mediane periode van 62 maanden (31-165 maanden).

Behandeling

In geval van (micro-)invasieve vulvaire morbus Paget wordt chirurgische behandeling conform de richtlijnen van het vulvacarcinoom geadviseerd. Bij cutane, niet-invasieve vulvaire morbus Paget kan eventueel worden afgewacht, een off-label behandeling met 5% topicale imiquimod worden overwogen of een chirurgische excisie worden verricht. De recidiefkans van vulvaire morbus Paget is hoog: 35-70%. [19, 20] Vaak krijgen patiënten meer dan één recidief. Bij patiënten die chirurgische behandeling ondergaan, wordt uiteraard gestreefd naar het behalen van vrije snijranden; desondanks worden er hoge recidiefcijfers beschreven. Ook bij vulvaire morbus Paget is levenslange follow-up noodzakelijk.

CONCLUSIE

In dit artikel zijn de klinische kenmerken, het diagnostisch proces en de therapeutische opties uiteengezet van drie verschillende soorten intraepitheliale afwijkingen van de vulva.



Figuur 3. Vulvaire morbus Paget. Erythematosquameuze plaque in interlabiale sulcus en clitorisapuchon met erythematuze labia minora en majora. Foto met toestemming van patiënte.

Behandeling van VIN dient ter verlichting van klachten en om de kans op ontwikkelen van een maligniteit te voorkomen. Daarbij heeft dVIN de hoogste maligne potentiaal en de kortste intraepitheliale fase. Tijdige herkenning en behandeling van deze premaligne laesies is van belang alsmede levenslange follow up.

REFERENTIES

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Nederlandse Kankerregistratie database, 2020. Beschikbaar via: <http://www.cijfersoverkanker.nl>.
2. Pleunis N, Schuurman MS, van Rossum MM, et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):440-5.
3. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2):310-7.
4. van den Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. 2011;24(2):297-305.
5. Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2021;148:90-8.
6. van der Linden M, Schuurman MS, Bulten J, et al. Stop routine screening for associated malignancies in cutaneous noninvasive vulvar Paget disease? *Br J Dermatol.* 2018;179(6): 1315-21.
7. Lebreton M, Carton I, Brousse S, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol*

SAMENVATTING

Vulvacarcinomen zijn in meer dan 90% plaveiselcarcinomen. Het plaveiselcelcarcinoom van de vulva kent twee precursor laesies: vulvaire high grade squamous intraepithelial lesion (vHSIL) en differentiatie vulvaire intraepitheliale neoplasie (dVIN). vHSIL is geassocieerd met een hoog risico humaan papilloma virus infectie en kent grote variatie aan klinische presentatie. dVIN is geassocieerd met lichen sclerosus. Zowel vHSIL als dVIN hebben een maligne potentiaal waarbij de kans op maligne ontanding voor dVIN veel hoger is. dVIN moet daarom primair chirurgisch behandeld worden. In geval van vHSIL is er naast chirurgie ook plaats voor behandeling met topische 5% imiquimod of laser ablatie. Het adenotype vulvacarcinoom is geassocieerd met vulvaire morbus Paget. Vulvaire morbus Paget is een zeldzame aandoening met chronisch karakter en maligne potentiaal. Van oudsher is het geassocieerd met andere maligniteiten, recent onderzoek toont dat er geen noodzaak is voor aanvullende screening. Naast chirurgische behandeling kan off-label behandeling met 5% imiquimod overwogen worden.

TREFWOORDEN

Vulva - extra-mammaire morbus Paget - vulvaire intraepitheliale neoplasie - VIN.

SUMMARY

Vulvar malignancies are in general squamous cell carcinomas (VSCC). VSCC has two precursor lesions: vulvar high grade squamous cell intraepithelial lesion (vHSIL) and differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN). vHSIL is associated with a high risk human papilloma virus (hrHPV) infection and has a great variety of clinical presentation. dVIN is associated with the chronic condition of lichen sclerosus. Both precursor lesions have a malignant potential whereas this is higher for dVIN compared to vHSIL. dVIN is treated surgically, vHSIL may also be treated with topical 5% imiquimod cream or laser ablation. There is no evident precursor lesion for vulvar adenocarcinoma, however it is associated with vulvar Paget disease. Vulvar Paget disease is a rare, chronic disease with malignant potential. Historically it was associated with other malignancies, but recent studies show no need for standard screening. Besides surgical treatment, off-label treatment with topical 5% imiquimod cream can be considered.

KEYWORDS

Vulva - extra-mammary Paget disease - vulvar intraepithelial neoplasia - VIN.

- Obstet Hum Reprod.* 2020;49(9):101801.
8. Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, Micheletti L. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer.* 2000; 88(8):1869-76.
 9. Hoevenaars BM, van der Avoort IAM, de Wilde PCM, et al. A panel of p16(INK4A), MIB1 and p53 proteins can distinguish between the 2 pathways leading to vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2008;123(12):2767-73.
 10. van Esch EMG, Dam MCI, Osse MEM, et al. Clinical characteristic associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;23(8):1476-83.
 11. Werkgroep Oncologische Gynaecologie. Intra-epitheliale neoplasieën van de vulva, versie 1.3, 2010. Beschikbaar via: <http://www.oncoline.nl>.
 12. van den Einden LCG, de Hullu JA, Massuger LFAG, et al. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2013;26(6):874-80.
 13. Te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019;154(2):266-75.
 14. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Conceptrichtlijn Premaligniteiten van de vulva, module 5: Follow up; kankerrisico. Ongepubliceerd.
 15. Wilkinson E, Brown H. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 549-54.
 16. Wilkinson E. Premalignant and malignant tumors of the vulva. In: Kurman R (ed.). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 5th edition. New York: Springer-Verlag New York Inc. 2002:123-8.
 17. Konstantinova AM, Shelekhova KV, Steward CJ, et al. Depth and patterns of adnexal involvement in primary extramammary (anogenital) Paget disease: a study of 178 lesions from 146 patients. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(11):802-8.
 18. Gunn RA, Gallagher HS. Vulvar Paget's disease: a topographic study. *Cancer.* 1980;46(3):590-4.
 19. van der Linden M, Meeuwis KAP, Bulten J, Bosse T, van Poelgeest MIE, de Hullu JA. Paget's disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;101:60-74.
 20. van der Linden, Oonk MHM, van Doorn HC, et al. Vulvar Paget disease in the Netherlands. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):956-62.
 21. Preti M, Igidbashian S, Costa S, et al. VIN usual type – from the past to the future. *eCancer.* 2015;9:531.

CORRESPONDENTIEADRES

Michelle van der Linden

E-mail: michelle.vanderlinden@radboudumc.nl



Richtlijn Lichen sclerosus: samenvatting

E. de Booi¹, C.L.M. van Hees²

namens de richtlijnwerkgroep Lichen sclerosus en lichen planus

De oorspronkelijke richtlijn Lichen sclerosus uit 2012 kreeg in 2020 een gedeeltelijke herziening. Deze samenvatting bevat een overzicht van de aanbevelingen over onder andere de behandeling van patiënten met zowel cutane als anogenitale lichen sclerosus.

DIAGNOSTIEK EN KLINISCH BEELD

Lichen sclerosus is een veelvoorkomende chronische, inflammatoire huidaandoening bij volwassenen en kinderen. De voorkeurslocatie is het anogenitale gebied. De huid verliest langzaam haar elasticiteit waardoor deze strak en vast aanvoelt. Bij inspectie kenmerkt lichen sclerosus zich door sclerisering, bleekheid, fissuren, atrofische en/of hyperkeratotische gebieden en ecchymosen. Anogenitaal kunnen op den duur verklevingen ontstaan en bij vrouwen kunnen de labia minora geheel verstrijken. Branderigheid, pijnklachten en met name jeuk staan hier op de voorgrond. Belangrijk is om bij lichamelijk onderzoek van patiënten met cutane of anogenitale lichen sclerosus naast het genitaal, het perineum, de anus en de bilnaad ook de rest van de huid te bekijken. Bij twijfel over de diagnose, verdenking op een neoplasie of bij onvoldoende resultaat van ingestelde therapie wordt een 3 mm stansbiopt aanbevolen.

EPIDEMIOLOGIE

Lichen sclerosus is de meest gestelde diagnose op vulvapoliklinieken in Nederland; bij minimaal een derde van de bezoekers blijkt sprake te zijn van lichen sclerosus. [1] In principe kan lichen sclerosus op elke leeftijd voorkomen. De grootste groep vormen postmenopauzale vrouwen, maar het komt ook voor bij kinderen.

ETIOLOGIE

Lichen sclerosus is een inflammatoire dermatose waarvan de exacte etiologie niet is opgehelderd. Verschillende hypothesen over de oorzaak zijn onderzocht en beschreven, zoals genetische factoren, auto-immuniteit, traumata, hormonale factoren en infecties. Er zijn literatuurgegevens over het familiair voorkomen van lichen sclerosus en genetische associaties. [2] In immunogenetische studies worden zowel bij mannen, vrouwen, en kinderen met lichen sclerosus associaties met HLA klasse II antigenen gezien. [3-5] Na traumata of irritatie kunnen nieuwe laesies ontstaan

(Koebner fenomeen / isomorf prikkelfenomeen), zoals in beschadigde huid en in het litteken van de episiotomie na een bevalling. Sommige onderzoekers veronderstellen dat (irritatie door) langdurig (occlusief) contact met urine ook een inducerende factor kan zijn. [6] Lichen sclerosus kan namelijk peristomaal voorkomen en is in dat geval meestal zichtbaar rondom urostomieën. [7]

PROGNOSE

Lichen sclerosus is een chronische aandoening. Maligne ontsteking in de vorm van plaveiselcelcarcinoom komt voor, maar niet vaak en uitsluitend bij de anogenitale vorm. Het risico hierop is 0,21-3,88% voor vrouwen met lichen sclerosus en 0,002% bij vrouwen zonder lichen sclerosus. [8] Het plaveiselcelcarcinoom wordt meestal voorafgegaan door gedifferentieerde vulvar intraepitheliale neoplasie (dVIN). Mannen met anogenitale lichen sclerosus hebben een verhoogd risico op een peniscarcinoom. [9] Of dit ontstaat uit peniele intraepitheliale neoplasie (PIN) is onduidelijk.

Bij kinderen is de prognose beter dan bij volwassenen. Spontane genezing is mogelijk, maar vaak houden de klachten aan tot na de puberteit. [10]

LOKALE THERAPIE

Het gebruik van indifferente middelen, meerdere keren per dag, is vooral bij anogenitale lichen sclerosus een essentieel onderdeel van de behandeling, met een sterke voorkeur voor zalven. Het middel van eerste keuze is een sterk tot zeer sterk (klasse 3 tot 4) corticosteroid, in de vorm van een zalf. De aanbeveling luidt te starten met eenmaal daags gebruik gedurende vier weken en vervolgens af te bouwen op geleide van de klachten en klinische verschijnselen van de patiënt tot een pulse schema, waarbij de patiënt een aantal dagen achter elkaar smeert in plaats van op bijvoorbeeld twee losse dagen. Lokale calcineurineremmers hebben ook een plaats bij de behandeling van lichen sclerosus. Wanneer lokale corticosteroiden onvoldoende effectief zijn, gecontra-indiceerd zijn of

¹ Arts-onderzoeker, Bureau NVDV, Utrecht

² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

bijwerkingen geven kan men (aanvullende) behandeling met een lokale calcineurineremmer overwegen, waarbij de voorkeur uitgaat naar tacrolimus 0,1% zalf.

ONDERHOUDSBEHANDELING

Het doel van de (onderhouds)behandeling van lichen sclerosus is symptoomreductie, verdwijnen van de zichtbare afwijkingen, voorkomen van verlittekening en, in het geval van de anogenitale vorm, voorkomen van progressie naar een (pre)maligniteit. De onderhoudsbehandeling komt overeen met de initiële behandeling, meerdere malen per dag een indifferente zalf, in combinatie met een sterke tot zeer sterke (klasse 3 tot 4) corticosteroidzalf, 1-4 dagen per week. De frequentie is afhankelijk van de activiteit van de ziekte. Patiënten met anogenitale lichen sclerosus moet men jaarlijks controleren. Afhankelijk van de ernst van de ziekte is het interval tussen controles te verlengen of te verkorten.

FOTODYNAMISCHE THERAPIE

Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van fotodynamische therapie (PDT) als behandeling bij anogenitale lichen sclerosus. De werkgroep beveelt PDT dan ook niet aan als behandeling.

SYSTEMISCHE THERAPIE

Er zijn geen systemische middelen geregistreerd voor de indicatie lichen sclerosus. Er zijn enkele studies gepubliceerd waarin acitretine een nuttig effect gaf bij sommige patiënten met anogenitale lichen sclerosus. Er zijn case reports en studies met minder dan 10 deelnemers gepubliceerd over gebruik van methotrexaat en isotretinoïne. Deze zijn te beperkt om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit. Hoewel dit allemaal off-label indicaties zijn, valt te overwegen een van deze middelen in te zetten bij ernstige en therapieresistente lichen sclerosus. Deze behandeling vindt bij voorkeur plaats in een gespecialiseerd centrum, met goede begeleiding en monitoring.

CHIRURGISCHE BEHANDELING

Mannen

De twee meest frequente complicaties waarvoor chirurgische behandeling nodig kan zijn, zoals een circumcisie of meatomie, zijn balanitis met een phimosis en een meatusstenose. Deze behandelingen komen in aanmerking als lichen sclerosus niet of onvoldoende reageert op topicale therapie en in geval van meatusplastiek bij progressieve stenoserende. Over de onderhoudsbehandeling en follow-up is weinig bekend. Follow-up geschiedt bij voorkeur door de behandelend dermatoloog, en in geval van urethrachirurgie tevens door een uroloog.

Vrouwen

Architecturele veranderingen door lichen sclerosus veroorzaken, niet zelden, dys- of apareunie klachten. Dit kan een indicatie zijn voor chirurgie. Operatie is dan alleen geïndiceerd als patiënt nog coïtus wenst. In zeldzame gevallen is de introïtus zo nauw geworden dat het urinelozen bemoeilijkt. Ook dit kan dan een indicatie voor chirurgie zijn.

Het is belangrijk dat het voor de patiënt duidelijk is dat de lichen sclerosus als onderliggend lijden door chirurgie niet verdwijnt. Voorwaarden voor chirurgische behandeling zijn:

1. Lichen sclerosus is op dat moment niet actief.
2. Er is geen sprake van sensitisatie (= overgevoeligheid voor lichte prikkels) of vulvodynie.
3. Terughoudendheid bij aanwezigheid van bekkenbodemhypertonie.

Chirurgische ingrepen bij (ernstige) genitale en/of urethrale lichen sclerosus vinden bij voorkeur plaats in een centrum met chirurgische ervaring met lichen sclerosus patiënten, voorafgegaan door een consult bij een seksuoloog NVVS en/of geregistreerd bekkenfysiotherapeut.

OVERIGE THERAPIE

Bij het opstellen van deze richtlijn vond de werkgroep artikelen met een beschrijving van behandeling met adipose-derived stamcellen en autoloog plaatjesrijkplasma. Vooralsnog is er onvoldoende bewijs om deze behandelingen aan te raden. Er zijn regelmatig vragen over de toepassing van laserbehandeling. Studies leveren onvoldoende bewijs op om deze behandeling aan te bevelen. Bovendien is de veiligheid op lange termijn niet bekend. Daarom raadt de werkgroep behandeling met laser niet aan. Bij patiënten met cutane lichen sclerosus die zeer uitgebreid is of die niet of onvoldoende reageert op behandeling met corticosteroiden of tacrolimus, valt lichttherapie te overwegen.

LICHEN SCLEROSUS BIJ KINDEREN

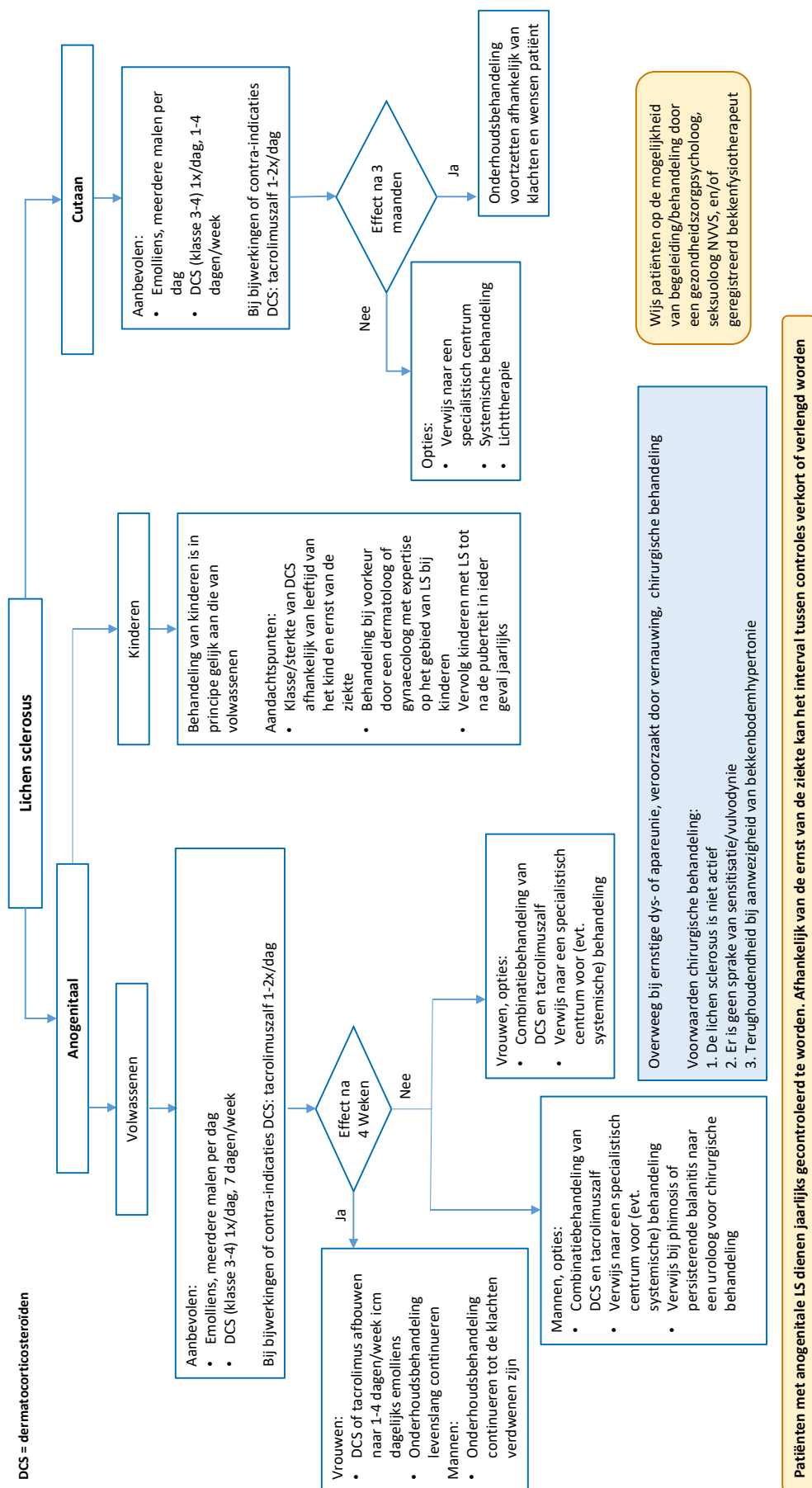
Het klachtenpatroon bij kinderen met lichen sclerosus is vaak complexer dan op volwassen leeftijd. De jeuk en/of pijn in het anogenitale gebied staat meestal op de voorgrond, echter niet zelden presenteren kinderen zich met obstipatie of andere gastro-intestinale klachten. Bij meisjes is van belang dat de behandelaar de vulvaire anatomie en fysiologie van het prepuberale meisje goed kent omdat deze in de verschillende prepuberale fases verschilt met die van de volwassen vrouw. Het klinisch beeld kan bij kinderen foutief worden geïnterpreteerd als traumatische laesies, waardoor men lichen sclerosus ten onrechte kan aanzien voor seksueel misbruik. Beoordeling en behandeling van een kind met lichen sclerosus vindt in een kindvriendelijke omgeving plaats in aanwezigheid van een vertrouwde verzorger, waarbij men het kind zoveel mogelijk betreft bij het consult. Behandeling van kinderen gebeurt bij voorkeur door een dermatoloog of gynaecoloog met expertise op het gebied van lichen sclerosus bij kinderen. De behandeling van kinderen is in principe gelijk aan die van volwassenen. Het enige verschil is dat de keuze van de sterkte van het corticosteroid (klasse 3 of 4) naast de ernst van de ziekte ook afhankelijk is van de leeftijd van het kind.

Vervolg kinderen met lichen sclerosus tot na de puberteit in ieder geval jaarlijks. Bepaal daarna de frequentie van controles afhankelijk van de ernst van de ziekte. Bij de meerderheid van de kinderen lijkt de ziekte aanwezig te blijven na de puberteit. Jongens met onvoldoende behandelrespons en/of matig tot ernstige phimosis worden tijdig verwezen naar een uroloog voor chirurgische behandeling.

ORGANISATIE VAN DE ZORG

Anogenitale lichen sclerosus is een aandoening die huisartsen, dermatologen, gynaecologen en urologen regelmatig

Figuur 1.



zien, waarbij onder andere de ernst en de reactie op behandeling bepalen wie wat doet. Dit vereist goede samenwerking tussen de verschillende disciplines. Binnen de tweede lijn kan men onderling verwijzen, bijvoorbeeld naar gespecialiseerde centra. Begeleiding door een seksuoloog NVVS kan zinvol zijn om vragen en problemen op gebied van seksualiteit te inventariseren, patiënt (en partner) daarin te begeleiden en seksuele disfuncties te behandelen. Bij problemen met mictie en/of defaecatie of als er sprake is van dyspareunie: overweeg verwijzing naar een bekkenbodempfysiotherapeut. Bij psychologische klachten (zoals angst of depressie) kan begeleiding door een gezondheidszorgpsycholoog nuttig zijn.

Bij terugverwijzing van een patiënt naar de huisarts, doet de huisarts er goed aan patiënt op korte termijn (< 6 weken) te zien en niet pas wanneer een volgende controleafspraak geïndiceerd zou zijn. Op deze manier is de huisarts sneller op de hoogte van de huidige situatie en het beleid en niet pas na enkele maanden. Dit advies vermeldt de dermatoloog of gynaecoloog in de brief aan de huisarts.

KWALITEIT VAN LEVEN, VOORLICHTING EN BEGELEIDING

Anogenitale lichen sclerosus beïnvloedt de kwaliteit van leven en het seksueel functioneren. Het is daarom belangrijk dat de behandelend arts niet alleen uitleg geeft, maar ook actief navraag doet naar seksuele problemen, zowel bij mannen als bij vrouwen. De behandelaar besteedt aandacht aan verzorgings- en leefstijladviezen, bijvoorbeeld manieren om irritatie van de kwetsbare en gevoelige huid bij anogenitale lichen

sclerosus te voorkomen en legt uit wat de consequenties kunnen zijn voor de seksuele relatie met de partner. Voorbeelden van te bespreken punten zijn het belang van relaxatie van de vaginale bekkenbodemmusculatuur, het belang van goede seksuele opwinding en voldoende lubricatie. Adviseer eventueel een (hypoallergeen) lubricatiemiddel.

Voorlichting en begeleiding vormen een belangrijk en onmisbaar onderdeel van de behandeling. Uitleg over de klachten van de aandoening, mogelijke irritatieve factoren, het chronische karakter, het beloop en het belang van onderhoudstherapie verdienen standaard bespreking met iedere patiënt.

LITERATUUR

1. Cheung ST, Gach JE, Lewis FM. A retrospective study of the referral patterns to a vulval clinic: highlighting educational needs in this subspecialty. *J Obstet Gynaecol.* 2006 Jul;26(5):435-7
2. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Euro Acad Derm Ven* 2010; 24(9): 1031-1034.
3. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulval lichen sclerosus and sexual abuse are not mutually exclusive diagnoses. *BMJ* 2000;320:311.
4. Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol.* 1995;132(2):197-203.
5. Azurdia RM, Luzzi GA, Byren I et al. Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999; 140:79-83.
6. Bunker CB, Patel N, Shim TN. Urinary voiding symptomatology (micro-incontinence) in male genital lichen sclerosus. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:246-8.
7. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D et al. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:730-7.
8. Spekrijse JJ, Streng BMM, Vermeulen RFM, Voss FO, Vermaat H, van Beurden M. Gynecol Oncol. The risk of developing squamous cell carcinoma in patients with anogenital lichen sclerosus: A systematic review 2020 Feb 20. pii: S0090-8258(20)30156-6
9. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *British Journal of Dermatology* 2018;178:839-853.
10. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med.* 2002 Sep;47(9):706-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: e.debooij@nvdv.nl

SAMENSTELLING RICHTLIJNWERKGROEP

Drs. C.L.M. van Hees, voorzitter, dermatoloog; drs. M.L. Bandell, gynaecoloog, seksuoloog NVVS/FECMS; E. de Booij, arts-onderzoeker, secretaris; C.W.L. van den Bos, bekkenfysiotherapeut, MSPT; dr. G.R. Dohle, uroloog; dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog n.p.; drs. A. Glansdorp, huisarts en kaderhuisarts urogynaecologie; dr. W.A. ter Harmsel, gynaecoloog; drs. I. Hendriks, dermatoloog; J. Janssens, verpleegkundig specialist; dr. M.J. ten Kate-Booij, gynaecoloog; drs. E.J. Mendels, dermatoloog; dr. J.M. Oldhoff, dermatoloog; drs. M.C. Raadgers, bekkenfysiotherapeut, bewegingswetenschapper; drs. M.J. Ramakers, arts-seksuoloog NVVS; drs. L.M.T. van der Spek-Keijser, dermatoloog; E. Swanborn, patiëntvertegenwoordiger, voorzitter Stichting lichen sclerosus; drs. H. Vermaat, dermatoloog; drs. A.H.I. Witterland, ziekenhuisapotheker; drs. S.A.A. Wolt-Plompen, kinderarts.