

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 staat open voor nieuws en mededelingen vanuit bestuur, domeingroepen, commissies en werkgroepen van de NVDV. Het katern valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur. Dit wil echter niet noodzakelijkerwijs zeggen dat alle meningen en standpunten de visie van het bestuur weergeven.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Prof. dr. M.W. Bekken (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. S. van der Geer-Rutten (Domeingroep dermatochirurgie & lasers)
Dr. A. Galimont-Collen (Domeingroep dermatotherapie)
E. Huis in 't Veld (Domeingroep oncologie)
C.J. de Jonge (Domeingroep kinderdermatologie)
M.J. Jonker (Domeingroep anogenitale dermatosen)
Prof. dr. T. Rustemeyer (Domeingroep allergie & eczeem)
Dr. H.B. Thio (Domeingroep huidinfecties en SOA)
Dr. M.B. Visch (Domeingroep Vaten)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
Dr. N.A. Ipenburg

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
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponseleer

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2024 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



De CO₂-voetafdruk van dit drukwerk is berekend met ClimateCalc en gecompenseerd bij: Gold Standard certified climate projects
www.climatecalc.eu
Cert. no. CC-000174/NL

INHOUD

SNNDV: 'HAARFIJNE THEMADAG', 20 APRIL 2024

(Gastredacteur: Tom Hillary)

- 3** Programma
- 4** Haarpracht: van beschaving naar haarbeschadiging
- 6** Haarpathologie: clinicopathologische correlatie
- 11** Alopecia areata: het huidige behandelarsenaal bij de volwassen patiënt
- 16** Telogeen effluvium, frequent maar niet altijd evident?
- 19** Androgenetic alopecia: therapeutic options
- 23** Therapeutische opties bij cicatriciele alopecie
- 28** Met de handen in het haar

CASUÏSTIEK SNNDV-NASCHOLINGSCONGRES 2023

- 31** Spinosad, weldra een nieuwe speler op de markt tegen scabiës?
- 33** Immun checkpointremmer geïnduceerde IgA pemphigus
- 37** Klinische en ultrastructurele remissie van M. Hailey-Hailey na Erbium:YAG laser
- 40** Zolang er zweet is, is er hoop
- 43** Pustulose puzzel
- 45** Endogene ochronosis
- 48** Textielermatitis op de werkvloer
- 50** Het ontbrekend puzzelstukje

VERENIGING

- 53** Bestuurscolumn: De toekomstbestendige dermatoloog
- 54** In memoriam: Paul de Cock (1931-2023)

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 SNNDV Haarfijne Themadag

Zaterdag 20 april 2024



Sessie 1 Voorzitters: Elodie Mendels & Michiel Bonny

- 09.00 - 09.25 **Ontvangst en registratie**
- 09.25 - 09.30 **Opening**
Tom Hillary,
Voorzitter SNNDV
- 09.30 - 10.00 **Haarpracht**
Petra Dikrama,
Dermatoloog - Erasmus MC, Rotterdam
- 10.00 - 10.30 **Casuïstiek haarziekten, clinicopathologische correlatie**
Marieke Dutré,
Dermatoloog - Dermopat Dermatologie, Gent
Annemarie Degroote,
Patholoog - Dermopat Dermatologie, Gent
- 10.30 - 11.00 **Geen haar op het hoofd: haarafwijkingen bij kinderen**
Marlies de Graaf,
Kinderdermatoloog - UMC Utrecht
- 11.00 - 11.30 **Koffiepauze**

Sessie 2 Voorzitters: Barbara Boone & Tom Hillary

- 11.30 - 12.15 **Keynote lezing: Trichoscopy in everyday practice**
Lidia Rudnicka,
Dermatoloog - Medische Universiteit
Warschau, Polen
- 12.15 - 13.30 **Lunchpauze**

Sessie 3 Voorzitters: Marijke Brouwer & Norbert Ipenburg

- 13.30 - 14.00 **Het therapeutische landschap van alopecia areata: van basics tot toekomstmuziek**
Tristan van Dongen,
Dermatoloog - Spaarne Gasthuis, Haarlem
- 14.00 - 14.30 **Andere vormen van niet-cicatricieel haarverlies en overbeharing**
Ann-Sophie De Vos,
Dermatoloog - AZ Maria Middelaars, Gent
- 14.30 - 15.00 **Androgenetic alopecia: therapeutic options**
Juan Jiménez-Cauhe,
Dermatoloog - Ramón y Cajal, Madrid
- 15.00 - 15.30 **Koffiepauze**

Sessie 4 Voorzitters: Valerie Verstraeten & Annelies Reynaers

- 15.30 - 16.00 **Therapeutische opties bij cicatriciele alopecie**
Alexander Lokin,
Dermatoloog - Amsterdam UMC & Huid
Medisch Centrum, Amsterdam
- 16.00 - 16.30 **Met de handen in het haar**
Ria Willemsen,
Psychodermatoloog - Universitair Ziekenhuis
Brussel
- 16.30 - 16.35 **Slotbeschouwing**
Tom Hillary,
Voorzitter SNNDV
- 16.35 - 17.30 **Afsluitende borrel**



Haarpracht: van beschaving naar haarbeschadiging

P.K. Dikrama

Wie zijn geschiedenis niet kent, is gedoemd haar te herhalen. Zolang er mensen zijn, is er haardracht. Haardracht is niet louter ter verfraaiing. Door de geschiedenis heen heeft het vele functies vervuld, ook symbolisch: van onderdrukking tot trots en rebellie. De geschiedenis van haardracht kent alle kanten van de medaille. Al zijn er op het gebied van haarstyling vele (technologische) ontwikkelingen voorbij gekomen, haarbeschadiging ten behoeve van haarpracht is aan de orde van de dag bij de moderne mens.

GESCHIEDENIS VAN HAARSTYLING

Zolang als er mensen zijn, verzorgen en verfraaien zij hun haar. Egyptenaren (3000-4000 BC) gebruikten al kammen, messen en haarspelden voor hun haardracht. De mensen die het zich konden veroorloven, schoren hun haar af en droegen pruiken om zo hun sociale status kenbaar te maken. Het blonderen van de haren werd vanaf deze tijd beschreven en ook later in de Griekse en Romeinse tijd was blond haar zeer gewild. De welgestelden lieten hun pruiken maken van blond Germaans haar.

Het waren de Romeinen die een voorloper van de krultang ontwikkelden: een Calamistrum, een holle stok gemaakt van brons. De kapsels werden steeds prestigieuzer en de pruiken steeds hoger. Het omgekeerde was het voorschrift in de rouwperiode: dan was het gebruikelijk om het haar niet te wassen en er vies en onverzorgd uit te zien.

Kale koning

Koning Lodewijk de veertiende was al kaal op zijn 32^{ste} en wilde dit verbergen. Kaalheid was in die tijd ook vaker een symptoom van syfilis. Hij liet een hoge gekrulde pruik maken. Dit werd nagedaan door de rest van de vorsten in Frankrijk en later ook in de rest van Europa. De pruiken van de vrouwen werden soms tot wel 90 cm hoog gebouwd, waardoor ze niet meer door deuren konden en het nodig bleek koetsen om te bouwen.

19^e-21^e eeuw

De voorloper van de droogkap, de *hot comb*, de voorloper van de tang en *straightener* een gladmakende haarlotion, werden alle in de 19^e eeuw uitgevonden. Na de Tweede Wereldoorlog namen de haarstylingsmethoden een vogelvlucht. Van permanent, tot tondeuses en haarkleuringen in alle kleuren van de regenboog. In de 21^e eeuw kwamen daar haarextensions bij. Waren het aanvankelijk veelal de mensen van kleur en vrouwelijke beroemdheden die veel verschillende haarstylingsmethoden toepasten, tegenwoordig sijpelt dit meer en meer door naar de hele bevolking tot aan jonge kinderen toe. [1]

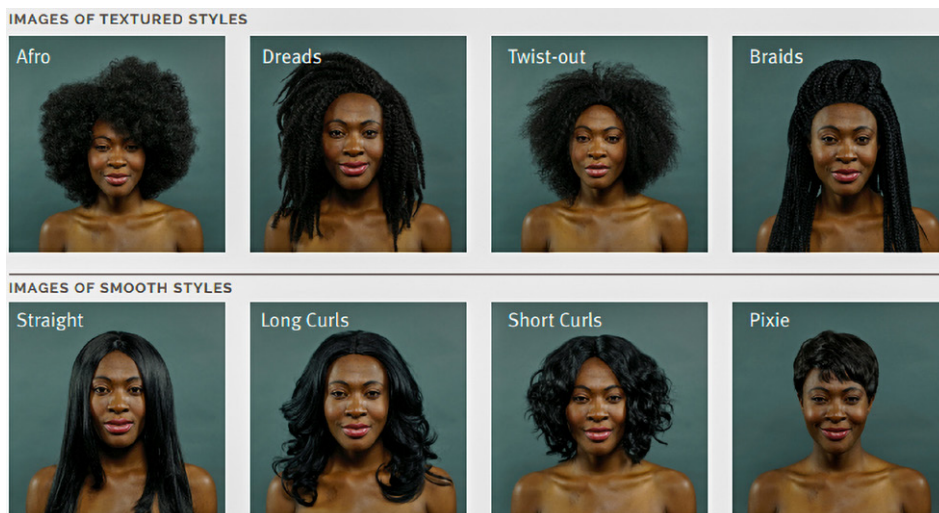


1920: Hot perm machine

GESCHIEDENIS VAN BLACK HAIR

In prekoloniaal Afrika zag men *black hairstyling* als onderdeel van de identiteit. De haardracht met o.a. vlechten en dreadlocks, waren onderdeel van iemands gemeenschap, sociale status en familieachtergrond. Slavenhandelaren schoren het haar af van de mensen die uit Afrika waren gekidnapt en verhandeld als slaaf, als onderdeel van het wissen van hun cultuur en identiteit. Wanneer het haar weer terug groeide, hadden zij geen beschikking meer over de kruidenbehandelingen, oliën en kammen uit hun geboorteland. Zij moesten het doen met wat er voorhanden was, zoals boter en schapenkammen. Het haar wat eens hun trots was, stopten ze vaak weg onder een hoofddoek. Vlechten werden ook gebruikt als vorm van communicatie om vluchtroutes uit te beelden. Ook vlochten men kleine stukjes goud en zaden in het haar, om te kunnen overleven na de vlucht.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam en Dikrama Clinics, Utrecht



Afbeeldingen van haar met een natuurlijke versus gestylde textuur (The Good Hair Study)

Eurocentrische schoonheidsidealen dicteerden in deze tijd, een donkere huid en kroeshaar werden als inferieur gezien en een lichte huid en stijl of golvend haar als superieur. De termen 'goed haar' en 'slecht haar' stamt uit deze tijd en werkt in de huidige tijd nog steeds door met o.a. als gevolg haarbeschadigende haarstylingsmethoden.

Hoofddoekenwet

Toen vrije, zwarte vrouwen weer een prachtige haardracht kregen - wat veel aandacht trok - introduceerde men in 1786 in Louisiana *The Tignon Law*. Een wet die zwarte vrouwen verplichtte om een hoofddoek te dragen. De vrouwen volgden de wet, maar rebelleerden door prachtige kleurrijke hoofddoeken te dragen als *empowering fashion statements*.

Afro

Gedurende de *Black Power Movement* tussen 1960 en 1970, groeide de natuurlijke afro uit tot een fysieke manifestatie van rebellie tegen de gevestigde discriminerende orde. Het haar herwon weer zijn symboolfunctie van kracht en trots. [2]

Good & bad hair

Nog altijd heerst er een stigma op *black hair* met een natuurlijke textuur, zoals een afro, hetgeen o.a. blijkt uit *The Good Hair Study*. De meerderheid van de deelnemers, ongeacht hun afkomst, hadden een impliciete bias tegen *natural black hair*. Vooral witte vrouwen hadden ook een expliciete bias tegen vrouwen met *natural black hair*, waarbij ze deze vrouwen als minder mooi, aantrekkelijk en minder professioneel beoordeelden.

Natuurlijk bestaat er niet zoiets als goed of slecht haar. Wel is er verschil in haar. Aziatisch haar is over het algemeen genomen het dikst, heeft de meest ronde vorm, is het sterkst en kan het langst worden. Kroes haar is het dunst, heeft een ovale vorm, groeit langzamer en is dus het meest kwetsbaar van alle haartypen. Door deze eigenschappen krijg je in Aziatisch haar, haast geen krul, valt het stijl naar beneden en kan het zeer veel hebben in tegenstelling tot kroeshaar dat juist omhoog groeit, weinig haarbeschadiging kan hebben en

het snelst een tractiealopecie geeft.

HAARBESCHADIGING

De haartextuur is tijdelijk te veranderen door herschikken van de waterstofbruggen van het haar. Dit kan bijvoorbeeld met de hitte van een föhn, stijl- of krultang. Besef dat men hierbij temperaturen tot 230 graden gebruikt. Permanente verandering van de haartextuur is mogelijk door herschikking van de zwavelbruggen van het haar. Het haar is chemisch stijl te maken met een *straightener* dan wel krullend met permanent, wat meestal zeer basische vloeistoffen zijn met een PH van rond de 10. Permanente haarverf bevatten vaak ammonium hydroxide om de haarschubben te openen en waterstofperoxide om de eigen haarkleur af te breken.

Daarnaast zijn er nog vele vormen van haardracht die tractie en/of mechanische druk geven, zoals *extensions*, vlechten en pruiken die alle ook weer tijdelijke of permanente haarschade kunnen geven.

Het zal niemand verbazen wat het meest gezond is: natuurlijk, los gedragen haar met behoud van de eigen textuur en kleur, zonder thermische, mechanische of chemische blootstellingen. De dermatoloog moet zich realiseren welke potentieel haarbeschadigende methoden er bestaan, welke een patiënt toepast of toegepast heeft en te adviseren hoe patiënten op de meest gezonde manier kunnen genieten van hun haarpracht.

LITERATUUR

1. www.dehaarsite.nl
2. Byrd A, Tharps L. *Revised and updated hair story untangling the roots of black hair in America* 2014.
3. Johnson AM, et al. *The 'Good Hair' Study: Explicit and implicit attitudes toward black women's hair. Perception institute* 2017.

CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



Haarpathologie: clinicopathologische correlatie

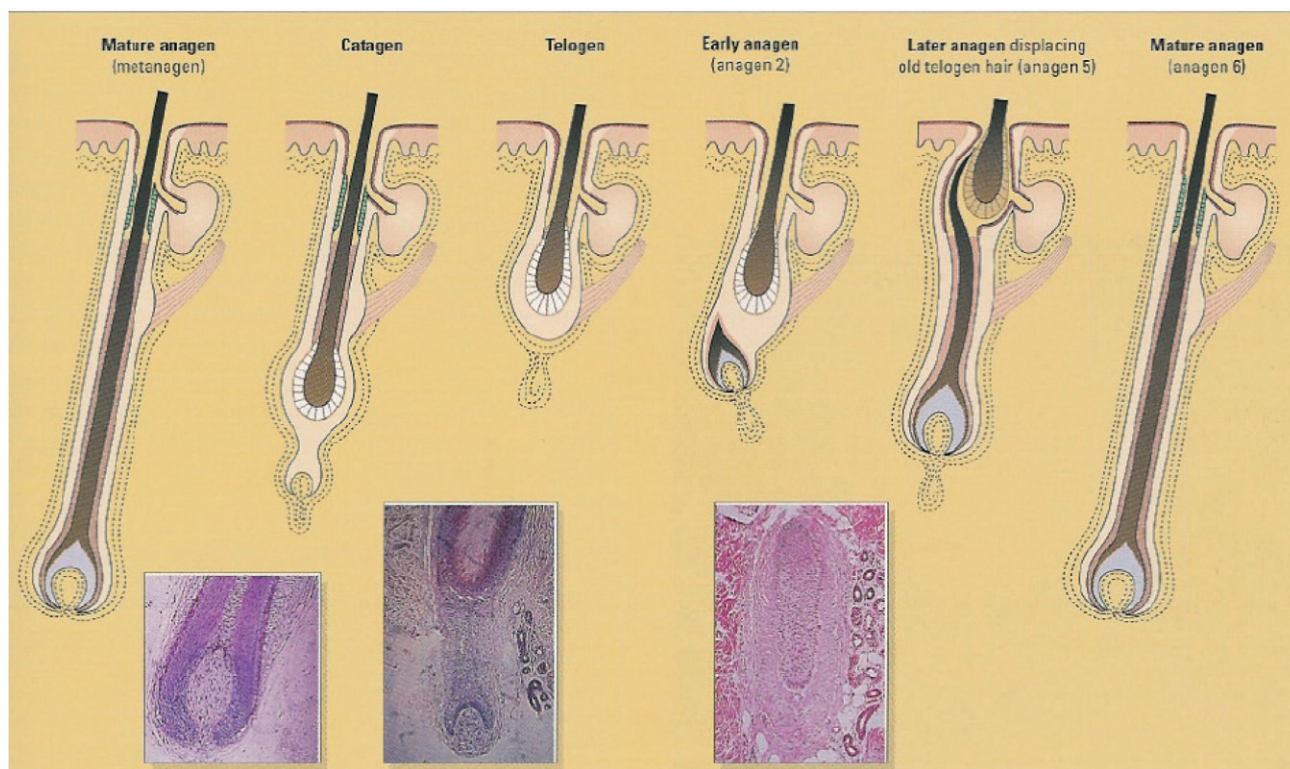
A. Degroote¹, M. Dutré²

Haren zijn complexe cyclische structuren. Na een periode van groei volgt een rustfase en valt het haar uit, waarna een nieuw gevormd haar zijn plaats inneemt. Kennis van de anatomie van de haarfollikel en de haarcyclus is van belang voor allen die zich toeleggen op haarproblematiek. [1]

Afhankelijk van de onderliggende oorzaak zal een verschillend reactiepatroon optreden. Oppervlakkige inflammatie met betrokkenheid van het permanente, isthmische segment van de haarfollikel zal leiden tot irreversibele cicatisatie. Pathologieën met impact op het diepe bulbaire segment dat instaat voor de haar-aanmaak, zullen dystrofie en/of shed-

ding, al dan niet met miniaturisatie, tot gevolg hebben, maar teruggroei van haren is hier mogelijk na wegname van de stressor.

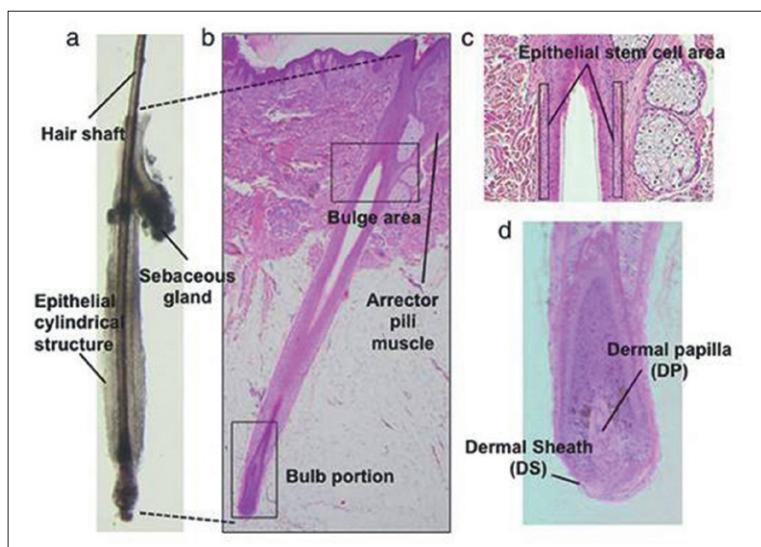
Een scalpbiopsie is een belangrijk onderdeel in de aanpak van een patiënt met haarproblemen. Om tot een accurate en zin-



Figuur 1. Schematische voorstelling van de haarcyclus. Een groeifase (anagene fase) van gemiddeld 3 à 6 jaar, wordt gevolgd door een involutiefase (catagene fase) van enkele weken waarbij de haarschacht stopt met groeien, de haarmatrix verdwijnt en er een epitheliale laag verschijnt rond de dermale papil. De dermale papil volgt de epitheliale kolom naar omhoog en komt tot rust thv de bulge zone. De fibrous root sheath valt in mekaar en vormt een streamer of stela. In de volgende telogene fase blijft de haarschacht nog een drietal maanden ter plaatse terwijl de haarclub geleidelijk verhoort. Op het einde van deze 3 maanden zal het haartje uitvallen. Rond de tijd dat het telogene haartje uitvalt, start een nieuwe anagene fase. De haargerm/kiem/matrix die ontstond vanuit de stamcellen t.h.v. de bulge zone wordt geactiveerd en vormt een nieuwe haarschacht. Het nieuwe groeiende haar reikt naar beneden vanaf de bulge zone en zal de volgende zestal jaar een nieuwe haarschacht vormen. [2]

¹ Labo Dermat, Gent

² Dermat dermatologie, Gent



Figuur 2. Normale haarfollikelstructuur op de menselijke hoofdhuid. a Een gemicrodissecteerde haarfollikel van de menselijke hoofdhuid (er wordt een anagene haarfollikel gepresenteerd). b Overeenkomstig histopathologisch beeld. De bulge-zone herbergt stamcellen. De proliferatie van haarmatrixcellen in de bulbوسulteert in verlenging van de haarschacht. c Bulge: Epitheliale stamcellen van de haarfollikel bevinden zich in de buitenste laag van de buitenste wortelschede. d Bulbus: De dermale papilla (DP) en de dermale schede (DS) zijn mesenchymale componenten die trichogene activiteit vertonen. [3]

volle diagnose te komen is het echter cruciaal dat aan een aantal voorwaarden wordt voldaan. [1]

WANNEER EEN SCALPBIOPSIE?

- bij twijfel over diagnose: door arts/door patiënt
- prognostisch: is teruggroei van haren mogelijk?

HOE?

Er wordt geadviseerd een punchbiopt van 4 mm te gebruiken. Horizontale snedes leveren een oppervlakte op van 13 mm² t.o.v. slechts 7 mm² voor een punch van 3 mm, en louter 3 mm² voor een punch van 2 mm. [1]

Bij bepaalde pathologieën (die zich oppervlakkig afspelen) adviseren we naast de oorspronkelijke punchbiopsie voor horizontale snedes, ook een extra fragment voor verticale snedes. Een interessante methode hiervoor die we toepassen in Labo Dermat, gaat als volgt: in de rand van de initiële punchplaats wordt een extra halve punch ('halve maantje') gepreleveerd. Hierdoor ontstaat slecht 1 huiddefect, dat mooi gesloten kan worden. In het labo wordt de volledige punch horizontaal aangesneden voor beoordeling van alle aanwezige haarfollikels, het halve maantje wordt gestrekt en verticaal aangesneden voor een beter overzicht en ter beoordeling van de dermo-epidermale junctie.



Figuur 3. Punchtechniek van 'halve maantje' toegepast in labo Dermat. Foto gemaakt via ex-vivo dermatoscopie in Labo Dermat.

Een wigbiopt wordt afgeraden omdat dergelijk biopt vaak niet diep genoeg reikt en niet steeds volgens het verloop van de haren is georiënteerd.

WAAR?

Selectie van de biopsieplaats is het moeilijkste en het belangrijkste onderdeel van het proces!

Bij diffuse, niet-inflammatoire alopecie (AGA, TE) is de optimale plaats pariëtaal, waar het haar het dunst is en het littekentje niet storend zal zijn. Bij inflammatoire alopecie dient men op zoek te gaan naar zones van activiteit. Dit gebeurt best onder trichoscopische begeleiding. Bij alopecia areata wijzen black dots en uitroeptekenharen op activiteit. Bij cicatriciele alopecie zijn zones van erytheem en perifolliculaire schilfering indicatief, bij voorkeur aan de binnenkant van de rand van de patch zodat ook folliculaire littekens gevisualiseerd kunnen worden. [1] Neem geen biopsie van een verlittekende zone zonder follikels. Vermijd ook zones met pustels, de patholoog ziet dan enkel collecties neutrofielen.

Bij combinatie van types alopecie of bij twijfel van de beste biopsieplaats zijn soms meerdere biopten nodig. Concomitante scaling scalp aandoeningen zoals seborroïsche dermatitis kunnen het bepalen van de optimale plaats van biopsiename bemoeilijken. In dit geval is het aangewezen de aangedane zone eerst te behandelen, en wanneer de scaling onder controle is kan dan overgegaan worden tot biopsiename.

VOOR HET STAAL NAAR HET LABO GAAT

Vermeld alle relevante informatie in het pathologisch aanvraagformulier. Ad minima de biopsieplaats en de klinische differentiaaldiagnose, optimaal ook fototype, leeftijd, duur van haarverlies, patroon (diffuus of patchy), locatie en trichoscopie details, belangrijke info (chemo, recente operatie, IBD...). Stuur foto's mee met aanduiding van de biopsieplaats.

IN HET LABO

Een alopeciebiopt vraagt om een gerichte aanpak in het

labo. Labo's gespecialiseerd in alopeciebiopsien verwerken de punch horizontaal, zodat alle aanwezige haarfollikels op alle niveaus beoordeeld kunnen worden. Klassieke verticale snedes worden afgeraden, omdat hier geen betrouwbare counts kunnen worden verricht, en omdat focale pathologie kan worden gemist. Uitzonderlijke gevallen waar verticale snedes een voordeel bieden, worden in ons labo opgevangen door de methode van het 'halve maantje' (zie eerder), waarbij het kleine, extra fragment verticaal wordt aangesneden. Ten slotte is voor het interpreteren van een scalpbiopsie een ervaren patholoog nodig met kennis over haarziekten. De woordkeuze van de patholoog geeft een idee over de graad van zekerheid van de diagnose (bijvoorbeeld: beeld diagnostisch voor... / verenigbaar met... / suggestief voor...).

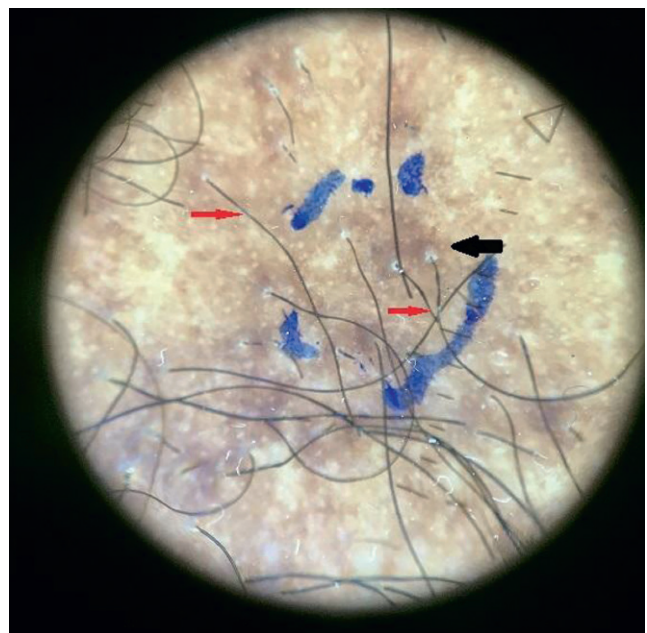
CONCLUSIE

Zoals Sperling zegt: 'Het biopsierapport is een teamprestatie van de clinicus en de patholoog, en wat extra tijd van de kant van de clinicus (in de vorm van anamnese, klinische foto's, zorgvuldige selectie van de biopsieplaats, enz.) zal resulteren in een nauwkeurigere en zinvolle diagnose door de patholoog.' [1] Over de biopsieplaats zegt hij: 'In werkelijkheid is de selectie van de beste biopsieplaats een goed onderbouwde gok, en als de gok ongelukkig is, kan een extra biopsie nodig zijn.' [1]

CASUS

Het gaat over een vrouw van 34 jaar met fototype 6, die werd verwezen met als reden therapieresistente alopecia areata. Zij merkte reeds haaruitval op sinds 2 jaar. Zij beschrijft een achteruitwijkende haarlijn zowel frontaal, temporaal als occipitaal. Zij kreeg reeds behandelingen met topisch corticoïd zonder effect. Zij vertelt dat ook haar wenkbrauwen geleidelijk verdwenen zijn en het okselhaar is afgenomen. Bij klinisch onderzoek zien we een achteruit geschreden haar-grens frontaal, temporaal en occipitaal. De resterende zone van de scalp toont ook verminderde haardichtheid met zones van minder haargroei.

Trichoscopisch zien we op de kale boord white dots en pigmentincontinentie. Pariëtaal zien we perifolliculaire hyperkeratose en gliding tubes.



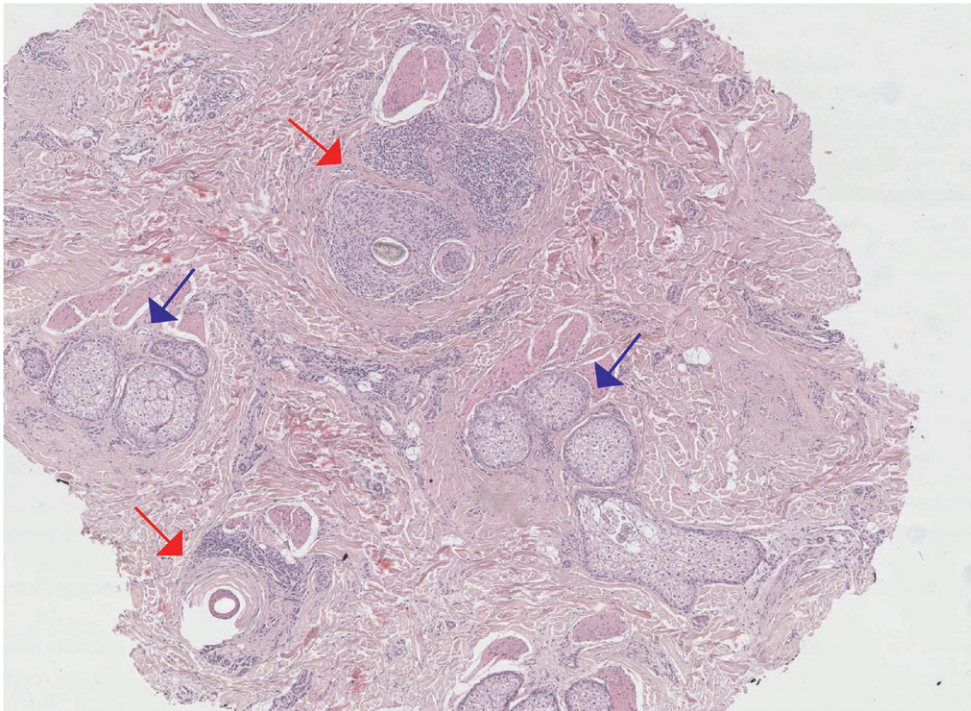
Figuur 5. Trichoscopisch beeld van de biopsieplaats parietaal rechts dewelke white dots toont, perifolliculaire hyperkeratose (zwarte pijl) rond de resterende haarschachten en gliding tubes (rode pijlen) [Fotografie: Marieke Dutré].

Er werd een biopsie afgenomen volgens het principe met het half maantje parietaal rechts. Dit werd versneden als volgt: punch volledig horizontaal opgesneden, halve maantje volledig verticaal aangesneden.

Histologisch betreft het een complex patroon, suggestief voor een combinatie van pathologieën, best zichtbaar op de horizontale snedes. Enerzijds vertonen enkele folliculosebaceuze units een cicatriciële lichen planopilaris patroon, anderzijds zijn ook units zichtbaar met folliculaire dropout en behoud van sebunklieren; suggestief voor een component tractie alopecie. Deze laatste component kan niet onderscheiden worden op de klassieke verticale snedes. Er zijn geen argumenten voor alopecia areata.



Figuur 4. Boven-aanzicht, profiel links en achter-aanzicht [Fotografie: Marieke Dutré].



Figuur 6. Horizontale snedes tonen op isthmisch niveau een combinatie van 2 patronen: enkele folliculaire units vertonen een LPP-patroon met lichenoid lymfocyttaire inflammatie, sebaceuze atrofie en perifolliculaire fibrose, andere units vertonen een beeld suggestief voor tractie, met volledige folliculaire dropout en bewaarde sebunklieren. LPP patroon met lichenoid lymfocyttaire inflammatie, sebaceuze atrofie en perifolliculaire fibrose (rode pijlen), ander units vertonen een beeld suggestief voor tractie met volledige folliculaire dropout, en bewaarde sebunklieren (blauwe pijlen)

De diagnose van frontaal fibroserende alopecie- lichen planopilaris overlap werd gesteld. De oorzaak van FFA is vooralsnog onzeker, er zijn verschillende hypothesen. Eén daarvan

is blootstellen van antigenen t.h.v. de haarfollikel en een auto-immunreactie tot gevolg, bijvoorbeeld ten gevolge van tractie. Deze casus kan deze hypothese ondersteunen.

KERNPUNTEN

- Als men onzeker is over de diagnose kan een biopsie zekerheid geven. Op deze biopsie kan immers alopecia areata uitgesloten worden en kan men met zekerheid een cicatriciele haarziekte vaststellen.
- Deze casus illustreert het belang van een gerichte aanpak van een alopeciebiopsie in het labo. Horizontale snedes zijn cruciaal in de beoordeling van niet-inflammatoire alopecies, focale pathologieën of bij een combinatie van patronen. Dit vraagt om een gerichte aanpak in het labo. Verticale snedes kunnen als aanvulling dienen om een beter overzicht te scheppen bij oppervlakkige inflammatoire pathologieën en bij epidermale betrokkenheid. De techniek van het halve maantje zorgt ervoor dat het litteken beperkt blijft.

SAMENVATTING

Een scalp biopsie is een belangrijk onderdeel in de aanpak van een patiënt met een haarprobleem. Om tot een accurate en zinvolle diagnose te komen is het echter cruciaal dat aan een aantal voorwaarden wordt voldaan. We beschrijven adviezen omtrent de methode van biopsienamen, de ideale biopsieplaats, de manier van verwerking in het labo en communicatie tussen clinicus en patholoog.

TREFWOORDEN

Scalpbiopsie - clinicopathologische correlatie - biopsieprocedure

KEYWORDS

Scalp biopsy - clinicopathological correlation - biopsy procedure

LITERATUUR

1. Sperling LC. The role of the scalp biopsy in the evaluation of alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Aug;89(2S):S16-S19. doi: 10.1016/j.jaad.2023.05.047. PMID: 37591560.
2. Sinclair R, Banfield C, Dawber RPR. *Handbook of diseases of the hair and scalp.* Wiley- Blackwell 1999.
3. Ohshima M. Use of human intra-tissue stem/progenitor cells and induced pluripotent stem cells for hair follicle regeneration. *Inflamm Regen.* 39, 4 (2019).

CORRESPONDENTIEADRES

Annemarie Degroote

E-mail: annemarie.degroote@dermpat.be

Marieke Dutré

E-mail: dermatologie@dermpat.be

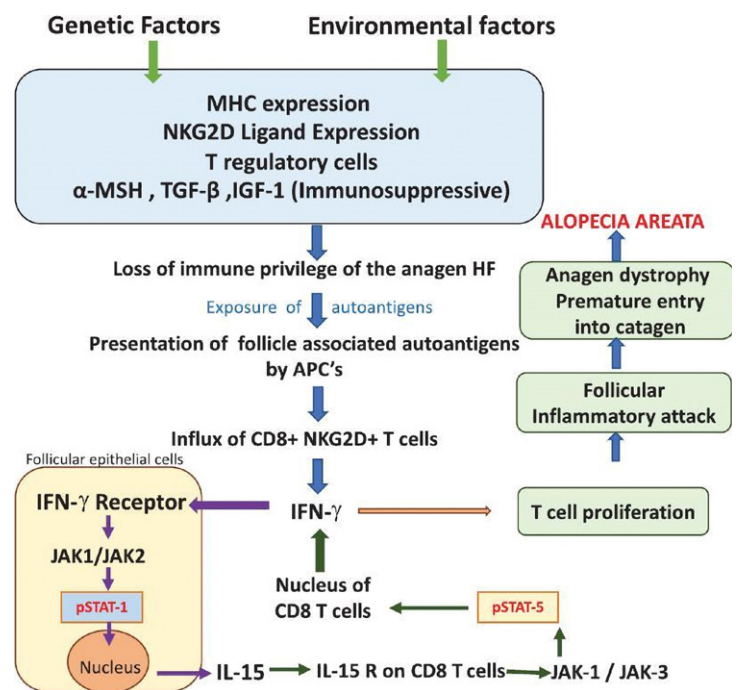


Alopecia areata: het huidige behandelarsenaal bij de volwassene patiënt

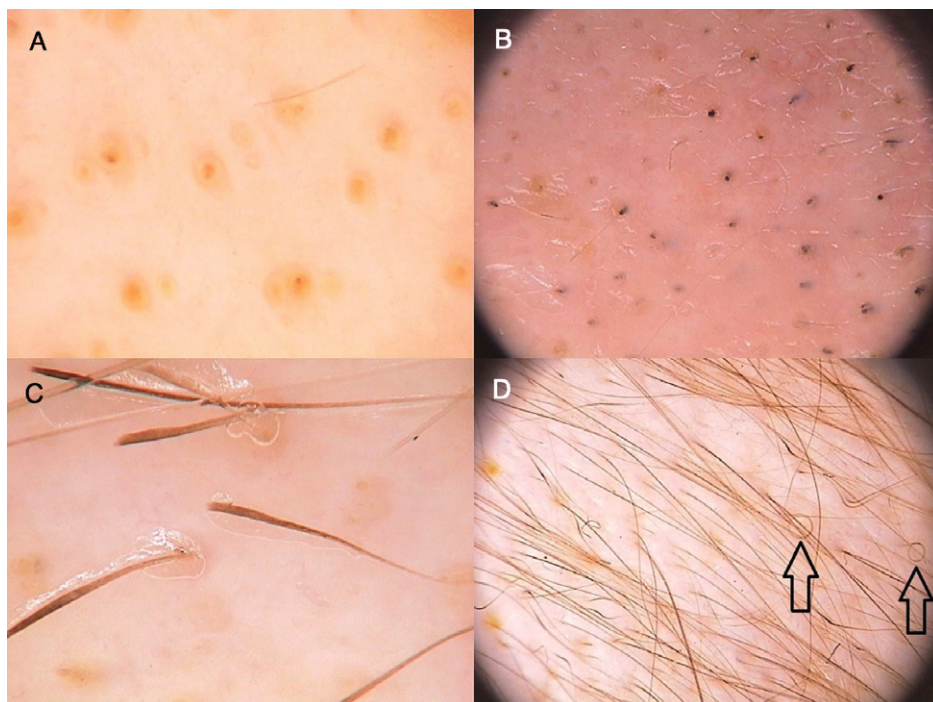
T.H. van Dongen

Alopecia areata is een niet-verlittekenende auto-immuun haarziekte. Een belangrijk fenomeen bij het ontstaan van alopecia areata is het verlies van het immuunprivilege van de haarfollikels met een immunologische aanval op het haar en haarverlies tot gevolg. Omdat de haarziekte een grote impact kan hebben op de kwaliteit van leven dient hier in de spreekkamer aandacht aan te worden besteed. Adviezen ten aanzien camouflage kunnen de kwaliteit van leven al verbeteren. Daarnaast kunnen verschillende behandelingen worden toegepast, variërend van lokale tot systemische immunosuppressiva, eventueel met aanvullende behandelingen zoals minoxidil en calcipotriol. Het therapeutische effect is echter altijd onvoorspelbaar en patiënten met uitgebreide ziekte kunnen met het huidige behandelarsenaal niet altijd voldoende geholpen worden. Met de registratie van twee JAK-remmers voor alopecia areata zou er een toekomstige therapeutische verschuiving kunnen gaan optreden. Een vergoeding laat echter op zich wachten.

De complexe etiologie van alopecia areata (AA) is tot op heden nog niet volledig opgehelderd maar het inzicht in de pathofysiologische puzzel is de afgelopen jaren met grote sprongen vooruitgegaan. Naast de genetische en epigenetische factoren spelen ook omgevings- en immunologische factoren een rol. Al deze factoren dragen uiteindelijk bij aan een collaps van het immuunprivilege van de haarfollikel in de anagene fase. [1] Het immuunprivilege is een fenomeen waarbij organen en weefsels worden beschermd tegen normale afweerreacties van het immuunsysteem. Een belangrijk aspect hierbij is de sterk verminderde intrafolliculaire antigeenpresentatie via MHC klasse I- en II-moleculen. Zodra er een collaps van het immuunprivilege in de haarfollikel ontstaat herkennen CD8⁺ T-lymfocyten de haarfollikel als lichaamsvreemd. Door een samenspel van IFN- γ uit deze T-lymfocyten, de intracellulaire JAK-STAT signaleringsroute en de productie van o.a. interleukine 15 door de follikelepitheelcellen ontstaat door een positieve feedback loop een grotere activatie en influx van T-lymfocyten rondom de haarbulbus (figuur 1 en 2). Dit inflammatoire proces heeft een onderbreking van de haargroeycyclus met verlies van het aangevallen haar tot gevolg. Klinisch kenmerkt AA zich door een vaak vrij typische niet-verlittekenende vorm van alopecia. Doordat de stamcellen van de haarfollikel bij deze immunologische aanval niet ten gronde gaan blijft er bij AA een kans op regeneratie van de haarfollikel. Spontane afname van inflammatie en daarmee teruggroei van het haar is dan ook een bekend fenomeen. Daarnaast kan door middel van medicamenteuze



Figuur 1. Schematische weergave van oorzaak en gevolg van het verlies van het immuunprivilege van de haarfollikel. Bansal A, Relhan V, Garg VK et al. A cross-sectional study of the histopathology and immunology of alopecia areata: Unearthing the role of the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2019 Sep-Oct;85(5):455-461.



Figuur 4. Trichoscopische clues bij alopecia areata. A) yellow dots. B) black dots. C) uitroeptekenharen. D) pigtailharen (pijlen). Waśkiel A, Rakowska A, Sikora M et al. Trichoscopy of alopecia areata: An update. *J Dermatol.* 2018 Jun;45(6):692-700

(verlies van ostia) bevestigen de diagnose. Black dots en uitroeptekenharen net als een positieve trektest aan de rand van een kaal gebied duiden op actieve progressie van het haarverlies. Bij inspectie van de nagels kunnen verschillende nagelafwijkingen worden gezien (tabel 2). Histologisch onderzoek kent in principe geen plek in de diagnostiek van AA, met uitzondering van reeds zeer lang bestaand haarverlies volgens een specifiek patroon waarbij trichoscopische clues soms afwezig kunnen zijn. Alleen indien er anamnestic aanwijzingen zijn voor schildklierlijden dient laagdrempelig serologisch onderzoek verricht te worden.

BEHANDELING

Omdat bij een beperkte mate van haarverlies (een tot enkele nummulaire, kale arealen) de kans op spontaan herstel 50%-80% bedraagt is het zinvol om in deze gevallen ook de optie van 'afwachten' met de patiënt te bespreken. [2] Verder is het van belang dat de patiënt begrijpt dat de therapeutische respons van geen enkele behandeling goed voorspeld kan worden en dat eventuele teruggroei van haar zowel tijdens als na de behandeling ook weer (deels) verloren kan gaan. Daarnaast kan, in het geval van slechts een partiële teruggroei van het haar door een behandeling, het cosmetische resultaat voor de patiënt nog altijd onvoldoende zijn. Indien dit bijvoorbeeld bij een patiënt met alopecia totalis of universalis gebeurt kan dit echter wel tot gevolg hebben dat een haarprothese niet meer prettig zit of dat de patiënt zich weer moet gaan scheren. Dit kan de ziektelast in zo'n geval ongunstig beïnvloeden. Als bij deze patiënten ook de gezichtsbehaarung (en daarmee een deel van de mimiek) verloren is gegaan, kan het terugkrijgen van alleen de wenkbrauwbehaarung met lokale behandeling soms voldoende zijn om aan de behandelwens te voldoen. Hiermee wordt de patiënt een systemische immunosuppressieve behandeling bespaard. Bij het opstellen van een individueel

behandelplan is adequate counseling van de patiënt dan ook essentieel.

Niet-medicamenteuze behandeling

Rond de 80% van de volwassen patiënten gaat in enige mate psychosociaal gebukt onder de haarziekte waarbij 66% tekenen van depressie of angst rapporteren. [3] Hierdoor is het bespreekbaar maken van psychologische ondersteuning en eventuele doorverwijzing naar een POH-GGZ/psycholoog van belang. Daarnaast kunnen adviezen ten aanzien van camouflage van de haarziekte door middel van bijvoorbeeld scalp poeder, topicale haarvezels of een haarprothese ook een positieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. [4] De alopecia vereniging kan de zorgverlener ondersteunen bij adviezen hierover (www.alopecia-vereniging.nl).

Medicamenteuze behandeling

Het gebrek aan goede gerandomiseerde studies naar de verschillende topicale, intralesionale en off-label klassieke systemische immunosuppressieve behandelingen beperkt de mogelijkheid om op basis van wetenschappelijk bewijs de patiënt geprotocolleerd te sturen in een keuze voor behandeling. In de praktijk zal het om die reden voor de behandelaar neerkomen op een afweging waarbij leeftijd, comorbiditeiten en medicatie van de patiënt een belangrijke rol spelen. Voor de patiënt zullen de kans op verschillende bijwerkingen, de frequentie/manier van toediening van het medicijn en logistieke aspecten zoals serologische- en ziekenhuiscontroles de boventoon voeren in de keuze voor een behandeling.

Lokale therapie

Bij beperkte ziekte kan topicale behandeling voldoende zijn. [5] Vanuit het oogpunt van verschillende werkingsmechanismen kan het zinvol zijn verschillenden topicale behandelingen



Figuur 5. Intralesionale behandeling met triamcinolonacetonide (TCA). A-B: Occipitaal links voor en na behandeling met TCA 3,3mg/ml (A10 1:2 verdund met NaCl) intralesionaal (1 behandeling). C-D: Wenkbrauwen voor en na behandeling met TCA 3,3mg/ml (A10 1:2 verdund met NaCl) intralesionaal (2 behandelingen).

zoals een klasse 3 corticosteroïd met calcipotriol en minoxidil lotion te combineren. Deze behandelingen worden om die reden idealiter ook gecontinueerd of toegevoegd in geval van behandeling met systemische middelen.

Topicale immunotherapie met diphencyprone (DPCP) kan zowel bij milde als uitgebreide AA ingezet worden. [5] Twee gepostuleerde werkingsmechanismen van de contactallergische reactie die hiermee opgewekt wordt zijn: 1) afleiding van de T-lymfocyten weg van de haarbulbus; 2) downregulatie van de immuunrespons door het lichaam in een poging de contactallergische reactie te verminderen. [6] Eventuele topische behandeling met corticosteroïden dient tijdens behandeling met DPCP gestaakt te worden omdat dit het werkingsmechanisme van DPCP tegengaat.

Triamcinolonacetonide (TCA) intralesionaal is voor beperkte ziekte van de scalp of bij verlies van wenkbrauw of baardbehaaring een effectieve en voor de patiënt relatief eenvoudige behandeling. Hierbij is een dosering van 3,3mg/ml (TCA A10 1:2 verdund) vaak afdoende (figuur 5). [7] Voor behandeling van het gelaat wordt het afgeraden om een hogere dosering te gebruiken met het oog op mogelijke huidatrofie. Voor de scalp kan de dosering eventueel worden opgehoogd naar 5-10mg/ml (TCA A10 1:1 verdund of onverdund). Verdunning gebeurt idealiter met NaCl in plaats van lidocaïne omdat lidocaïne zuur is, hetgeen de behandeling pijnlijker kan maken. Het juiste niveau van injecteren is hoog in de subcutis aangezien de bulbus van de haarfollikel met het ontstekingsinfiltraat zich hier bevindt. De behandeling moet elke 4-6 weken worden herhaald.

Systemische therapie

Conventionele immunosuppressiva zoals ciclosporine, TCA intramusculair, prednison orale pulse therapie of methotrexaat kunnen bij uitgebreidere ziekte off-label worden

Tabel 3

Doseringen systemische immunosuppressiva	
Ciclosporine	3-5mg/kg/dag
Triamcinolonacetonide intramusculair	0,5 - 1,0 mg/kg elke 4-6 weken
Methotrexaat	15 - 20mg/week
Prednison orale pulse therapie	0,5 - 1mg/kg 1dd voor 3 opeenvolgende dagen elke 4 weken gedurende 3 maanden
Baricitinib	4mg 1dd
Ritlecitinib	50mg 1dd

toegepast (tabel 3). [8,9,10] De JAK-remmers baricitinib (JAK 1/2 remmer) en ritlecitinib (JAK 3/TEC remmer) zijn de enige geregistreerde middelen voor volwassenen met ernstige AA (SALT-score ≥ 50) en zouden een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal voor deze specifieke patiëntengroep kunnen betekenen. Ook voor de patiëntengroep met een slechte prognose (bijv. alopecia totalis/universalis of lange ziekteduur) lijkt hiermee een veelbelovende behandeling binnen handbereik. [11,12] Echter, ondanks dat het nut van deze middelen voor de behandeling van AA inmiddels in verschillende randomized controlled trials wordt onderschreven, worden de JAK-remmers tot op heden nog niet vergoed voor deze indicatie. Een vergoeding zou een toekomstige doorstroom naar andere middelen, zoals theoretisch bijvoorbeeld interleukine 15 (receptor) remmers, kunnen betekenen. [13,14]

TREFWOORDEN

Alopecia areata – volwassenen – ziektelast – behandeling – janus kinase

LITERATUUR

1. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, et al. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020 Aug;29(8):703-725.
2. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician*. 2015 Sep;61(9):751-5.
3. Vélez-Muñiz RDC, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F et al. Psychological profile and quality of life of patients with alopecia areata. *Skin Appendage Disord*. 2019 Aug;5(5):293-298.
4. Donovan JC, Shapiro RL, Shapiro P, et al. A review of scalp camouflaging agents and prostheses for individuals with hair loss. *Dermatol Online J*. 2012 Aug 15;18(8):1.
5. Gupta AK, Carviel JL, Foley KA, et al. Monotherapy for alopecia areata: A systematic review and network meta-analysis. *Skin Appendage Disord*. 2019 Nov;5(6):331-337.
6. Bullock KG, Cardia JP, Pavco PA, et al. Diphencyprone treatment of alopecia areata: Postulated mechanism of action and prospects for therapeutic synergy with RNA interference. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2015 Nov;17(2):16-8.
7. Ustuner P, Balevi A, Özdemir M. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. *J Dermatolog Treat*. 2017 Dec;28(8):753-761.
8. Lai VWY, Chen G, Gin D, et al. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Sep;81(3):694-701.
9. Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, et al. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology*. 2006;212(4):361-5.
10. Asilian A, Fatemi F, Ganjei Z, et al. Oral pulse betamethasone, methotrexate, and combination therapy to treat severe alopecia areata: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Iran J Pharm Res*. 2021 Winter;20(1):267-273.
11. King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1687-1699.
12. King B, Zhang X, Harcha WG, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*. 2023 May 6;401(10387):1518-1529.
13. Ebrahim AA, Salem RM, El Fallah AA, et al. Serum interleukin-15 is a marker of alopecia areata severity. *Int J Trichology*. 2019 Jan-Feb;11(1):26-30.
14. Ciccocioppo R, Caprnda M, Kruzliak P. Blocking interleukin 15: a light at the end of the tunnel? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;4(12):896-898.

CORRESPONDENTIEADRES

Tristan van Dongen

E-mail: tvandongen@spaanegasthuis.nl



Telogeen effluvium, frequent maar niet altijd evident?

A-S. De Vos, L. Temmerman

Haaraandoeningen worden vaak ingedeeld in een groep haarziekten met geassocieerde verlittekening, de zogenaamde cicatriciële alopecie, en haarproblemen zonder cicatrisatie, de niet-cicatriciële alopecie. Wanneer we deze laatste groep analyseren, is er veel literatuur te vinden over aandoeningen als alopecia areata en androgenetische alopecie (AGA). Buiten deze 'populaire' onderwerpen valt er minder te lezen over het telogeen effluvium (TE).

Het TE is nochtans de meest frequente oorzaak van diffuse, niet-cicatriciële haaruitval. [1] Het wordt vaker gerapporteerd door vrouwen. [1-3] We gaan in dit artikel dieper ingaan op de *triggers*, de diagnostiek en de behandeling.

Een acuut TE (ATE) is een uitgesproken diffuse haaruitval van minder dan 6 maanden. [4] Een chronisch TE (CTE) is meer dan 6 maanden bestaand. [1] Doorgaans bedraagt de haaruitval minder als 50% van de behaarde hoofdhuid. Een TE vindt meestal plaats 3 tot 4 maanden na blootstelling aan een specifieke *trigger*. Het kan ontstaan na een bevalling, koortsepisode of operatie. [1-3] Ook diëten, gewichtsverlies, UV-blootstelling, medische aandoeningen (zoals lupus, hypo- of hyperthyroidie, lever- of nierfalen), inflammatoire aandoeningen van de scalp en infecties kunnen een TE veroorzaken. [1,5] Er zijn de laatste jaren verschillende publicaties verschenen van een ATE ten gevolge van COVID-19. [6] Ook emotionele stress is een belangrijke *trigger*. [1,5] Het nakijken van de medicatie van de patiënt is van belang. Elk geneesmiddel dat een invloed heeft op de anagene of telogene fase kan een TE induceren bij starten of stoppen van het geneesmiddel. [7] Typisch wordt een TE ten gevolge van een nieuw geneesmiddel gezien na 3 maand. [4,7] Dit is afhankelijk van het type en de dosis van het geneesmiddel alsook de gevoeligheid van de patiënt. [3] Enkele gekende behandelingen die een TE induceren zijn monoclonale antilichamen, retinoiden, betablokkers, ACE-inhibitoren, anticonvulsiva, antidepressiva, anticoagulantia, endocrinologische behandelingen (antidiabetica, antithyroid en hypolipemiërende medicatie) en hormonale therapie (orale anticonceptie, androgenen). [1,4,5,7] Anti-oestrogeen behandelingen die gegeven worden aan borstkankerpatiënten induceren een TE dat sterk lijkt op een AGA. Bij sommige middelen zou een dosisreductie reeds voldoende zijn. Voorbeelden hiervan zijn acitretine, isotretinoïne, valproaat, lithium, carbamazepine, heparine, heparinoiden, coumarinderivaten, nitrofurantoïne, isoniazide, thiacetazone, ethionamide, tricyclische antidepressiva, maprotiline, trazodone, nieuwe generatie antidepressiva, haloperidol, olanzapine, risperidone, clona-

zepam, buspirone en hoge dosissen fluconazol, itraconazole en anidulafungine. Ook de combinatie van ritonavir met hetzij lopinavir of indinavir zou gebaat zijn bij dosisreductie. [7]

Een CTE wordt meer gezien bij vrouwen van middelbare leeftijd. [1,3,4] Het kent vaak een fluctuerend verloop. [1,4,5] Het kan primair of secundair voorkomen. [1,5] Bij een primaire CTE is er geen oorzaak, een secundaire CTE kan ontstaan ten gevolge van een ATE. [1]

Een grondige anamnese om de *trigger* te achterhalen, is aangewezen. [1,3] Bij één derde van de patiënten kan men de oorzaak niet vinden. [4] Sommige patiënten met CTE geven aan trichodynie te ervaren. [3,4]

Bij klinisch onderzoek merkt men meestal een diffuus positieve pluktest. De haardensiteit is veelal bewaard, doch soms wat minder ter hoogte van de frontotemporale haarlijn met aldaar korte haren. [1] Een haarpluktest zou weinig sensitief zijn, sommige bronnen raden eerder een gemodificeerde haarwastest aan waarbij de haren na 5 dagen gewassen worden en de haren tijdens de wasbeurt opgevangen en nadien geanalyseerd worden. [1,4] Patiënten met TE moeten gescreend worden op tekorten aan ijzer (aan de hand van ferritine) en zink. Verder is een bloedonderzoek met perifeer bloedbeeld, schildkliertesten en antinucleaire factor (ANF) aangewezen. [1] Sommige auteurs zijn eerder sceptisch tegenover bloedonderzoeken omdat er slechts beperkte evidentie voor is. [8]

Ook de trichoscopie is niet geheel specifiek bij TE, maar men ziet vaak een combinatie van rechtopstaande teruggroeiende haren, een peripilaire verkleuring, lege haarfollikels en een aanzienlijk aantal follikelopeningen met slechts één haar-schacht. [3,5] De trichoscopie is gelijkaardig ter hoogte van de frontale regio en occipitaal, wat anders is dan wat men bij AGA ziet. [5] Er zijn wel heel wat patiënten die zowel een TE als een AGA hebben. [2,4,5] Bij een AGA verwacht men ook de aanwezigheid van anisotrichie en vellusharen. [2,3,5] Wanneer de haren zeer dun zijn boven de oren, is dit een beeld passend bij TE, deze zone is namelijk bewaard bij AGA. [2] Gezien AGA

Dermatologen AZ Maria Middelaes, Gent

Tabel. Overzicht van de trichoscopische kenmerken van telogeen effluvium en androgenetische alopecie. [5]

Trichoscopie	Telogeen effluvium	Androgenetische alopecie
Anisotrichie	Afwezig	Aanwezig
Vellusharen	Afwezig	Aanwezig
Voornamelijk afwijkingen ter hoogte van de frontale regio	Afwezig	Frequent aanwezig
Rechtopstaande teruggroeiende haren	Frequent aanwezig	Zelden aanwezig
Fijne terminale haren	Aanwezig	Aanwezig
peripilaire verkleuring (<i>peripilar sign</i>)	Aanwezig	Frequent aanwezig
Lege haarfollikels (inclusief <i>yellow dots</i>)	Aanwezig	Aanwezig
Folliculaire units met slechts één haarschacht frontaal	Aanwezig	Frequent aanwezig

en TE een belangrijke differentiaaldiagnose zijn, wordt een samenvattend overzicht gegeven van de trichoscopische kenmerken (zie tabel).

Het uitvoeren van een trichogram bij een TE is nuttig wanneer er op basis van bovenstaande onderzoeken toch nog steeds twijfel is omtrent de diagnose. Het trichogram toont bij een TE (zowel occipitaal als ter hoogte van de vertex) haren met een normale morfologie en een toename van het aantal telogene haren van >25%. [1,3,4]

Een biopsie is normaliter niet nodig ter diagnostiek. [1] Het is aangewezen als het haarverlies langer dan 6 maanden duurt. [4] Men ziet een toename van het aantal telogene haren van >15%. Wanneer dit oploopt tot > 25%, is men vrij zeker van de diagnose TE. [1]

De behandeling van TE is in de eerste plaats geruststellen van de patiënt betreffende het goedaardig karakter. Gezien dit vaak een grote psychologische impact heeft, is het belangrijk om voldoende aandacht en tijd te hebben. [2] Het aanpakken van de onderliggende oorzaak is cruciaal. [3] Het haarverlies duurt zo'n 3 à 6 maand, waarbij er teruggroei kan opgemerkt worden 3 tot 6 maanden na verwijderen van de *trigger*. Echter duurt cosmetisch significante hergroei soms 12 tot 18 maanden. [1] Een ATE ten gevolge van medicatie stopt typisch 3 à 6 maanden na stop van het geneesmiddel. Een CTE door medicatie kan behandeld worden met minoxidil. [7] Men kan in elk geval een kuur minoxidil adviseren om het herstel te bespoedigen gezien dit de anagene fase zal verlengen. [1,3]

Patiënten zijn vaak geneigd om voedingssupplementen in te nemen bij een haarprobleem, maar moeten we hier als arts in meegaan? Sterker nog, moeten we dit adviseren?

Vooreerst is het belangrijk om te weten dat vitamines en voedingssupplementen aan minder strenge regels onderhevig zijn om op de markt te komen dan medicatie. Hoewel er voor sommige supplementen voor haarverlies wel enige evidentie is aangetoond, zijn de studies vaak van mindere kwaliteit.

Er is onderzoek dat aantoont dat patiënten met haarproblemen, zoals een TE, vaker een vitamine D tekort hebben. Echter heeft een vitamine D supplement alleen geen haargroei tot gevolg. Vitamine E onder de vorm van tocotrienol zou volgens de studie van Beoy et al. een positief kunnen hebben op het aantal haren bij patiënten met verschillende

haaraandoeningen, verder onderzoek is echter noodzakelijk om de risico's en voordelen van vitamine E aan te tonen. [9,10] Een zinkdeficiëntie kan aanleiding geven tot TE, fijne en broze haren. [10] Patiënten met een ernstig zinktekort hebben haarverlies en merken haargroei bij inname van zink. Er is eveneens beperkte evidentie dat zink aanleiding geeft tot dikkere haren bij vrouwen met haarverlies. [9] Vitamine B12 werd in een prospectieve studie toegediend aan patiënten met een TE en trichodynie én een normaal vitamine B12 bij opstart. Na 4 maand hebben alle patiënten duidelijk minder of zelfs geen haarverlies meer en 90% ervaart ook minder of geen dysesthesie meer. Dit dient met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden gezien het zelflimiterend karakter van TE en de afwezigheid van een controlegroep in deze studie. [10] IJzersupplementen zijn nuttig bij patiënten met een risico op ijzertekort. Vaak zijn dit premenopausale vrouwen, vegetariërs en veganisten. Een ijzertekort kan geëvalueerd worden aan de hand van het ferritine. [6] Er is al jaren een debat aan de gang over de associatie tussen een laag ferritine en haarverlies. Sommige auteurs adviseren echter om een ferritine van >40 ng/dL en zelfs van >70 ng/dL te bekomen om haarverlies tegen te gaan. [1] Er is een beperkte evidentie om bij alle patiënten met haarverlies ijzersupplementen te geven. [6] Supplementen met o.a. keratine en L-cystine werden aan 30 patiënten met TE toegediend en na 6 maanden was er een toename van het aantal anagene haren. Deze resultaten dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. [10] Voor biotine, vitamine A, niacine en selenium is er geen evidentie om dit als oraal supplement te gebruiken bij haarverlies. [9] Aanvullend zijn er ook verschillende preparaten op basis van marine proteïnes onderzocht, voornamelijk bij patiënten met AGA, maar ook bij patiënten met niet gespecificeerd haarverlies. Deze studies tonen een positief effect aan op haarverlies, maar zijn opnieuw met voorzichtigheid te interpreteren. Er zijn nog verschillende andere voedingssupplementen getest die eventueel een positief effect zouden hebben o.a. bij patiënten met TE, maar de kwaliteit van deze studies is zeer beperkt. [10] Een gevarieerd dieet is uitermate belangrijk bij haarverlies. Wanneer er tekorten zijn, adviseert men deze te supplementeren. Louter haarvitamines innemen bij haarverlies zonder onderliggende deficiënties, lijkt niet aangewezen. [1]

SAMENVATTING

Het telogeen effluvium (TE) is een diffuse, niet-cicatriciele vorm van haarverlies. In de meeste gevallen kan men een onderliggende trigger weerhouden die zich 3 tot 4 maanden voordien heeft gepresenteerd. Naast gekende uitlokkers zoals een bevalling, stress en ziekte, kan medicatie ook een rol spelen. Elk geneesmiddel dat een invloed heeft op de anagene of telogene fase van de haargroei kan aanleiding geven tot een TE bij de opstart of stop. Vaak is de behandeling het verdacht geneesmiddel te stoppen. Bij sommige geneesmiddelen is het aangewezen om een dosisreductie uit te proberen. In de behandeling is geruuststelling en uitleg cruciaal. Ook minoxidil kan

aangewend worden. Patiënten zijn soms geneigd om in eerste instantie naar voedingssupplementen te grijpen. Er zijn supplementen die een beperkte evidentie hebben aangetoond bij TE of andere vormen van haarverlies. Echter dient men dit met voorzichtigheid te interpreteren gezien de kwaliteit van deze studies vaak beperkt is.

TREFWOORDEN

Telogene effluvium – voedingssupplement - medicatie

KEYWORDS

Telogen effluvium - nutritional supplement – medication

LITERATUUR

1. Malkud S. Telogen effluvium: a review. *J Clin Diagn Res.* 2015 Sep;9(9):WE01-3.
2. Rebora A. Telogen effluvium: a comprehensive review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019 Aug 21;12:583-590.
3. Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM, Starace M. Common causes of hair loss – clinical manifestations, trichoscopy and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Mar;35(3):629-640.
4. Asghar F, et al. Telogen effluvium: A review of the literature. *Cureus.* 2020 May 27;12(5).
5. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A. *Atlas of Trichoscopy.* Springer 2012.
6. Nabeel H, et al. A systematic review of acute telogen effluvium, a harrowing post COVID-19 manifestation. *J Med Virol.* 2022 Apr;94(4):1391-1401.
7. Alhanshali L, et al. Medication-induced hair loss: An update. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Aug;89(2S):S20-S28.
8. Kakpovbia E, et al. Laboratory testing in telogen effluvium. *J Drugs Dermatol.* 2021 Jan 1;20(1):110-111.
9. Adelman M, Bedford L, Potts G. Clinical efficacy of popular oral hair growth supplement ingredients. *Int J Dermatol.* 2021 Oct;60(10):1199-1210.
10. Drake L, Reyes-Hadsall S, Martinez J, Heinrich C, Huang K, Mostaghimi A. Evaluation of the safety and effectiveness of nutritional supplements for treating hair loss: A systematic review. *JAMA Dermatol.* 2023 Jan 1;159(1):79-86.

CORRESPONDENTIEADRES

Ann-Sophie De Vos

E-mail: ann-sophie.devos@azmmsj.be



Androgenetic alopecia: therapeutic options

J. Jimenez-Cauhe, D. Saceda-Corralo, A. Hermosa-Gelbard, M. Dominguez-Santas, D. Buendia-Castaño, S. Vaño-Galvan

Androgenetic alopecia is the most frequent type of alopecia and a very common condition in dermatology daily practice. However, a limited number of therapies are approved for this indication, which make the use of off-label treatments a necessary practice for dermatologists. In this article, we review the main treatments for androgenetic alopecia and propose an algorithm for its management.

Androgenetic alopecia (AGA) is the most frequent type of alopecia, affecting 80% of men and 40% of women at some point of their life. AGA in men is also termed 'male pattern hair loss' (MPHL) and it usually starts between 16 and 30 years of age. Female pattern hair loss (FPHL) has two peaks of incidence at 20-30 (premenopausal FPHL) and 50-55 years of age (postmenopausal FPHL). Genetics and hormones are the main etiopathogenic factors of AGA. Androgens (testosterone transformed by the enzyme 5- α -reductase into dihydrotestosterone) exert a miniaturizing effect on hair follicles in genetically predisposed men. In addition to the hormonal mechanism, recent studies highlight other possible factors, such as microinflammation, and alteration of the prostaglandin or Wnt/ β -catenin pathways. [1]

Management of AGA should include continuous medical treatment, complemented with a hair transplant in selected cases. Currently, the only approved treatments in most countries are topical minoxidil (for both FPHL and MPHL) and oral finasteride 1 mg (for MPHL). Other antiandrogens have been recently approved for MPHL in some countries, such as topical finasteride (Portugal, Spain) and oral dutasteride (Japan, South Korea). Given this paucity of treatments, the use of off-label therapies is a common practice among dermatologists (Table 1). In this article we will review the therapeutic options for AGA.

MINOXIDIL

Minoxidil is an arteriolar vasodilator approved by FDA in 1979 as an antihypertensive drug. It mainly acts by opening potassium channels in vascular smooth muscle, although other mechanisms have been proposed, such as anti-inflammatory properties, stimulation of Wnt/ β -catenin pathway, and even anti-androgen effect. Through these still unknown mechanisms of action, minoxidil promotes hair regrowth by increasing hair diameter and prolonging the anagen phase. [2] Topical minoxidil is approved for both male and female AGA,

Table 1. Currently approved and off-label therapies for treatment of androgenetic alopecia.

Approved therapies	Off-label therapies
Topical minoxidil 2 – 5%	Oral minoxidil 0.5 – 5mg
Oral finasteride 1mg (MPHL)	Oral finasteride 5mg (FPHL)
Topical finasteride 0.22% (approved for MPHL in Spain, Portugal and Italy)	Oral spironolactone 100mg (approved for hyperandrogenism, not alopecia)
Oral dutasteride 0.5mg (approved for MPHL in Japan and South Korea)	Oral contraceptives (approved for hyperandrogenism, not alopecia)
	Oral bicalutamide 10 – 50mg
	Mesotherapy with PRP or dutasteride

and can be used in foam or solution, at 2% or 5%. Although it is an effective option for AGA, it has a poor compliance due to the low tolerability and cosmetic properties.

Since first reports in 2015, low-dose oral minoxidil (LDOM) has been increasingly used for AGA. This off-label treatment is now one of the most important therapies for hair loss, with numerous studies supporting its effectiveness and favorable safety profile.[3] It is especially useful in women (for FPHL and telogen effluvium), with doses ranging from 0.25 – 2.5mg (0.5mg and 1mg are the most common ones). In MPHL it improves hair density but does not stop androgen miniaturization, so it needs to be combined with anti-androgens. Doses range from 2.5 – 5 mg. [2,3]

Hypertrichosis is the most frequent adverse effect (AE) and the main limiting factor for increasing the dose of LDOM. It usually appears in the first 3 months of treatment, more frequently on the temples, sideburns, upper lip and arms. [4] In men it is usually not relevant; in women it can be managed by different hair removal methods before treatment adjustment. In cases of significant hypertrichosis it is necessary to reduce

Dermatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, IRYCIS; Trichology Unit, Grupo Pedro Jaen, Madrid, Spain.

the dose. Systemic AE occur in about 5% of patients and are usually mild. Most of them are resolved by adjusting LDOM dose, and <2% of patients require treatment discontinuation. These AE have been observed to occur at a specific chronological pattern: tachycardia and lightheadedness usually appear within the first week of treatment; headache is rare and may occur after 15-30 days; fluid retention (pedal edema, rarely periorbital edema) generally appears after 2 months. [2] Severe cardiovascular AE were described with standard doses used for hypertension (20-80 mg), but they are extremely rare with low doses used for alopecia. In fact, most reports of serious AE with LDOM are usually linked to compounding errors (marketed oral minoxidil is not available in several countries). [5] In addition, recent studies described the safety of LDOM in special situations, such as pediatric population and patients with hypertension or arrhythmia. [6,7] This favorable profile in effectiveness, safety and compliance make LDOM a first-line treatment in both female and male AGA, ahead of topical minoxidil.

ORAL ANTI-ANDROGENS IN MPHL

5- α -reductase inhibitors (5-ARIs), are the most effective and important treatment for male AGA. 5-ARIs inhibit the enzyme 5- α -reductase, preventing the conversion of testosterone to DHT and halting the progression of AGA. Finasteride inhibits 5- α -reductase type 2 and has a plasmatic half-life of 5 hours. Dutasteride inhibits 5- α -reductase type 2 (much more potent than finasteride) and type 1, and has a half-life of 5 weeks. [1,8] Several clinical trials and meta-analysis have demonstrated a better efficacy and similar safety profile of dutasteride 0.5mg daily, compared to finasteride 1mg daily. Regarding AE, a reduction of libido and ejaculation volume are relatively common, but their actual impact is controversial and they disappear after drug discontinuation. Gynecomastia and mood disorders are rare. [1,8]

A Spanish study described the usefulness of low-dose regimens of oral dutasteride (0.5mg, 1-3 capsules per week), which showed to be better tolerated (no reported AE) with a slightly lower effectiveness, compared to standard doses. [8]

In spite of being off-label, available data make oral dutasteride a first-line treatment for male AGA, ahead of finasteride. Given its longer half-life, low doses of dutasteride may be considered in these situations: 1) occurrence of AE with daily doses; 2) patients

fearful of possible AE; 3) mild forms of MPHL; 4) as a maintenance therapy after maximal improvement of alopecia. [9]

ORAL ANTI-ANDROGENS IN FPHL

5-ARIs are also used (off-label) in female AGA, with similar management as in men. Finasteride is used at 2.5-5mg daily, and dutasteride at 0.5mg daily or low-doses (2-3 capsules per week). In post-menopausal women, dutasteride is usually a first-line treatment. However, in women of childbearing age, pregnancy should be avoided after 1 (finasteride) and 6 (dutasteride) months of discontinuation (both are included in FDA category X). For this reason, in premenopausal women other effective anti-androgens can be considered ahead of 5-ARIs. In women with personal history of breast cancer it is also recommended to avoid 5-ARIs or to consult with an oncologist, since there are controversial data of a theoretical increased risk of hormone-dependent cancer due to unopposed elevation of estradiol. [1,9]

Spironolactone is a diuretic drug with anti-androgenic activity. It acts by blocking the androgen receptor, and it is especially useful in premenopausal women with alopecia and other signs of hyperandrogenism (seborrhea, acne or hirsutism). [10] In addition, it is safe in patients with history of breast cancer, being the antiandrogen of choice in these cases. [11] The optimal dose is 100 mg daily (doses lower than 100 mg appear to be ineffective in FPHL), but it is advisable to start at 50 mg (half tablet) the first weeks, and increase the dose if well tolerated. [10] Regarding AE, menstrual irregularities and headache are relatively common and usually self-limiting. Gynecomastia and hiperkalemia are rare (in patients >45 years of age it is recommended to monitor creatinine and potassium blood levels). Spironolactone should be stopped 1 month before pregnancy (FDA Category C).

Bicalutamide is another androgen receptor antagonist (approved for metastatic prostate cancer) that has shown to be effective in FPHL, especially when associated with hyperandrogenism or polycystic ovary syndrome (PCOS). Doses range between 10-50 mg daily (being 25-50 mg daily the most effective ones). The most common AE is elevation of transaminases, which is usually mild and transitory, and requires monitoring hepatic and lipid profile every 3-6 months. [12] Pregnancy should be avoided during treatment and 2 months after discontinuation (FDA Category X)

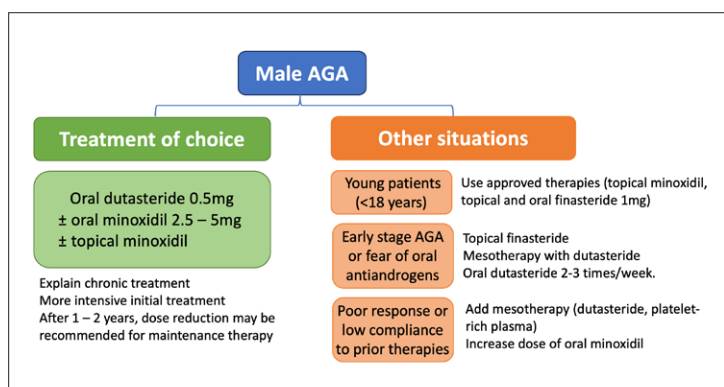


Figure 1. Proposed treatment algorithm for MPHL

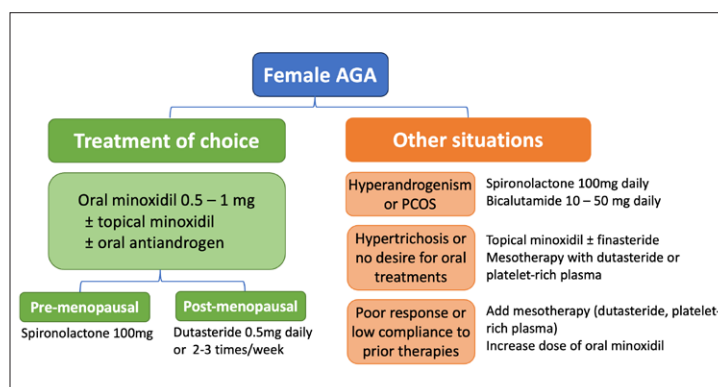


Figure 2. Proposed treatment algorithm for FPHL

Oral contraceptives may be indicated in premenopausal women, either to improve AGA and hyperandrogenism, or to prevent pregnancy in women treated with other Category X drugs. When choosing an oral contraceptive, those containing an anti-androgenic action progestogen (drospirenone, dienogest, chlormadinone or norgestrel) should be prioritized. [9] Cyproterone acetate is now rarely used after a health warning of increased risk of meningioma. [9]

INFILTRATED THERAPIES

Scalp microinjections of different products (mesotherapy) is a safe procedure that has shown to be effective in both male and female AGA. Of course, it is less effective than oral therapies, but it is useful in 1) patients with fear or occurrence of AE with oral treatments; 2) patients with mild or initial forms of alopecia; 3) as a complement to oral drugs in patients with severe forms of alopecia. **Mesotherapy with dutasteride** is effective in AGA, even in monotherapy. Several protocols exist, with different concentration and frequency of sessions.[13] From our experience, we use dutasteride 0.1% in sterile vials, 1 session every 3 months. **Mesotherapy with platelet rich plasma** has been evaluated in numerous studies and meta-analysis, supporting its effectiveness in AGA. [14] However, protocols are widely variable among centers and several issues remain to be elucidated, such as the optimal frequency of sessions, or the need for plasma activation.

CONCLUSION

AGA is an extremely common condition and the majority of therapies are used off-label. For this reason, dermatologists should be updated in its management, which is in continuous evolution. In this review we provide a summary of current therapies for hair loss and propose a treatment algorithm based on both scientific evidence and clinical experience (Figure 1 and 2).

KEYWORDS

Minoxidil - hair loss - androgenetic alopecia - side effect - hyperandrogenism - dutasteride

REFERENCES

- Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Saceda-Corrado D, Hermosa-Gelbard A, Muñoz-Moreno Arrones O, Pindado-Ortega C, et al. The state-of-the-art in the management of androgenetic alopecia: A review of new therapies and treatment algorithms. *JEADV Clinical Practice*. 2022;1(3):176–85.
- Vañó-Galván S, Pirmez R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corrado D, Rodrigues-Barata R, et al. Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb 24;
- Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corrado D, Rodrigues-Barata R, Moreno-Arrones OM, Ortega-Quijano D, Fernandez-Nieto D, et al. Safety of low-dose oral minoxidil treatment for hair loss. A systematic review and pooled-analysis of individual patient data. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14106.
- Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corrado D, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, Moreno-Arrones OM, Gil-Redondo R, et al. Characterization and management of hypertrichosis induced by low-dose oral minoxidil in the treatment of hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan;84(1):222–3.
- Moreno-Arrones OM, Rodrigues-Barata R, Morales C, Imbernon-Moya A, Saceda-Corrado D, Matji A, et al. Serious adverse effects from compounding errors with low-dose oral minoxidil for alopecia treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2022 Aug;113(7):T725–7.
- Jimenez-Cauhe J, Pirmez R, Müller-Ramos P, Melo DF, Ortega-Quijano D, Moreno-Arrones OM, et al. Safety of low-dose oral minoxidil in patients with hypertension and arrhythmia: A multi-center study of 264 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 Nov 3;S0001-7310(23)00867-0.
- de Nicolas-Ruanes B, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corrado D, Hermosa-Gelbard A, Rodrigues-Barata R, Gil-Redondo R, et al. Low-dose oral minoxidil for treatment of androgenetic alopecia and telogen effluvium in a pediatric population: A descriptive study. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Apr 26;S0190-9622(22)00696-X.
- Vañó-Galván S, Saceda-Corrado D, Moreno-Arrones OM, Rodrigues-Barata R, Morales C, Gil-Redondo R, et al. Effectiveness and safety of oral dutasteride for male androgenetic alopecia in real clinical practice: A descriptive monocentric study. *Dermatol Ther*. 2020; 33:e13182.
- Vañó S, Jaén P. *Manual Práctico de Tricología. #TricoHRC. 2ª Edición*. 2023.
- James JF, Jamerson TA, Aguh C. Efficacy and safety profile of oral spironolactone use for androgenic alopecia: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Feb;86(2):425–9.
- Bommareddy K, Hamade H, Lopez-Olivo MA, Wehner M, Tosh T, Barbieri JS. Association of spironolactone use with risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022 Mar 1;158(3):275–82.
- Fernandez-Nieto D, Saceda-Corrado D, Jimenez-Cauhe J, Moreno-Arrones OM, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, et al. Bicalutamide: A potential new oral antiandrogenic drug for female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):e355–6.
- Saceda-Corrado D, Moustafa F, Moreno-Arrones OM, Jaén-Olasolo P, Vañó-Galván S, Camacho F. Mesotherapy with dutasteride for androgenetic alopecia: A retrospective study in real clinical practice. *J Drugs Dermatol*. 2022 Jul 1;21(7):742–7.
- Zhang X, Ji Y, Zhou M, Zhou X, Xie Y, Zeng X, et al. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cutan Med Surg*. 2023;27(5):504–8.

CORRESPONDING AUTHOR

Juan Jimenez-Cauhe

E-mail: jjimenezc92@gmail.com



Therapeutische opties bij cicatriciële alopecie

A.S.H.J. Lokin | Fotografie: Amsterdam UMC, Fotoarchief Dermatologie

Verwijzingen met de vraagstelling alopecia komen frequent voor in onze dagelijkse praktijk, waarbij de verwachtingen van de patiënt vaak hooggespannen zijn. De hulpvraag of herstel van het haarverlies optreedt is een veel voorkomende vraag in de spreekkamer. Helaas is ons antwoord vaak onbevredigend, zeker waar het cicatriciële alopecia betreft. In dit artikel zal ingegaan worden op de therapeutische opties bij cicatriciële alopecia.

Cicatriciële alopecie (CA) kan worden onderverdeeld in primaire en secundaire vormen. Bij primaire CA is de haarfollikel het doelwit van de inflammatie, waarbij de folliculaire stamcellen in de bulge irreversibel beschadigd raken. Zonder stamcellen kan de aangedane haarfollikel niet regenereren en zal uiteindelijk samen met de geassocieerde talgklieren te gronde gaan. Bij secundaire CA raken de haarfollikels irreversibel beschadigd door een ontstekingsproces dat niet specifiek tegen de haarfollikel is gericht, zoals een kerion celsi-type tinea capitis. In dit artikel zal alleen primaire CA de revue passeren.

Hoekzema beschreef in 2018 overzichtelijk in dit tijdschrift de kliniek en histologie van de meest voorkomende primaire CA volgens de classificatie van de North American Hair Research Society (NAHRS) uit 2001. [1] Dit artikel zal hierop voortborduren met de focus op therapie. Disclaimer dient gemaakt te worden: bij veel cicatriciële alopecieën is de bewijskracht voor – vrijwel uitsluitend off-label-therapie (zeer) beperkt, bovendien zijn er veel behandelopties beschreven waardoor het niet mogelijk is om een volledige weergave hiervan in dit artikel op te nemen. Realiseer dat een deel van de beschreven behandelopties in dit artikel niet worden vergoed door de

zorgverzekering. Verlies ondanks bovenstaande disclaimer niet de moed om patiënten met CA weldegelijk te behandelen. Dermatologen hebben immers veel ervaring met een (groot) deel van de beschreven systemische behandelopties, zij het bij andere diagnoses.

Praktische kanttekening: wanneer gesproken wordt over lokale corticosteroiden betreft dit klasse 3-4 waarbij als onderhoudsbehandeling pulse frequentie wordt geadviseerd om het risico op iatrogene atrofie te verkleinen. Bij intralesionale corticosteroiden (dermaal geïnjecteerd) wordt gedoeld op triamcinolonacetonide; (aanvangs)dosering van $\leq 5\text{mg/ml}$ (A10 1:1-2 verdund met NaCl of lidocaïne) wordt aanbevolen.

CHRONISCHE DISCOÏDE LE VAN DE SCALP

Gelokaliseerde CDLE op de scalp presenteert zich met ronde tot ovale, grillige erythematosquameuze plaques met centraal atrofie, hypo- of depigmentaties, follikelverlies en teleangiectastieën. Trichoscopische kenmerken zijn grote gele dots (keratine plugs), dikke arborizing vessels, gedissimineerde hyperpigmentatie, rode dots en blauwe-grijze dots. [2]

De hoeksteen van de therapie is zonprotectie (met vitamine D suppletie), gevolgd door – indien van toepassing – stoppen met roken. De beste bewijskracht is voor lokale corticosteroiden (eventueel intralesionaal) en calcineurine remmers. Bij meer therapieresistente of uitgebreide CDLE kan hydroxychloroquine als eerste systemische keuze worden toegevoegd. [3,4] Tweede keuze bestaat uit systemische corticosteroiden (kortdurend), methotrexaat, azathioprine, mycophenolaatmofetil, dapson en retinoïden zoals acitretine. [5] Alternatieven zijn dimethylfumaraten, thalidomide, lenalinomide, clofazimine, rituximab, ustekinumab, pulsed dye laser en platetet rich plasma (PRP). [3,4,6]

In de praktijk zullen hydroxychloroquine en methotrexaat (dosering voornamelijk 15mg/week) het meeste worden voorgeschreven. Let bij hydroxychloroquine op dat u doseert $<5,0\text{mg/kg/dag}$ om het risico op oculaire bijwerkingen te ver-



Figuur 1. CDLE.

Dermatoloog Amsterdam UMC & Huid Medisch Centrum

lagen. [7] De vaak toegepaste 'standaarddosering' van 400mg/dag is voor patiënten lichter dan 80kg op langere termijn dus te hoog.

LICHEN PLANOPILARIS

De kliniek omvat vaak meerdere gebieden van confluerende kale gebieden met perifolliculair erytheem en hyperkeratose. Wenkbrauwen zijn zelden aangedaan.

Trichoscopische kenmerken zijn inflammatie met perifolliculaire (tubulaire) schilfering/keratose en erytheem, en fibrose met witte gebieden/dots en tufting (5-7 haren). [2]

Lokale corticosteroïden, eventueel aangevuld met calcineurine remmers, zijn in principe de eerste stap. In de praktijk kunnen qua calcineurine remmers pimecrolimus crème of tacrolimus lotion worden overwogen, daar tacrolimus zelf vaak als te vet wordt ervaren.

De NVDV richtlijn lichen planus (2021) vult aan dat bij patiënten met gelokaliseerde, hypertrofische laesies die niet of onvoldoende reageren op lokale therapie behandeling met intralesionale corticosteroïden overwogen kan worden. Als LPP te uitgebreid is of die niet of onvoldoende reageert op lokale therapie, kan behandeling met hydroxychloroquine of methotrexaat overwogen worden (zie onder kopje CDLE voor dosering). Andere behandelopties zijn ciclosporine, mycofenolaatmofetil, pioglitazone, systemische corticosteroïden en doxycycline 1dd 100mg. [8,9,10] Bij zeer snelle progressie is prednisolon 1,0mg/kg/dag een optie waarbij het langzaam wordt afgebouwd. [11] Systemische retinoïden kunnen overwogen worden bij uitgesproken folliculaire hyperkeratose; bijvoorbeeld isotretinoïne 1dd 20mg. [10]

Laserbehandeling is eveneens beschreven, echter neemt de NVDV richtlijn hierbij een duidelijk standpunt in: wegens gebrek aan bewijs en praktijkervaring wordt behandeling met low-level laser therapie of fotodynamische therapie afgeraden. [8]

Tenslotte, minoxidil zowel lokaal als oraal zijn beschreven als - vaak additionele - therapeutische optie, evenals PRP. [12,13]

Toevoegen van minoxidil wordt geadviseerd omdat enerzijds geregeld sprake is van een mengbeeld met female pattern hairloss, en anderzijds immuunmodulerende eigenschappen heeft. [14] Minoxidil 5% lotion of schuim 1dd is bij vrouwen



Figuur 2. Frontal fibrosing alopecia.

officieel off-label, met name omdat dit een verhoogd risico op hypertrichose in het gelaat geeft, maar wordt in de praktijk wel aan hen voorgeschreven (waarbij off-label wel besproken dient te worden).

FRONTAL FIBROSING ALOPECIA

Ondanks dat frontal fibrosing alopecia als subtype van lichen planopilaris wordt beschouwd, door de overeenkomstige histopathologie, wordt dit subtype wel apart beschreven in verband met de klinische en (beperkte) therapeutische verschillen.

Frontale betrokkenheid met opgetrokken glanzende haargrenzen en lonely hairs is klassiek, maar temporale en pariëtale gebieden kunnen ook aangedaan zijn. Wenkbrauwuitval en bleke kleine papels op de wangen en voorhoofd (facial papules door betrokkenheid van vellusharen) komen regelmatig voor. Trichoscopische kenmerken op de scalp frontaal zijn afwezigheid van folliculaire openingen, homogene ivorkleurige achtergrond, minimale perifolliculaire schilfering en erytheem, lonely hairs nabij de haargrenzen, perifolliculaire bruin tot bruin-livide gebieden (bij donkere huidtypen). Trichoscopische kenmerken van de wenkbrauwen zijn multiële regulair gedistribueerde rode, grijze, of grijs-bruine dots. [2]

Lokale en/of intralesionale corticosteroïden zijn samen met calcineurine remmers vaak de eerste stap. Intralesionale corticosteroïden worden ventraal van de haargrenzen toegepast. De vervolgstap is systemisch met methotrexaat, hydroxychloroquine, orale retinoïden of 5 α -reductase remmers. [15] Bij voornamelijk perifolliculair erytheem wordt methotrexaat of



Figuur 3. Central centrifugal cicatricial alopecia.

hydroxychloroquine overwogen (zie onder kopje CDLE voor dosering). Een randomized controlled trial met 29 patiënten en follow-up van 6 maanden liet significant betere resultaten zien bij methotrexaat 15mg/week vergeleken met hydroxychloroquine 2dd 200mg. [16] Bij uitgesproken perifolliculaire hyperkeratose verdienen orale retinoiden, zoals isotretinoïne 1dd 20mg, de voorkeur.

Het meeste bewijs bestaat voor 5 α -reductase remmers. [17] Recent onderzoek laat zien dat orale finasteride 1dd 1mg vergelijkbaar effectief is (bij alopecia androgenetica) vergeleken met lokaal finasteride 0,25% lotion. Bij lokale finasteride treedt wel enige systemische absorptie op. [18] Ondanks dat lokale finasteride bij frontal fibrosing alopecia niet is onderzocht, valt dit wel te overwegen in de dagelijkse praktijk. Anders dan de internationale literatuur wordt in Nederland het gebruik van 5 α -reductase remmers bij vrouwen ontraden, zie NVDV standpunt 'off-label' gebruik van finasteride bij vrouwen met female pattern hairloss. [19]

Andere systemische behandelopties, met lagere bewijskracht, zijn ciclosporine en mycofenolaatmofetil. [9] Ook beschreven zijn pioglitazone, naltrexone, doxycycline en PRP. [6,20] Additioneel minoxidil lokaal wordt geadviseerd conform lichen planopilaris.

CENTRAL CENTRIFUGAL CICATRICAL ALOPECIA

Progressief uitbreidend ovaal gebied op de vertex met follikelverlies. Trichoscopische kenmerken: perifolliculaire witte halo's, honingraat (onderbroken) gepigmenteerd netwerk, pin-point witte dots en verlies van follikelopeningen. [21]

Qua niet-medicamenteuze behandeling wordt sterk geadviseerd om een spanningsvrije haarstyling toe te passen en het gebruik van chemische straighters vermijden. De eerste medicinale stap is lokale corticosteroiden, eventueel aangevuld met intralesionale corticosteroiden en doxycycline of minocycline 1dd 100mg voor 2-6 maanden. Bij onvoldoende stabilisatie kan systemisch gewisseld worden naar hydroxychloroquine, ciclosporine (3-5mg/kg/dag) of mycofenolaatmofetil. Lokaal kunnen calcineurine remmers nog worden toegevoegd naast de lokale corticosteroiden. [22]

Naast lokaal en oraal minoxidil is ook metformine lokaal (niet leverbaar in Nederland) en oraal als mogelijke behandeling beschreven. [23] PRP is ook beschreven. [6] JAK-remmers, zowel lokaal als systemisch – zoals baricitinib – zijn eveneens beschreven als mogelijke behandeling bij therapieresistente central centrifugal cicatricial alopecia. [24]

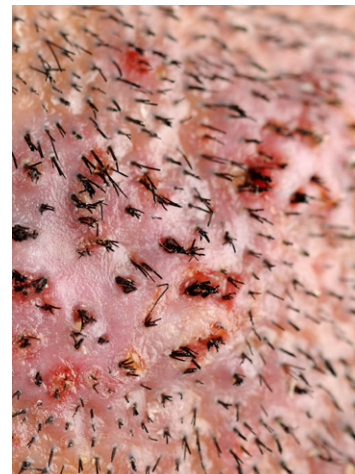
FOLLICULITIS DECALVANS

Pijnlijke gebieden met erytheem, folliculaire (grote) pustels en tufting. Trichoscopische kenmerken: gele folliculaire pustels, starburst hyperkeratose, gele (tubulaire) schilfering en tufting. [2]

Lokale therapie omvat corticosteroiden en intralesionale corticosteroiden. Bij onvoldoende effect kan additioneel systemische therapie worden toegepast. Behandelopties zijn clindamycine 2dd 300mg en rifampicine 2dd 300mg, met mogelijk langere remissietijd na staken vergeleken met doxycycline 1dd 100mg en azitromycine 3x per week (dosering niet beschreven



Figuur 4. Folliculitis decalvans.



Figuur 5. Folliculitis decalvans (detail).

in artikel) - aldus een systematic review met lage evidence. [25] Beschreven alternatief is isotretinoïne 0,2-0,5mg/kg/dag, dat door Tietze et al. als mogelijk eerste systemische behandeloptie wordt gesuggereerd. [26]

Het zwakste bewijs bestaat voor calcineurine remmers lokaal, humane immunoglobulines, adalimumab, infliximab en fotodynamische therapie. [25]

Voorts zijn ook prednisolon, apremilast, botox, tofacitinib, ixekizumab, secukinumab, baricitinib en PRP beschreven.

[27,28,29] Alle behandelingen zijn symptomatisch, long-pulsed Nd:YAG laser is als enige als mogelijke permanente therapie beschreven. [30]

FOLLICULITIS KELOÏDALIS (ACNE KELOÏDALIS)

Voornamelijk occipitaal en in de nek gelokaliseerde, vast aanvoelende folliculaire papels en papulopustels die uiteindelijke verlittekenen en kunnen confluëren tot keloïdale plaques. Soms abces- en sinusvorming, maar veel minder dan bij dissecting folliculitis. [1]

Trichoscopische kenmerken: perifolliculaire pustels en - witte halo's in vroege fase, later tufting en gedilateerde folliculaire ostia. [31]



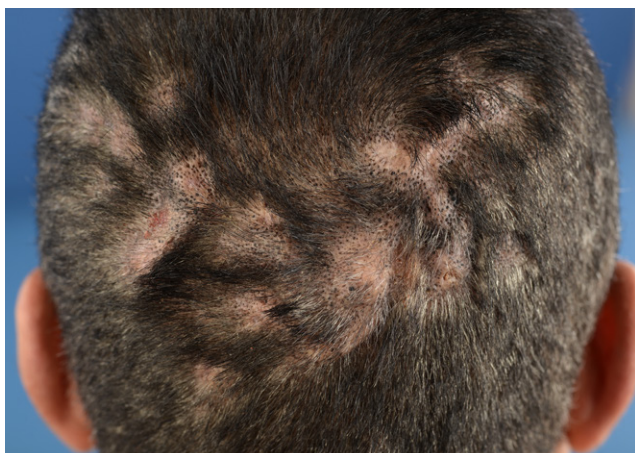
Figuur 6. Acne keloidalis nuchae.

Niet-medicamenteuze behandeling omvat vermijden van mechanische irritatie van overhemden, mutsen, (zeer) kort scheren van de haren en het zelf manipuleren. Lokale corticosteroiden, eventueel aangevuld met een lokaal retinoïd, zijn bij beperkte activiteit (kleine papels) vaak voldoende. Bij pustels kan clindamycine oplossing worden toegevoegd, al dan niet gecombineerd met bijvoorbeeld chloorhexidine oplossing om het risico op secundaire infecties te verminderen. Bij grotere papels, noduli en plaques kunnen intralesionale corticosteroiden worden gestart, eventueel in combinatie met doxycycline of minocycline.

Bij therapieresistente grotere plaques c.q. gebieden kan chirurgie worden toegepast: horizontale ellipsexcisie met primaire sluiting of secundaire granulatie. Behandeling met CO₂-laser en electrochirurgie kunnen ook worden toegepast. Net als bij folliculitis decalvans kan ontharingslaser mogelijk een blijvende oplossing bieden. [32]

DISSECTING FOLLICULITIS

Op de achterzijde scalp multipele, deels confluërende en pusproducerende, nodi; vaak sprake van sinusvorming. Trichoscopische kenmerken zijn perifolliculaire gele structuurloze gebieden, gele 3D dots ('zeepbelletje') met of zonder haar (residu), 'icepick' kraters met haartufts (5-8 haren). [2]



Figuur 7. Dissecting folliculitis.

Behoudens lokale en intralesionale corticosteroiden, zijn er tal van systemische behandelopties beschreven, inclusief prednisolon. Antibiotische opties zijn doxycycline, minocycline, clindamycine (met rifampicine), azitromycine, metronidazol, ciprofloxacine, trimethoprim met sulfamethoxazol, en amoxicilline met clavulaanzuur. Andere systemische behandelopties zijn retinoïden, dapson, infliximab, adalimumab en zinksulfaat. [33] Diverse laservariaties zijn beschreven, echter de 1064nm (ontharings)laser lijkt het meest effectief. De CO₂-laser of conventionele chirurgische excisies zijn ruimschoots beschreven waarbij soms tamelijk radicaal een scalpectomie wordt toegepast. [34] Fotodynamische therapie en radiotherapie zijn tenslotte ook beschreven, dit laatste met als doel destructie van de haarfollikels.

LEERPUNTEN

- Zorg voor de juiste primaire cicatriciele alopecie diagnose.
- Realiseer dat veel therapeutische opties gebaseerd zijn op lage evidence.
- Realiseer dat therapieën overwegend off-label zijn.
- Combinatie therapieën (lokaal en systemisch) zijn vaak nodig.

TREFWOORDEN

Alopecie – cicatricieel -verlittekend – therapie - trichoscopie

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Hoekzema R. Cicatriciele alopecie, klinische en histologische diagnose. *NTvDV*. 2018;28(3): 10-13.
2. Dikrama PK. Trichoscopie. *NTvDV* 2018;28(3): 15-17.
3. Company-Quiroga J, Alique-García S, Romero-Maté A. Current Insights into the management of discoid lupus erythematosus. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019 Oct 3;12:721-732. doi: 10.2147/CCID.S184824. PMID: 31632120; PMCID: PMC6781736.
4. O'Kane D, et al. British Association of Dermatologists' clinical standards unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021. *Br J Dermatol*. 2021 Dec;185(6):1112-1123. doi: 10.1111/bjd.20597. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34170012.
5. Nederlandse Vereniging Reumatologie; Medicamenteuze behandeling en monitoring van systemisch lupus erythematosus, 2023.
6. Polster H, Kagma K, Luke J. Platelet rich plasma for the treatment of scarring alopecia due to discoid lupus erythematosus. *J Drugs Dermatol*. 2022 Mar 1;21(3):309-310. doi: 10.36849/JDD.5933. PMID: 35254751.
7. Nederlandse Vereniging Reumatologie; Standpunt: (Hydroxy)chloroquine en retinopathiescreening november 2018, 2018.
8. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie; Lichen planus richtlijn 2021, 2021.
9. Kępińska K, et al. Frontal fibrosing alopecia - a review and a practical guide for clinicians. *Ann Agric Environ Med*. 2022 Jun 24;29(2):169-184. doi: 10.26444/aaem/141324.
10. Racz E, et al. Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a systematic review. *J EADV*. 2013; 27: 1461-1470. DOI: 10.1111/jdv.12139.
11. Errichetti E, Figini M, Croatto M, Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 Feb 27;11:91-102.
12. Alves R, Grimalt R. Platelet-rich plasma and its use for cicatricial and non-cicatricial alopecias: A narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Aug;10(4):623-633. doi: 10.1007/s13555-020-00408-5. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32557337; PMCID: PMC7367994.
13. Gallo G, et al. Low-dose oral minoxidil in female patients with lichen planopilaris: Real-life experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jan;37(1):e98-e100. doi: 10.1111/jdv.18489.
14. Patel P, Nessel TA, Kumar D D. Minoxidil. 2023 Dec 4. In: StatPearls

[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.

15. Ioannides D, et al. S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7):1403-1414. doi: 10.1111/jdv.16464. PMID: 32678513.
16. Naeini FF, et al. Clinical efficacy and safety of methotrexate versus hydroxychloroquine in preventing lichen planopilaris progress: A randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2017 May 25;8:37. doi: 10.4103.
17. Racz E, et al. Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a systematic review. *JEADV*. 2013; 27: 1461-1470.
18. Piraccini BM, et al. Topical Finasteride Study Group. Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Feb;36(2):286-294. doi: 10.1111/jdv.17738. Epub 2021 Oct 25. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2):452.
19. Schram M, et al. 'Off-label' gebruik van Finasteride bij vrouwen met alopecia androgenetica. *NVDV*. 2013.
20. Imhof R, Tolkachjov SN. Optimal management of frontal fibrosing alopecia: A practical guide. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020 Dec 1;13:897-910. doi: 10.2147/CCID.S235980.
21. Miteva M, Tosti A. Dermatoscopic features of central centrifugal cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):443-9. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.069. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24929886.
22. George EA et al. Beyond the hot comb: Updates in epidemiology, pathogenesis, and treatment of central centrifugal cicatricial alopecia from 2011 to 2021. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Jan;24(1):81-88. doi: 10.1007/s40257-022-00740-w. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36399228.
23. Palmer V, Valdebran M. Central centrifugal cicatricial alopecia in the adolescent population: An overview of available literature. *Life (Basel)*. 2023 Apr 15;13(4):1022. doi: 10.3390/life13041022. PMID: 37109551; PMCID: PMC10142262.
24. Workman K, Kindred C. Hair regrowth in a patient with central centrifugal cicatricial alopecia after a 2-month trial of baricitinib. *JAAD Case Rep*. 2023 Jul 28;39:109-111. doi: 10.1016/j.jdc.2023.07.016. PMID: 37664448.
25. Rambhia PH, et al. Updates in therapeutics for folliculitis decalvans: A systematic review with evidence-based analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar;80(3):794-801.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.050. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30092322; PMCID: PMC6363910.
26. Tietze JK, et al. Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Sep;29(9):1816-21. doi: 10.1111/jdv.13052. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25712452.
27. Neri SRNG, Franzolin MR, Kalil CLPV, Michalany NS, Michalany AO, Domingos MO. Botulinum toxin A as an alternative treatment for folliculitis decalvans. *JAAD Case Rep*. 2023 Mar 11;35:77-79. doi: 10.1016/j.jdc.2023.02.022. PMID: 37101808; PMCID: PMC10123058.
28. Lobato-Berezo A, Pujol RM. Refractory folliculitis decalvans treated with biologics: Case series in 4 situations. *Dermatol Ther*. 2022 Oct;35(10):e15778. doi: 10.1111/dth.15778. Epub 2022 Sep 2. PMID: 35988046.
29. Suh S, et al. The role of platelet-rich plasma therapy in refractory folliculitis decalvans. *JAAD Case Rep*. 2021 Apr 24;12:85-87. doi: 10.1016/j.jdc.2021.04.008. PMID: 34041340; PMCID: PMC8144093.
30. Meesters AA, Van der Veen JP, Wolkerstorfer A. Long-term remission of folliculitis decalvans after treatment with the long-pulsed Nd:YAG laser. *J Dermatolog Treat*. 2014 Apr;25(2):167-8. doi: 10.3109/09546634.2013.826340. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23875611.
31. Chouk C, Litaïem N, Jones M, Zeglaoui F. Acne keloidalis nuchae: clinical and dermoscopic features. *BMJ Case Rep*. 2017 Sep 23;2017:bcr2017222222. doi: 10.1136/bcr-2017-222222. PMID: 28942416; PMCID: PMC5747775.
32. Alexis A, et al. Folliculitis keloidalis nuchae and pseudofolliculitis barbae: are prevention and effective treatment within reach? *Dermatol Clin*. 2014 Apr;32(2):183-91. doi: 10.1016/j.det.2013.12.001. PMID: 24680005.
33. Scheinfeld N. Dissecting cellulitis (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens): a comprehensive review focusing on new treatments and findings of the last decade with commentary comparing the therapies and causes of dissecting cellulitis to hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J*. 2014 May 16;20(5):22692. PMID: 24852785.
34. Cuellar TA, Roh DS, Sampson CE. Dissecting cellulitis of the scalp: A review and case studies of surgical reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020 Aug 18;8(8):e3015. doi: 10.1097/GOX.0000000000003015. PMID: 32983774; PMCID: PMC7489594.

CORRESPONDENTIEADRES

Alexander Lokin

E-mail: a.s.lokin@amsterdamumc.nl



Met de handen in het haar

R. Willemsen

Bij talrijke volkeren staat 'haar' voor macht, schoonheid, en zelfs religieuze voorkeuren. Monniken scheren bewust hun haren uit nederigheid. De Sikhs daarentegen zien natuurlijk lang haar als een symbool voor respect voor de creatie van God. Daarom zullen ze het nooit scheren of afknippen.

In onze maatschappij heeft een haardos vooral te maken zelfexpressie en identiteit. Een kapsel kan je een stoere of zwoele uitstraling geven of kan aangeven dat je tot een bepaalde subgroep behoort zoals de hippie- of punkbeweging. Elke vorm van haarverlies kan de persoonlijke identiteit aantasten en iemand onzeker of depressief maken. Patiënten die consulteren bij een haarspecialist worden vaker gezien als wat 'moeilijker' of 'lastiger', vergeleken met patiënten binnen de globale dermatologische praktijk. Ze lijken vaak overdreven ongerust, en ontevreden over de behandeling. Soms bemerkt de arts snel dat psychologische factoren een grote rol spelen. De psychologische aandoeningen, geassocieerd met haarverlies, omvatten een breed spectrum gaande van milde vormen van angst en/of depressie tot zware psychiatrische stoornissen. [1] Dit artikel belicht twee vaak voorkomende psychiatrische aandoeningen met haarverlies. Literatuur aangaande psychische gevolgen van vaak voorkomende haaraandoeningen wordt eveneens kort toegelicht.

PSYCHIATRISCHE AANDOENINGEN GEASSOCIEERD MET HAARVERLIES

Stoornis in de lichaamsbeleving

Stoornis in de lichaamsbeleving, of Body Dysmorphic Disorder (BDD) is een aandoening die elke dermatoloog tegenkomt. Het belangrijkste kenmerk is een overdreven preoccupatie betreffende een minimale afwijking in het uiterlijk. Soms is er zelfs helemaal niets te zien. [2] De focus van de preoccupatie kan liggen op vermeende acne letsels, rimpels of littekens. Volgens sommige auteurs zou 30 percent van de personen met BDD vooral een preoccupatie vertonen op het haar. [1] De dermatoloog ziet dan een normale haargroei of een minimaal haarverlies, terwijl de patiënt aangeeft dat hij/zij bijna kaal is. Patiënten met BDD besteden veel tijd aan verstoppen van hun vermeende afwijking of kijken voortdurend in de spiegel. BDD omvat een breed spectrum van patiënten die ergens wel beseffen dat ze zich abnormaal veel zorgen maken tot mensen die jou absoluut willen overtuigen van hun gelijk. [2] Deze laatste groep vertoont de delusionele BDD vorm omdat elk inzicht ontbreekt.

BDD ontstaat door een samenspel van persoonlijkheidskenmerken en omgevingsfactoren. Zo zouden patiënten met BDD

onzekerder zijn en zich minderwaardiger voelen. Maar ze geven soms ook aan dat ze ooit gepest zijn geweest. [2]

Zelf uitgelokte haarbeschadigingen

Bij deze groep vinden we vooral trichotillomanie, gevolgd door trichotemnomanie en trichoteiomanie. Trichotillomanie (figuur 1), een stoornis waarbij het haar dwangmatig wordt uitgetrokken, manifesteert zich meestal tijdens de kindertijd of adolescentie en kan bij sommige patiënten persisteren tot ze volwassen zijn. De aandoening treft vooral meisjes. Naast hoofdharen, trekken mensen met trichotillomanie soms ook wimpers of wenkbrauwen uit.

In psychiatrische termen is trichotillomanie te wijten aan een stoornis in de impulsbeheersing, dus het onvermogen om weerstand te bieden aan een drang om herhaaldelijk een handeling uit te voeren die schadelijk is voor zichzelf. [1,3] Getroffen patiënten hebben de neiging om met hun haar te draaien en te spelen terwijl ze zich intens concentreren, vaak als gevolg van extreme angst of een stressvolle situatie. Sommigen eten het uitgetrokken haar op. Kenmerkend is



Figuur 1. Jong meisje met trichotillomanie in kader van een stressvolle schoolsituatie.

Dermatoloog & Psychodermatoloog, Department of Dermatology, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZB), Vrije Universiteit Brussel (VUB), SKIN Research Group, Brussels, Belgium en Privaatpraktijk.

dat patiënten het toegeven, soms niet dadelijk omwille van schaamte, maar ze beseffen heel goed dat ze die drang hebben en er niet aan kunnen weerstaan. [1]

Trichotemnomanie is een zeldzamere aandoening waarbij het haar obsessief wordt geknipt. [4]

Trichoteiomanie (Grieks: *teiro*, of 'ik krab') is veroorzaakt door de hoofdhuid te beschadigen door voortdurend krassen wat leidt tot pseudo-alopecia. [5]

PSYCHOLOGISCHE FACTOREN FACTOREN BIJ HAAR-AANDOENINGEN

Patiënten met diffuus of plekvormig verlies kunnen overweldigd zijn door de *emotionele impact* van hun haarverlies en kunnen het vaak heel moeilijk vinden om het te aanvaarden of ermee om te gaan. Uit de literatuur blijkt duidelijk dat alopecia areata (AA), omwille van het visuele aspect, angstige en depressieve reacties en zelfs sociale isolatie kan uitlokken. [1] Telogeen verlies kan door het plots ontstaan, soms zonder duidelijke oorzaak, erg onrustwekkend zijn voor patiënten. Sommigen vrezen dat het haar nooit meer zal terug groeien of dat ze al het haar kunnen verliezen. Ook cicatriciële alopecie kan een ernstige psychische belasting uitlokken. De resultaten van een recente systematische review met inclusie van 14 studies, toonde een verminderde levenskwaliteit bij meer dan 70% van de patiënten. [6] Vooral trichodyn timer en angst lijken belastend. De auteurs suggereren dat behandelingen voor cicatriciële alopecie gecombineerd zou moeten worden met een psychosociale interventie. [6] Een recente meta-analyse vond ook bij androgeen haarverlies een significante associatie met angst en verminderd zelfvertrouwen. [7]

We weten dus, zowel vanuit onze praktijkervaring als vanuit de literatuur, dat haarverlies gevolgen heeft op het psychische functioneren. Maar werkt het ook omgekeerd en kan stress ook haarverlies uitlokken? Dit populaire geloof was gedurende lange tijd controversieel wegens gebrek aan wetenschappelijke evidentie. Momenteel bestaat er wel degelijk voldoende wetenschappelijk bewijs voor het bestaan van een connectie tussen het brein en de haarfollikels (HF) in de schedelhuid, de zogenaamde 'brain-HF as'. [8] Research hieromtrent, oorspronkelijk aangetoond bij muizen, werd ondertussen gericht op de menselijke haarfollikel. Psychologische stress activeert de hypothalamus-hypofyse-bijnier(HPA)-as, wat de uitscheiding uitlokt van corticotropine-releasing hormoon (CRH), een neuropeptide hormoon, uitgescheiden bij stressreacties. CRH in de menselijke HFs bevordert de degranulatie van mestcellen, waardoor histamine, TNF- α , IL-6 en IL-1 vrijkomen in de micro-omgeving, wat neuro-inflammatie uitlokt. [8] Bij AA kan dit de gekende ineenstorting van immuunprivilege in de HF's uitlokken. [9]

Bovendien komt er bij stress substantie P(SP) vrij, vanuit sensorische zenuwvezels in de schedelhuid, wat bijdraagt aan de perifolliculaire neurogene ontsteking. Lokaal uitgescheiden SP kan mestcellen in de haarfollikels activeren wat kan leiden tot apoptose van de keratinocyten in de HF. Dit zou stress geïnduceerd telogeen effluvium kunnen verklaren. [10,11] Vooral patiënten met telogeen of androgeen haarverlies klagen soms over *trichodyn timer*, een pijnlijke sensatie ter hoogte van de schedelhuid of in de haren, zonder dat er zichtbare

huidafwijkingen zijn. Pijn of een branderig gevoel ter hoogte van de schedelhuid heeft mogelijk te maken met perifolliculaire inflammatie door vrijmaak van SP rond de haarfollikel. Literatuur toonde aan dat mensen met telogeen of androgeen haarverlies en trichodyn timer vaker angstiger en/of depressief zijn dan een controle groep met haarverlies zonder pijnsensatie. [1,12]



Figuur 2. De perceptie van het haarverlies van de patiënt is vaak niet in overeenstemming met de objectieve bevindingen. Foto: Towfiqu Barbhuiya, download van www.pexels.com.

TIPS EN TRICKS BIJ ANGSTIGE OF MOEILIJKE PATIËNTEN

De behandeling van haaraandoeningen vraagt voor elke patiënt een wat intensievere begeleiding gezien de emotionele en psychologische implicaties van haarverlies. We moeten ook goed beseffen dat de perceptie van het haarverlies van de patiënt niet steeds overeenkomt met onze objectieve bevindingen (figuur 2). [13] Als dermatoloog, geconfronteerd met een patiënt met haarverlies, die aangeeft erg bezorgd of angstig te zijn, kan je een band opbouwen door hen naast de nodige uitleg en behandeling dadelijk een vervolgspraak voor te stellen. Dat schept het nodige vertrouwen. Werk eventueel met foto's. [13] Leg bij systemische behandelingen de neveneffecten uit maar, omdat angstige mensen erg gevoelig zijn voor nocebo effecten, benadruk je vooral de positieve effecten op de haargroei. [13] Om een doorverwijzing voor te bereiden kan je aangeven: "Ik heb de indruk dat je erg bezorgd bent over je haarverlies terwijl je vrienden of familie misschien weinig opmerken? klopt dat?" Sommigen zullen dat ook toegeven en zelfs blij zijn om hun bezorgdheid te kunnen uiten. Je kan dan psychologische hulp adviseren. Bij tijdsnood is het soms beter om extra tijd in te plannen tijdens de vervolgconsultatie. *Denk aan BDD* bij een erg overdreven preoccupatie. Vis eerst uit hoe groot de gevolgen van het haarverlies zijn op het dagelijks functioneren. Vervolgens probeer je te begrijpen in hoeverre er inzicht is. Voor patiënten met BDD die blijf geven van inzicht, bestaan er ook online educatie tools en zelfhulpboeken. Dit kan al wat inzicht geven waardoor doorverwijzing makkelijker wordt. Blijf hen op regelmatige basis volgen maar geef daarbij duidelijke grenzen aan in frequentie en tijdsduur van het consult. Vooral BDD patiënten hebben de neiging om

je steeds terug te bellen en steeds dezelfde vragen te stellen. De moeilijkste patiënten zijn de BDD patiënten bij wie elk inzicht ontbreekt. Deze kan je als dermatoloog niet helpen. Er is bij deze groep een multidisciplinaire aanpak nodig met intensieve psychotherapie en medicaties. Doorgaans ontbreekt de nodige motivatie. Soms kan je wel de huisarts aanspreken.

Patiënten met trichotillomanie kan je doorzenden naar een psychotherapeut met kennis van een geschikte aanpak voor dit type zelfbeschadiging. Deze aanpak omvat bewustmaking van de manipulaties via dagboek, ontspanningstechnieken en

controle technieken type habit reversal (gewoonte omkering). Een extra uitdaging is de aanpak bij de *etnische patiënt met tractie alopecia* wegens verschillen in haarverzorgingspraktijk, morfologie van de haarschacht en folliculaire architectuur. [14] Maar het kan lastig zijn om als blanke arts, de voorlichting aan patiënten te verbeteren door haarstylinggewoonten met een hoog risico te identificeren en andere haarverzorgingspraktijken voor te stellen. Gelukkig kan je dit ook positief benaderen via aanbevelingen voor veiliger alternatieven voor het typische etnische kapsel. [15]

SAMENVATTING

Psychologische factoren spelen een grote rol bij patiënten in de haarkliniek. Elke vorm van haarverlies kan de persoonlijke identiteit sterk aantasten en iemand onzeker of depressief maken. Haarspecialisten en dermatologen merken dat patiënten met haarverlies vaker overdreven ongerust zijn of dat psychische factoren een belangrijke rol spelen. Ook patiënten met een psychiatrische problematiek als ingebeerde lelijkheid of zelf uitgelokte haarbeschadigingen consulteren vaak een dermatoloog of haarspecialist. Bij ingebeerde lelijkheid bestaat er een pathologische preoccupatie, gericht op een minimaal of onbestaand haarverlies. Sommige patiënten staan open

voor een doorverwijzing, anderen helemaal niet. Patiënten met haarmanipulaties kunnen niet weerstaan aan de drang om het haar uit te trekken of op een andere wijze te beschadigen. Dit artikel geeft wat praktische adviezen naar eerste aanpak en doorverwijzing.

TREFWOORDEN

Haarverlies - levenskwaliteit - psychologisch - ingebeerde lelijkheid - trichotillomanie

KEYWORDS

Alopecia - quality of live - psychological - body dysmorphic disorder - trichotillomania

LITERATUUR

1. Harth W, Blume-Peytavi U. Psychotrichology: psychosomatic aspects of hair diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11:125-35.
2. Shivakumar S, Jafferany M, Sood S, Sushruth V. Cosmetic presentations and challenges of body dysmorphic disorder and its collaborative management. Review. *Cutan Aesthet Surg.* 2021;14:20-25.
3. Szepietowski JC, Salomon J, Pacan P, Hrehorów E, Zalewska A. Frequency and treatment of trichotillomania in Poland. *Acta Der Venereol.* 2009;89:267-70.
4. Happle R. Trichotemnomania: obsessive-compulsive habit of cutting of shaving the hair. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:157-9.
5. Reich S, Trüeb RM. Trichoteiomania. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1:22-8.
6. Singh R, Wilborn D, Lintzeri DA, Blume-Peytavi U. Health-related quality of life (hrQoL) among patients with primary cicatricial alopecia (PCA): A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:2462-73.
7. Huang CH, Fu Y, Chi CC. Health-related quality of life, depression, and self-esteem in patients with androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157:963-70.
8. O'Sullivan JDB, Peters EMJ, Amer Y, et al. The impact of perceived stress on the hair follicle: Towards solving a psychoneuroendocrine and neuroimmunological puzzle. *Front Neuroendocrinol.* 2022;66:101008.
9. Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Pomsoong C. Alopecia areata: An autoimmune disease of multiple players. *Immunotargets Ther.* 2021;10:299-312.
10. Arck PC, Handjiski B, Hagen E, Joachim R, Klapp BF, Paus R. Indications for a brain-hair follicle axis (BHA): inhibition of keratinocyte proliferation and up-regulation of keratinocyte apoptosis in telogen hair follicles by stress and substance P. *FASEB J.* 2001;15:2536-8.
11. Grace SA, Sutton AM, Abraham N, Armbricht ES, Vidal CI. Presence of mast cells and mast cell degranulation in scalp biopsies of telogen effluvium. *Int J Trichology.* 2017;9:25-29.
12. Kivanç-Altunay I, Savaş C, Gökdemir G, Köşlü A, Ayaydin EB. The presence of trichodynia in patients with telogen effluvium and androgenetic alopecia. *Int J Dermatol.* 2003;42:691-3.
13. Trüeb RM. The difficult hair loss patient: a particular challenge. *Int J Trichology.* 2013;5:110-4.
14. Lindsey SF, Tosti A. Ethnic hair disorders. Review. *Curr Probl Dermatol.* 2015;47:139-49.
15. Haskin A, Aguh C. All hairstyles are not created equal: What the dermatologist needs to know about black hairstyling practices and the risk of traction alopecia (TA). *J Am Acad Dermatol* 2016;75:606-11.

CORRESPONDENTIEADRES

Ria Willemsen

E-mail: riawil@telenet.be



Spinosad, weldra een nieuwe speler op de markt tegen scabiës?

L. Baert¹, L. Temmerman²

Scabiës, veroorzaakt door *Sarcoptes scabiei*, is een dermatologische infectie waarmee wij steeds frequenter geconfronteerd worden in de dagelijkse praktijk. Exacte incidentiecijfers zijn niet gekend gezien er geen meldingsplicht geldt voor de enkelvoudige gevallen.

Momenteel gebruiken wij vooral 3 behandelingsopties die ook worden aanbevolen in de Europese richtlijnen. De meest gekende en ook de oudste optie is permethrine crème 5% (Zalvor). Permethrine werkt enkel mijtdodend en niet eidodend waardoor een herhaalde applicatie na 1 week nodig is. Hoewel deze behandeling vroeger zeer effectief was, vormt resistentie of pseudoresistentie hiertegen steeds meer een probleem. Sinds enkele jaren wordt daarom ook benzylbenzoeaat 10-25% aangewend. Ook dit product is niet eidodend en dient na 1 week opnieuw te worden aangebracht. De richtlijnen adviseren een applicatie op dag 1, 2 en 8. Het grootste probleem met deze behandeling is het irritatief eczeem dat de patiënten ontwikkelen en het piekend, brandend gevoel bij applicatie. Als derde optie weerhouden we per os behandeling met Ivermectine, opnieuw tweemaal toe te passen met een week tussen. Ivermectine is in België niet gemakkelijk beschikbaar en is duur in aankoop, wat een drempel vormt tot het kiezen van deze behandeling.

De behandeling van scabiës is en blijft een heikel punt, onafhankelijk van de gekozen behandeling. De therapietrouw, het volledig correct aanbrengen van het topische product, de herhaalde applicatie na 1 week en de bijkomende hygiënische maatregelen spelen namelijk ook mee. Gezien de limitaties van de huidige behandelingen blijft het zoeken naar nieuwe opties prioritair.

In Amerika werd reeds een ander product, Spinosad (generisch product of Natroba® als merknaam), op de markt gebracht voor scabiës. Spinosad is een fermentatieproduct van een natuurlijk voorkomend bodemorganisme, namelijk *saccharopolyspora spinosa*. Het werd in 1997 voor het eerst geregistreerd als pesticide voor gebruik in de landbouw. In 2011 werd dit actief product goedgekeurd door de FDA voor gebruik ter behandeling van hoofdluizen in een concentratie van 0.9% spinosad in een topische emulsie. [1] Sinds 2021 werd deze indicatie uitgebreid naar behandeling van scabiës vanaf een leeftijd van 4 jaar. [2]

Spinosad werkt in via de nicotine acetylcholinereceptoren en de GABA-receptoren. Het zorgt voor neuronale hyperexcitatie die leidt tot paralyse en de dood. [2] Twee randomised controlled trials werden uitgevoerd met spinosad 0,9% emulsie. Deze toonden een zeer goed effect op vlak van volledige genezing (zowel klinisch, microscopisch als dermatoscopisch). [3] Het brandend gevoel na applicatie werd slechts bij 0,8% beschreven, wat duidelijk minder is dan bij het gebruik van benzylbenzoeaat (14,3 %). [2,3]

Voorlopig wordt er geen resistentie waargenomen, ondanks reeds een decadelang gebruik tegen hoofdluizen. Als bijkomend voordeel heeft Spinosad ook een eidodend effect waardoor niet alleen de larven en de mijten maar ook de eitjes na 1 applicatie afsterven, wat een éénmalige applicatie toelaat. [2] Bovendien is spinosad niet systemisch detecteerbaar na 6 uur applicatie, wat ervoor zorgt dat het veilig bij zwangere vrouwen en tijdens borstvoeding kan gegeven worden. [2] Dit product werd nog niet getest bij kinderen jonger dan 4 jaar en wordt hierdoor ook niet geadviseerd bij deze leeftijdscategorie.

Het middel dient, na voldoende schudden, vanaf de kaakrand tot aan de tenen te worden aangebracht. Pas na 10 minuten mag de patiënt zijn kledij opnieuw aantrekken zodat het product de kans krijgt om in te werken. Na 6 uur dient het te worden afgespoeld onder de douche.

In België wordt spinosad nog niet gebruikt voor medische doeleinden maar wel als insecticide onder de naam 'Conserve garden' (verkocht door onder andere Aveve). Dit wordt verkocht in een flesje van 20ml aan een concentratie van 11,1%. Door dit met water aan te lengen tot 250ml, wordt een concentratie van 0,96% verkregen.

Op onze dienst werd deze behandeling getest bij een 19-tal patiënten. De ziekenhuisapotheek bood een flesje aan van 250 ml, de patiënt diende zelf het volledige product van Conserve Garden aan te vullen met water tot het flesje vol

¹ Dermatoloog-in-opleiding, AZ Maria-Middelares, Gent

² Dermatoloog, AZ Maria-Middelares, Gent

was. Alle patiënten ondertekenden een informed consent na uitgebreide uitleg. De resultaten waren opmerkelijk goed: 14 patiënten waren vrij van scabiës na 1 of enkele 2 behandelingen, 3 patiënten kregen nadien nog een andere behandeling, 1 patiënt gebruikte spinosad 3 keer met ook volledige genezing en 1 patiënt kwam niet op de controle-afspraken. Opvallend was dat er slechts bij 2 patiënten sprake was van een irriterend, brandend gevoel.

Gezien de stijging in incidentie van scabiës, de toenemende (pseudo)resistentie tegen permethrine crème, de irritatieve reactie op benzylbenzoeaat en het moeilijk aankoopbaar zijn van Ivermectine per os in België, lijkt het ons nodig het arsenaal uit te breiden. Spinosad toont in de literatuur en in de praktijk bij onze patiënten een goed effect met minimale bijwerkingen. Daarnaast biedt het eidodend effect, een groot voordeel ten opzichte van de andere behandelingen. Omwille van deze redenen zetten we spinosad graag in de spotlight in de hoop dat deze behandeling ook in België in de toekomst wordt gecommercialiseerd.

LITERATUUR

1. Villegas SC, Breitzka RL. Head lice and the use of spinosad. *Clin Ther.* 2012;34(1):14-23.
2. Fernando DD, Fischer K. Spinosad topical suspension (0.9%): a new topical treatment for scabies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(9):1149-54.1.
3. Seiler JC, Keech RC, Aker JL, Miller W, Belcher C, Mettert KW. Spinosad at 0.9% in the treatment of scabies: Efficacy results from 2 multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):97-103.

CORRESPONDENTIEADRES

Louise Baert

E-mail: louise.baert@ugent.be



Immuun checkpointremmer geïnduceerde IgA pemphigus

TV.M. Bruijn¹, E.L. Plasmeijer², Y.S. Elshot³

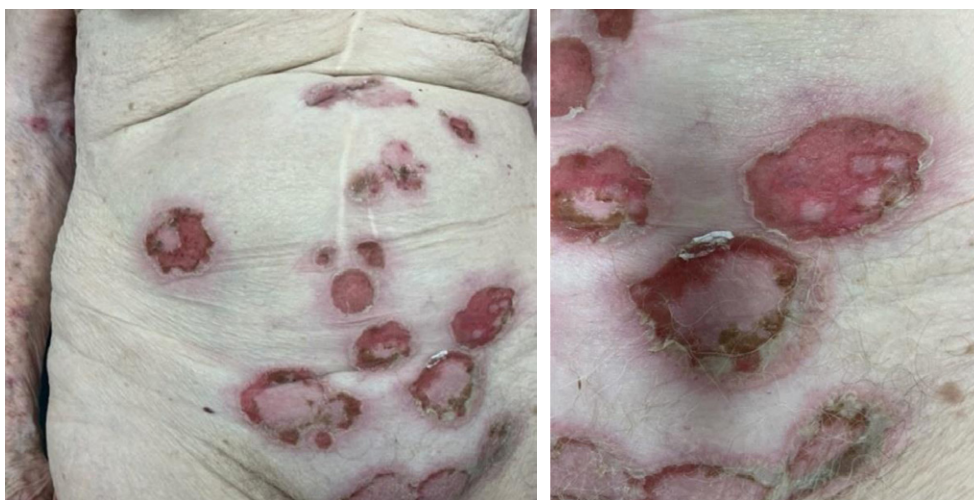
Wij presenteren een 81-jarige patiënte met stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom waarvoor behandeling met pembrolizumab (anti-PD-1). Twee weken na herstart van de behandeling presenteerde patiënte zich met op de romp en extremiteiten gelokaliseerde erosieve, pustuleuze, erythemateuze, annulaire plaques. Histopathologisch en immunofluorescentieonderzoek bevestigden de diagnose van IgA pemphigus. Hoewel de meeste cutane bijwerkingen van anti-PD-1-therapie mild en zelflimiterend zijn, vertonen bulleuze dermatosen vaak een ernstiger en moeilijker te behandelen beloop, waarbij de immunotherapie (tijdelijk) gestaakt moet worden. Vroegtijdige verwijzing naar een dermatoloog voor diagnostiek en behandeling is van belang om het effect op het al dan niet doorzetten van de oncologische behandeling te beperken.

CASUS

Een 81-jarige vrouw, bekend met gemetastaseerd stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom werd doorverwezen naar de polikliniek dermatologie van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis met pijnlijke en slappe pustels en vesikels op de hoofdhuid en axilla. Anamnestic was er na een behandel-pauze van zes maanden recent herstart met pembrolizumab (anti-PD-1) monotherapie. Voorafgaand had zij reeds twee jaar lang een combinatietherapie van pembrolizumab (anti-PD-1) en pemetrexed (cytostaticum) ondergaan zonder cutane bijwerkingen. Twee weken na herintroductie van de pembrolizumab (anti-PD-1) ontwikkelde ze op de hoofdhuid en axillair bei-

derzijds meerdere pijnlijke en jeukende pustels. Na een negatieve banale kweek werd er gestart met minocycline 100mg 1dd per os. Wederom twee weken later meldde patiënte zich met koorts, verdere progressie van de huidafwijkingen en ernstige pruritus. Bij lichamelijk onderzoek werden slappe, deels confluerende bullae en annulair gerangschikte erythemateuze erosieve plaques, voornamelijk gelokaliseerd op de romp en de ledematen, zonder betrokkenheid van slijmvliezen.

Histopathologisch onderzoek toonde een beeld van subcor-neale en intra-epidermale blaarvorming t.g.v. acantholyse met tevens apoptotische keratinocyten, en een gemengd inflam-



Afbeelding 1 en 2. Het klinische beeld toonde op de romp en extremiteiten gelokaliseerde slappe deels confluerende bullae en annulair gerangschikte erythemateuze erosieve plaques.

¹ Anios Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek (AVL) ziekenhuis en promovendus Dermatologie, Amsterdam UMC

² Dermatoloog, Antoni van Leeuwenhoek (AVL) ziekenhuis en dermatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

³ Dermatoloog, Antoni van Leeuwenhoek (AVL) ziekenhuis en dermatoloog, Amsterdam UMC

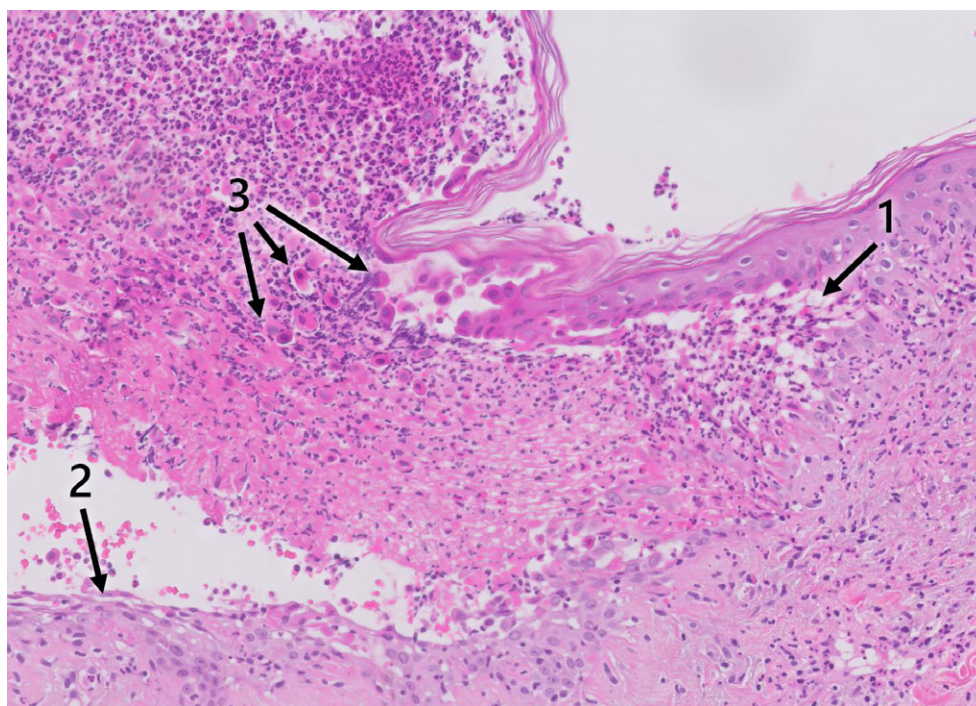
matoir celfiltraat in de onderliggende dermis bestaande uit neutrofielen en eosinofielen. Directe immunofluorescentie (DIF) van de perilesionale huid vertoonde granulaire afzettingen van IgA in de intercellulaire ruimte, met een 'kippen-gaas'-patroon, wat de diagnose van IgA pemfigus ondersteunde. De patiënt werd gestart met oraal prednisolon 40mg 1dd, met stabilisatie van het huidbeeld tot gevolg. Indirecte immunofluorescentie (IIF) was negatief, echter was dit uitgevoerd na de start van prednisolon. Vervolgens werd Dapson 100mg dagelijks gestart, met geplande afbouw van prednisolon over drie maanden. Na 4 weken was patiënte klachtenvrij. Gedurende deze periode werd een gedeeltelijke respons van het gemetastaseerde niet-kleincellig longcarcinoom waargenomen, wat leidde tot de herstart van pembrolizumab (anti-PD-1) na het afbouwen van prednisolon. Echter, binnen twee maanden bleek er sprake te zijn van ziekteprogressie en een verslechtering van de algemene toestand van de patiënt, resulterend in een palliatief zorgtraject.

DISCUSSIE

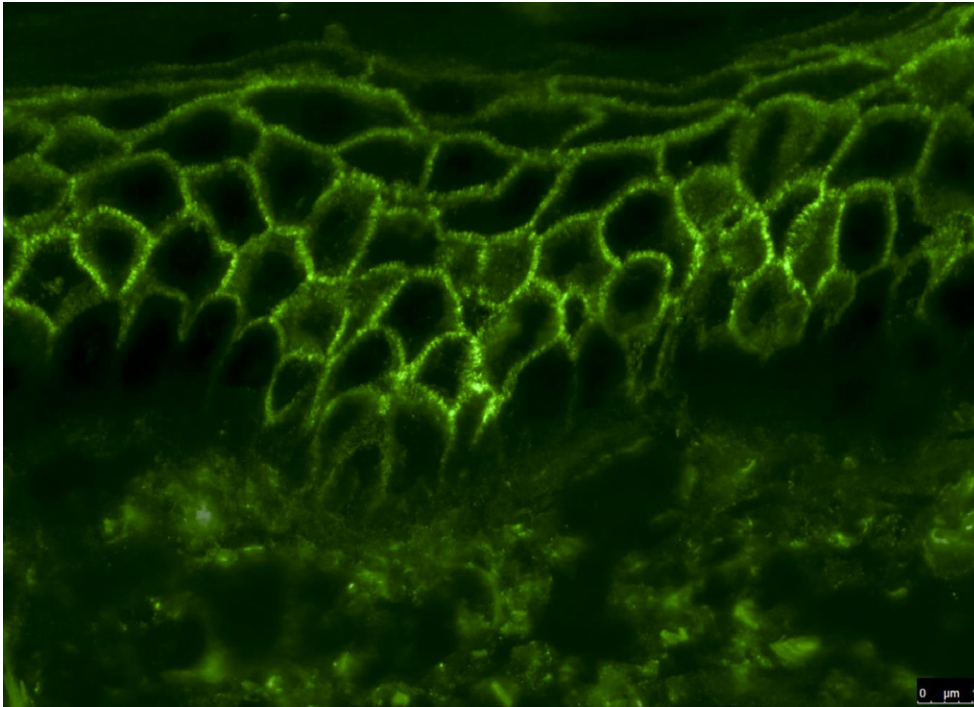
De introductie van immuuntherapie in de vorm van monoklonale antilichamen tegen belangrijke immunologische 'check-points', zoals PD-1, PD-L1 en CTLA-4, heeft de prognose van patiënten met gemetastaseerde kanker aanzienlijk verbeterd. Echter gaat deze geactiveerde immunologische antitumorrespons ook gepaard met een uniek spectrum aan immuun-gerelateerde bijwerkingen. De huid wordt hierbij het vroegst en het vaakst getroffen, waarbij de meest voorkomende klinische presentaties betreffen pruritus, maculopapuleus exantheem of lichen planus-achtige erupties. Hoewel minder vaak voorkomend, worden immunobulleuze dermatosen steeds vaker

gemeld. Deze bulleuze erupties leiden vaak tot een hogere ziektelast voor de patiënt en mogelijk tot onderbreking van de therapie. Bulleus pemfigoïd is de meest voorkomende vorm, echter zijn andere vormen zoals lichen planus pemfigoïdes, slijmvlies pemfigoïd en lineaire IgA dermatose ook gerapporteerd. IgA pemfigus is een zeldzame auto-immuun bulleuze dermatose die wordt gekenmerkt door pijnlijke en jeukende pustuleuze of vesiculobulleuze huidrupties als gevolg van intra-epidermale of dermo-epidermale IgA-afzettingen. Het werd voor het eerst beschreven in 1982, maar kreeg in 1990 een aparte classificatie. De circulerende auto-antilichamen verminderen de desmosomale verbindingen tussen de keratinocyten en veroorzaken daarbij een inflammatoire reactie, wat resulteert in neutrofiele infiltratie en ophoping van de epidermis met daaropvolgende blaar- en pustulvorming. IgA pemfigus wordt doorgaans onderverdeeld in twee subtypen: subcorneale pustuleuze dermatose (gericht op desmosomale proteïne desmocollin-1) en intra-epidermale neutrofiele dermatose (gericht op desmogleïne-1 of -3). Klinische presentatie kan overlappen tussen de twee subtypen, maar omvat over het algemeen op de romp, ledematen en intertrigineuze gebieden gelokaliseerde slappe vesikels en pustels die openbarsten en confluëren tot annulaire of cirkelvormige erythemateuze crusteuze plaques. Mucosale of palmoplantaire betrokkenheid wordt zelden waargenomen en gegeneraliseerde jeuk wordt in de meeste gevallen gemeld (>60%).

De klinische en histopathologische presentatie van IgA pemfigus kan lijken op andere auto-immuun bulleuze huid-aandoeningen. Directe en indirecte immunofluorescentie zijn de gouden standaard voor de diagnose van IgA pemfi-



Afbeelding 3. Histopathologisch onderzoek toonde subcorneale en intra-epidermale pustelvorming met suprabasale splijting (1), deels met beginnende re-epithelialisatie (2) en apoptotische keratinocyten. Hierbij een neutrofiele infiltratie in de dermis met eosinofielen (3). (HE, 100x).



Afbeelding 4. Directe immunofluorescentie (DIF) van perilesionale huid toonde korrelige afzettingen van IgA in de intercellulaire ruimte in een 'kippengaas'-patroon. (fluoresceïne-isothiocyanaat, ×400).

gus. Histologische kenmerken omvatten intra-epidermale blaarvorming, acantholyse en subcorneale pustelvorming. In tegenstelling tot andere bulleuze dermatosen is behandeling met alleen systemische corticosteroiden vaak niet voldoende. Dapsone, oorspronkelijk een antibioticum gebruikt bij de behandeling van lepra, is vaak het geneesmiddel van eerste keuze als primaire behandeling omdat het zowel antimicrobiële als neutrofiële anti-inflammatoire effecten heeft. Binnen de dermatologie zijn deze eigenschappen essentieel voor de behandeling van talrijke dermatologische aandoeningen, waaronder chronische inflammatoire ziekten, auto-immuun bulleuze erupties en neutrofiel- en/of eosinofiel-gemedieerde huidaandoeningen.

IgA pemfigus is geassocieerd met meerdere lymfoproliferatieve en auto-immuunziekten. Echter, geneesmiddelen geïnduceerde IgA pemfigus is zeer zeldzaam, met slechts enkele casus die deze zeldzame ziekte verbinden met thiolgeneesmiddelen of adalimumab. [1,2] In de oncologische setting is slechts één geval van imatinib-geïnduceerde subcorneale pustulaire dermatose gepubliceerd door Sinha et al. [3]

Concluderend, presenteren we een zeldzaam geval van pembrolizumab-geïnduceerde IgA pemfigus. Aangezien immuuntherapie met checkpointremmers steeds breder wordt ingezet, moeten oncologische zorgverleners zich bewust zijn van het brede scala aan bulleuze huidbijwerkingen die voort kunnen komen uit deze behandeling. Vroegtijdige herkenning en multidisciplinaire behandeling is essentieel om stopzetting van de kankerbehandeling te voorkomen.

TREFWOORDEN

IgA pemfigus – immuuntherapie – checkpoint remmer – bulleuze dermatosen, anti-PD-1

LITERATUUR

1. Kishimoto K, Iwatsuki K, Akiba H, Motoki Y, Kaneko F. Subcorneal pustular dermatosis- type IgA pemphigus induced by thiol drugs. *Eur J Dermatol.* 2001;11:41-4.
2. Saunderson MB, Glassman SJ. Palmoplantar subcorneal pustular dermatosis following adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *Int J Dermatol.* 2013;52:624-8.
3. Sood A, Sinha P, Raman DK, Sinha A. Imatinib-induced IgA pemphigus: subcorneal pustular dermatosis type. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(5):331-333.

CORRESPONDENTIEADRES

Tristan Bruijn

E-mail: t.bruijn@nki.nl



Klinische en ultrastructurele remissie van M. Hailey-Hailey na Erbium:YAG laser

M.P.H. Debeuf^{1,2}, V.L.R.M. Verstraeten^{1,2,3}

Morbus Hailey-Hailey is een autosomaal dominante genetische huidaandoening die zich kenmerkt door pijnlijke erosieve plaques in de huidplooien. De ziekte kan resulteren in een fors verminderde levenskwaliteit. Door klinische heterogeniteit wordt de ziekte vaak laat gediagnosticeerd. De behandeling is vooral gericht op het onderdrukken van inflammatie en leidt meestal niet tot langdurige remissie. Hier presenteren wij de klinische en ultrastructurele remissie van 77 Hailey-Hailey plaques na een eenmalige behandeling met Er:YAG laser ablatie.

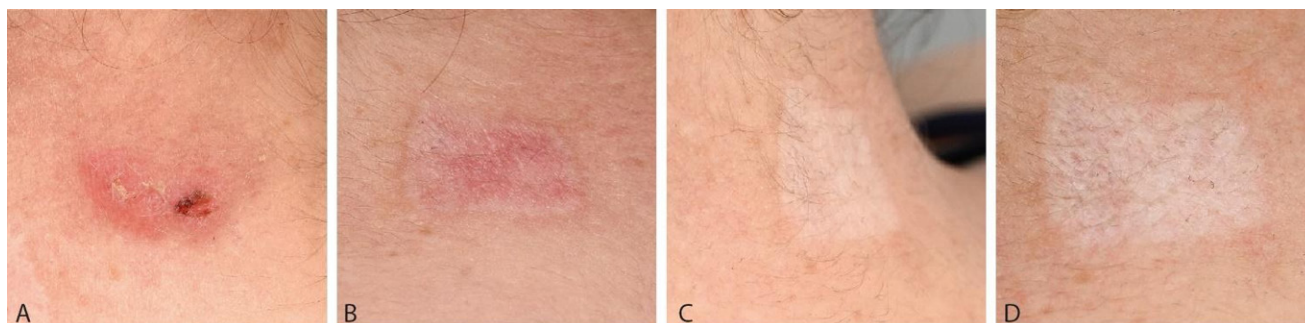
ACHTERGROND

Morbus Hailey-Hailey wordt veroorzaakt door een mutatie in het *ATP2C1* gen, dat codeert voor de intracellulaire calciumpomp hSPCA1 in het Golgiapparaat. Deze pomp is cruciaal voor de calciumhomeostase in de cel en voor de verwerking van desmosomale eiwitten. Het defect in calciumhuishouding leidt tot verzwakte desmosomen. Hierdoor wordt de hechting tussen keratinocyten in de epidermis verstoord waardoor ze elkaar loslaten en er histologisch acantholyse optreedt. De huidige behandelmogelijkheden zijn beperkt en zorgen meestal niet voor lange termijn remissie. Door de enorme impact op kwaliteit van leven is de vraag naar nieuwe behandelingen groot. Dermabrasie en chirurgische verwijdering van Hailey-Hailey letsels zijn enkele malen beschreven met goede baat, doch tevens een iets groter risico op complicaties zoals infectie, littekenvorming en een slechtere genezingstendens. [1]

Het gebruik van Er:YAG ablatieve laser (2940 nm) is een alternatieve behandeling waarbij goede resultaten in enkele case reports zijn beschreven. [1,2] Echter ontbreken grotere studies naar het effect van deze behandeling en wordt het in de reguliere patiëntenzorg nog maar weinig toegepast.

METHODEN

Acht patiënten presenteerden zich op de polikliniek dermatologie met pijnlijke erosieve huidletsels gelokaliseerd in de huidplooien (figuur 1A). Op basis van kliniek, histopathologie en genetisch onderzoek van het *ATP2C1* gen, werd de diagnose M. Hailey-Hailey gesteld. Deze patiënten werden eerder behandeld met topicale corticosteroïden, topicale en orale antibiotica, calcineurineremmers of botulinetoxine injecties. Helaas bleken deze behandelingen onvoldoende effectief en zorgde dit niet voor een langdurige remissie. In totaal zijn

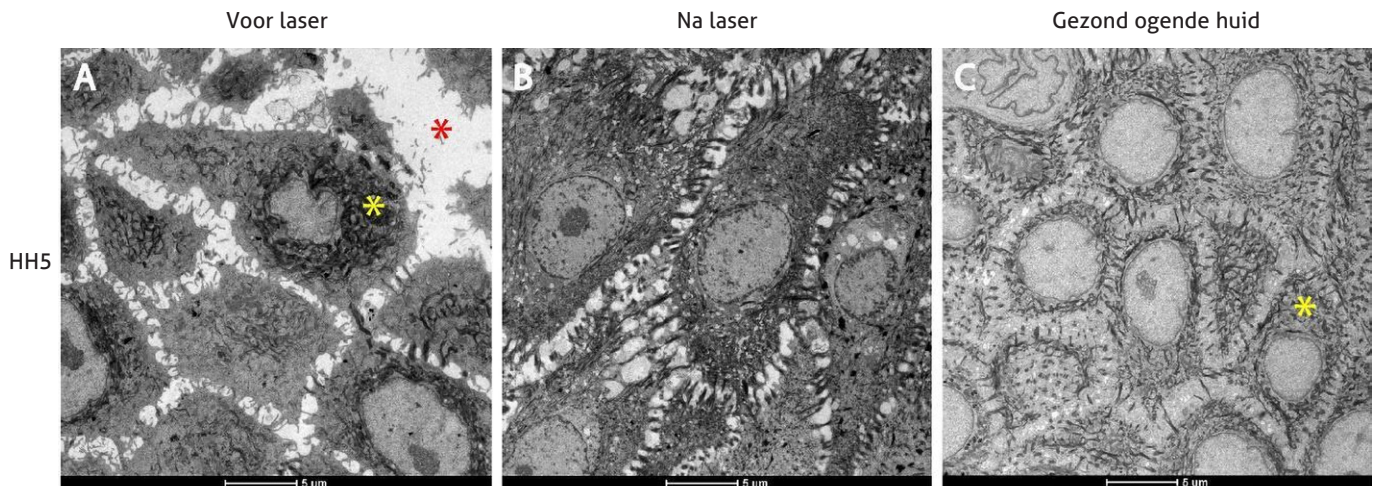


Figuur 1. Erbium:YAG laser ablatie van een M. Hailey-Hailey plaque in de hals A) Een erosieve plaque voor behandeling B) Status 2,5 maanden na ablatieve laser met resterythema in gelaserde plaque, geen teken van recidief. C en D) Status 15 en 43 maanden na behandeling. Een gehypopigmenteerd gebied is zichtbaar, geen teken van recidief.

¹ Afdeling dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum +, Maastricht, Nederland

² GROW Research Institute for Oncology and Reproduction Maastricht University, Maastricht, Nederland

³ Dermadok Huidkliniek, Antwerpen, België



Figuur 2. Elektronenmicroscopie van een Hailey-Hailey plaque in patiënt 5 (HH5) voor Erbium:YAG laser (A), 6 weken na Erbium:YAG laser (B), en in gezond ogende huid (C). Weinig tot geen desmosomen zijn aanwezig in de Hailey-Hailey plaque voor lasertherapie waardoor de keratinefilamenten clusteren rondom de kern (clumping; gele ster) en acantholyse ontstaat (A; rode ster). 6 weken na lasertherapie herstelt het aantal desmosomen zich en is de intercellulaire afstand verminderd. Het keratinenetwerk is niet meer geaggregeerd rondom de kern (B). In de gezond ogende huid wordt in 70% van de keratinocyten meer clumping (gele ster) en perinucleaire retractie geobserveerd, ondanks hetzelfde aantal desmosomen als in de gelaserde huid (C).

77 Hailey-Hailey letsels eenmaal gelaserd met de ablatieve Erbium:YAG laser en één tot vijf jaar opgevolgd (mediane follow-up 38 maanden). Op basis van poliklinische consulten en fotografische documentatie werd beoordeeld of er sprake was van remissie. Voor een ultrastructurele studie met elektronenmicroscopie werden bipten afgenomen van één M. Hailey-Hailey plaque bij elke patiënt voor behandeling en 6 weken na behandeling, evenals een huidbiopt van gezond ogende huid. Daarnaast werd ook ter vergelijking een huidbiopt van individuen zonder de ziekte van M. Hailey-Hailey afgenomen. Het aantal desmosomen, de intercellulaire afstand tussen keratinocyten en de distributie van het keratine netwerk in het stratum spinosum werden geëvalueerd.

RESULTATEN

Complete remissie werd geobserveerd in 75 van de 77 M. Hailey-Hailey plaques bij een mediane follow-up van 38 maanden na een éénmalige Erbium:YAG laser ablatie tot in de reticulair dermis (figuur 1D). Een hypopigmentatie van het gelaserde gebied kon vanaf 6 weken na laser geobserveerd worden waardoor de desbetreffende behandelaar betrouwbaar kon beoordelen of er sprake was van een recidief in de daaropvolgende follow-up momenten (figuur 1B, C & D). Het resterytheem wat de eerste maanden na behandeling ontstond, verdween over de jaren heen (figuur 1B). Een exacerbatie van M. Hailey-Hailey presenteerde zich elders op het lichaam of aan de randen van het gelaserde gebied maar niet in het oorspronkelijk gelaserde gebied. De twee recidieven presenteerden zich respectievelijk 16 en 17 maanden na behandeling en omvatten een tweetal erythemateuze lenticulaire papels in de submammaire en inguinale huidplooï. De huidtextuur na ablatieve laser was even soepel als de omgevende huid langs het gelaserde areaal.

Op ultrastructureel niveau normaliseerde het aantal desmosomen, de intercellulaire afstand tussen keratinocyten in het stratum spinosum daalde en de perinucleaire retractie van keratine filamenten verminderde en werd gelijkend aan dat van de gezond ogende huid (figuur 2). Opvallend was dat in 70% van de keratinocyten in de gezond ogende huid van de patiënten ondanks een aanwezigheid van desmosomen, de keratinefilamenten zich alsnog retraheerden naar de kern. Deze retractie werd in de gelaserde huid veel minder gezien, en daartoe lijkt de gelaserde huid meer op de huid van individuen zonder M. Hailey-Hailey, dan op hun eigen 'gezond ogende' huid.

BESPREKING

Deze case series laat een langdurige remissie van meerdere jaren zien na één enkele Erbium:YAG laser ablatie van Hailey-Hailey plaques. Deze klinische remissie vertaalde zich ook op ultrastructureel niveau. Interessant is dat clumping van de keratinefilamenten, een ernstige variant van perinucleaire retractie, meer voorkwam in de gezond ogende huid van de patiënten dan in hun gelaserde huid. Eerdere elektronenmicroscopische data toonde een verminderde aanwezigheid van bepaalde desmosomale eiwitten ter plaatse van het desmosomale complex in de gezond ogende huid van patiënten met Hailey-Hailey, wat waarschijnlijk bijdraagt aan de geobserveerde 'clumping'. [3] Door verzwakte desmosomale structuren zullen de keratinefilamenten sneller loslaten en treedt retractie op naar de kern. Gezien keratine filamenten de stevigheid van het celskelet borgen, heeft dit een grote impact op de cel. Onze bevindingen suggereren dat Er:YAG laser leidt tot stabielere desmosomale structuren en een verhoogde cellulair integriteit, en dit voor meerdere jaren.

CONCLUSIE

Een éénmalige Erbium:YAG laserbehandeling leidt tot langdurige remissie van Hailey-Hailey plaques. Hierbij lijkt de vernieuwde huid na laserbehandeling meer op die van individuen zonder M. Hailey-Hailey dan op de gezond ogende huid van de patiënt.

TREFWOORDEN

Morbus Hailey-Hailey – genodermatose - Er:YAG laser - ablatieve laser - klinische remissie - behandeling

KEYWORDS

Morbus Hailey-Hailey – genodermatosis - Er:YAG laser - ablative laser - clinical remission - therapy

LITERATUUR

1. Arora H, Bray FN, Cervantes J, Aizpurua LAF. Management of familial benign chronic pemphigus. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2016;9:281.
2. Wollina U, Hansel G, Lotti T, Vojvodic A. Successful Treatment of a Widespread Pemphigus Chronicus Familiaris (Hailey-Hailey) By Erbium-YAG-Laser. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(18):3070.
3. Tada J, Hashimoto K. Ultrastructural localization of cell junctional components (desmoglein, plakoglobin, E-cadherin, and β -catenin) in Hailey-Hailey disease, Darier's disease, and pemphigus vulgaris. *J Cutan Pathol*. 1998;25(2):106-15.

CORRESPONDENTIEADRES

Marie-Eline Debeuf

E-mail: marieeline.debeuf@mumc.nl



Zolang er zweet is, is er hoop

L. Destrooper¹, M. Goeteyn¹, E. Wittouck¹, I. Van Den Berghe², S. Bosma¹

Een 28-jarige man presenteert zich voor de eerste maal op de dienst dermatologie met episodes van vluchtige jeukende rode huiduitslag uitgelokt door warmte, inspanning, stress en pikante voeding. Initieel wordt gedacht aan cholinerge urticaria. De ingestelde behandeling met antihistaminica geeft onvoldoende effect. Enkele maanden later zien we hem terug omwille van een acute deterioratie met bijkomende klachten van warmte-intolerantie, pijn en anhidrose. Is de vooropgestelde diagnose correct?

CASUS

Een 28-jarige man meldt zich voor de eerste maal aan op de dienst dermatologie met klachten van kortdurende episodes van jeukende rode huiduitslag. Als uitlokkende factoren vermeldt de patiënt warmte, inspanning, stress en pikante voeding. Er is geen geassocieerd angio-oedeem. In de voorgeschiedenis weerhouden we sarcoïdose. Verder zijn er systeemamnestisch weinig bijzonderheden. Klinisch zien we vluchtige rode miliare tot lenticulaire papeltjes verspreid over het lichaam. Clinico-anamnestisch wordt de diagnose van cholinerge urticaria gesteld waarvoor een behandeling met antihistaminica wordt opgestart. Gedurende een warme zomerperiode presenteert de patiënt, die op een zolderkamer zonder aircoconditioning woont, zich op de dienst spoedgevallen. Hij ondervindt een acute deterioratie met bijkomende klachten van aanvalsgewijze brandende pijn, anhidrose en warmte-intolerantie. De psychische impact is zo groot dat de patiënt een bijkomende angststoornis ontwikkelt en zich sociaal isoleert. Het geheel aan klachten doet een andere (huid) pathologie vermoeden. In samenspraak met de patiënt wordt er beslist om over te gaan tot een korte opname ter verdere uitwerking. Een grondig neurologisch nazicht met onder meer een uitwerking voor small fiber neuropathie als mogelijke

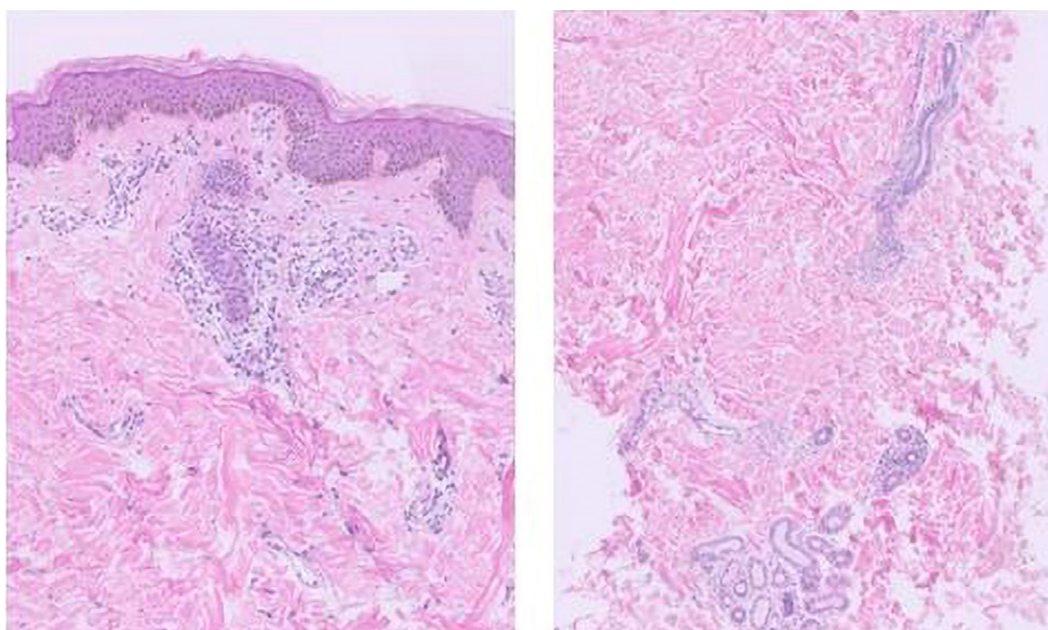
complicatie van sarcoïdose toont geen abnormaliteiten. Ook reumatologisch en endocrinologisch nazicht zijn negatief. Er wordt een jodium-zetmeel zweetttest uitgevoerd. Hierbij bemerken we een gegeneraliseerde anhidrose met uitsparing van de axillae (figuur 1). Gedurende inspanning zien we papeltjes verspreid over het lichaam die gedurende een 10-tal minuten aanwezig blijven en nadien spontaan regresseren. Bij dergelijke aanval wordt er bijkomend een biopsie afgenomen. Het anatomopathologisch onderzoek toont een peri-eccrien lymfocytair infiltraat met een eosinofiel hyalien materiaal in de zweetkliergang zonder argumenten voor urticaria (figuur 2). Op basis van deze bevindingen wordt bij opname de tentatieve diagnose van miliaria profunda vooropgesteld. Er wordt geadviseerd om situaties van zweten en warmte strikt te vermijden. Verder wordt een behandeling met isotretinoïne opgestart in een poging om de occlusie ter hoogte van de zweetkliergang op te heffen. Na enkele weken ervaart de patiënt beterschap van de klachten met opnieuw een beperkte mogelijkheid tot transpireren. Na verder grondig literatuurnazicht komen we tot de diagnose van *acquired idiopathic (generalized) anhidrosis (AI(G)A)* met als subvorm *sweat gland dysfunction*. [1,2]



Figuur 1. Jodium-zetmeeltest toont gegeneraliseerde anhidrose met uitzondering van de axillae.

¹ Dermatologie, AZ Sint-Jan, Brugge

² Anatomopathologie, AZ Sint-Jan, Brugge



Figuur 2. Het anatomopathologisch resultaat toont een peri-ecrien lymfocytair infiltraat met hyalien materiaal in de zweetkliergang.

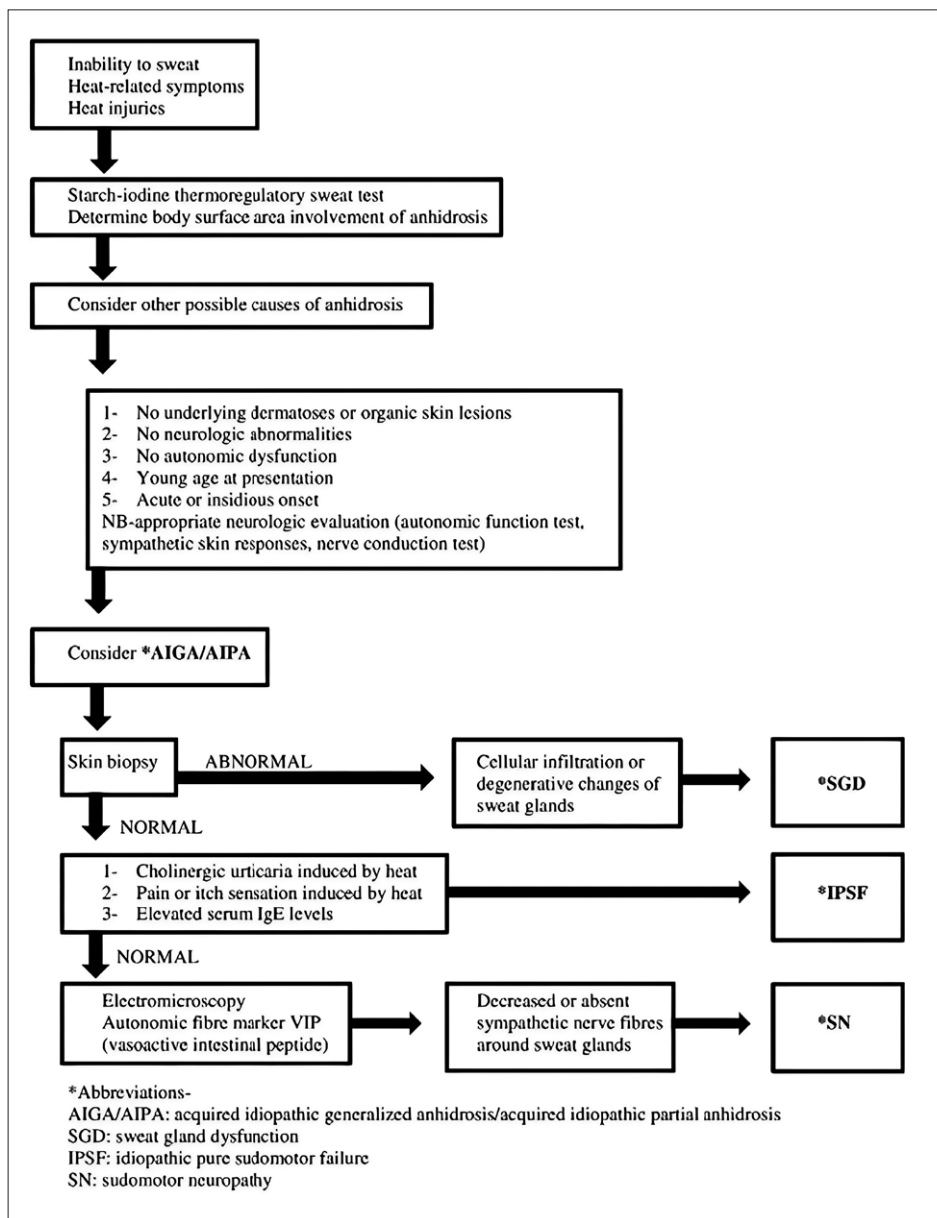
DISCUSSIE

Acquired idiopathic (generalized) anhidrosis (AI(G)A) is een zeldzame aandoening gekarakteriseerd door het plots optreden van anhidrose/hypohidrose zonder een duidelijke onderliggende metabole of neurologische stoornis als oorzaak.

[3] Gebaseerd op het diagnostisch algoritme van Chen et al. [2] wordt er in onze casus ten eerste een gegeneraliseerde anhidrose met uitsparing van de axillae geobserveerd door middel van een jodium zetmeel zweettest. Een mogelijke verklaring waarom er nog zweetproductie waar te nemen is ter hoogte van de axillae, is omdat deze regio ook apocriene zweetklieren bevat. [4] Ten tweede kunnen we in onze casus andere onderliggende oorzaken van anhidrose zoals dermatologische, neurologische of metabole aandoeningen excluderen. [2] Verder betreft het een jonge patiënt met een acuut op slimerend verloop. Algeheel kunnen we hierdoor tot de diagnose van AI(G)A komen (figuur 3). De exacte prevalentie van AI(G)A blijft onbekend. Er zijn in de literatuur meer dan 100 gevallen gedocumenteerd. De meeste casussen zijn gerapporteerd in Japan. AI(G)A komt opvallend meer voor bij mannen met een piekincidentie tussen 20 en 40 jaar. [1,3,5] Hoewel de exacte pathofysiologie van AI(G)A tot op heden onduidelijk blijft, is er een sterk vermoeden dat het zich afspeelt ter hoogte van de eccriene zweetklieren. In de literatuur worden er drie subtypes van AI(G)A beschreven elk met een eigen pathofysiologisch mechanisme. [1,2,5] Het merendeel valt onder de groep *idiopathic pure sudomotor failure* waarbij een defectieve cholinerge transmissie of cholinerge receptor van de zweetklier aan de basis ligt. Daarnaast kan de sympathische innervatie falen zoals bij de groep *sudomotor neuropathy*. Ten laatste is het mogelijk dat er een zweetklierangdysfunctie optreedt ten gevolge van een occlusie zoals in onze casus (figuur 3). Er is in de literatuur slechts één andere duidelijke casus over deze zweetklierangdysfunctie gedocumenteerd. [6] Hierbij

wordt gespeculeerd dat de occlusie ter hoogte van de zweetkliergang uitgaat van de secretoire cellen. Deze secretoire cellen ter hoogte van de eccriene zweetklieren bevatten granules die bestaan uit PAS-positieve glycoproteïnes. Het exacte mechanisme van secretie van deze granules blijft onduidelijk, hoewel het lymfocytair infiltraat rondom de eccriene zweetklieren een immunologische trigger doet vermoeden. [6] Initieel wordt er in onze casus gedacht aan de diagnose *miliaria profunda*. *Miliaria profunda* is per definitie een dermale of intra-epidermale obstructie van de eccriene afvoergangen door keratotisch materiaal en ander debris. [7] Bij *miliaria* ontstaat een mechanische blokkage door maceratie van het stratum corneum ten gevolge van overmatig zweten. Dit veroorzaakt reeds een transiënte acrosyringale occlusie. Daarenboven zien we in vochtige, warme en occlusieve omstandigheden een proliferatie van de veel voorkomende huidcommensaal *Staphylococcus epidermidis*. Deze huidbacterie zou een heel plakkerige extracellulaire polysaccharide substantie kunnen produceren wat vermoedelijk overeenkomt met de obstruerende PAS-positieve hyaliene substantie in de eccriene zweetklierangden. [8] De bacteriële kolonisatie zorgt voor inflammatie die naar verloop van tijd dieper kan doordringen zodat de occlusie verder toeneemt. [2,7,8] De gelijkenissen tussen *miliaria profunda* en de derde AI(G)A subvorm zijn zo treffend dat wij ons de vraag stellen of *miliaria profunda* een synoniem kan zijn voor de subvorm *sweat gland dysfunction* van AI(G)A.

In conclusie geven we graag mee om bij een vluchtige huid-eruptie waarbij gedacht wordt aan cholinerge urticaria na te gaan of er geen pijnklachten of hypo/anhidrose aanwezig is zodat de diagnose van AI(G)A niet gemist wordt.



Figuur 3. Diagnostisch algoritme AI(G)A.

LITERATUUR

1. Tay LK, Chong WS. Acquired idiopathic anhidrosis: A diagnosis often missed. *J Am Acad Dermatol.* 1 september 2014;71(3):499-506.
2. Chen YC, Wu CS, Chen GS, Khor GT, Chen CH, Huang P. Identification of subgroups of acquired idiopathic generalized anhidrosis. *The Neurologist.* september 2008;14(5):318.
3. Kageyama R, Honda T, Tokura Y. Acquired idiopathic generalized anhidrosis (AIGA) and its complications: Implications for AIGA as an autoimmune disease. *Int J Mol Sci.* januari 2021;22(16):8389.
4. Young AT, Yedidi RS, Raffi J, McCalmont TH, North J, Brinker A, e.a. Idiopathic pure sudomotor failure: A review and two cases. *Int J Womens Dermatol.* 24 december 2020;7(3):276-9.
5. Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, e.a. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 2017;44(4):394-400.
6. Ogino J, Saga K, Kagaya M, Kamada A, Kaneko R, Jimbow K. Idiopathic acquired generalized anhidrosis due to occlusion of proximal coiled ducts. *Br J Dermatol.* 1 maart 2004;150(3):589-93.
7. Kirk JF, Wilson BB, Chun W, Cooper PH. Miliaria profunda. *J Am Acad Dermatol.* 1 november 1996;35(5, Part 2):854-6.
8. Mowad CM, McGinley KJ, Foglia A, Leyden JJ. The role of extracellular polysaccharide substance produced by *Staphylococcus epidermidis* in miliaria. *J Am Acad Dermatol.* 1 november 1995;33(5, Part 1):729-33.

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Destrooper

E-mail: laura.destrooper@ugent.be



Pustulose puzzel

M. Habran

CASUS

Een 37-jarige man presenteerde zich op de spoedgevallen na verwijzing door zijn huisarts. Een tweetal weken hiervoor maakte hij een forse keelontsteking door, ongeveer één week na start van de symptomen bezocht hij zijn huisarts gezien onvoldoende beterschap alwaar feneticilline gestart werd. Twee dagen na opstart ontstonden er pustels op de handen, waarna hij op eigen initiatief de antibiotica staakte. De pustels breidden zich de dagen nadien verder uit, waarvoor zijn presentatie op spoed. De patiënt is niet gekend met psoriasis vulgaris (PV) en psoriasis plaques zijn ook niet te weerhouden op moment van presentatie bij ons. Hij heeft geen jeuk noch pijn, wel is er door de forse pustelvorming t.h.v. de handen wat stramheid bij het plooiën van de vingers. Systeemanamnese was negatief, behoudens persisterende keelpijn.

Klinisch zagen we een gezonde man zonder koorts, met forse pustulose t.h.v. de handpalmen en -ruggen, én voetzolen en -ruggen (zie figuur 1). Verder zagen we t.h.v. de strekzijden van de knieën en de ellebogen eveneens pustels, alsook t.h.v. de stuit en in mindere mate de billen en de achterzijde van de dijen (zie figuur 2). Een bacteriële wisser van een pustel bleek steriel. Een keelwisser voor streptokokken bleef ook negatief. Een bloedname werd verricht, dewelke leukocytose met neutrofilie toonde, naast een gestegen CRP (62.9 mg/L).

Differentieel diagnostisch gaat de voorkeur hier sterk uit naar een forse palmoplantaire pustulose (PPP). Enige reserve dient

behouden te blijven voor een mogelijke evolutie naar een psoriasis pustulosa generalisata, type von Zumbusch, doch hiervoor ontbrak het abrupte begin met erytheem gepaard gaande met de pustulatie. Daarnaast was de patiënt niet algemeen onwel, maakte hij geen koorts en vertoonde hij geen extracutane manifestaties. Er werd gestart met acitretine aan een dosis van 25mg/d, naast opstart van een sterk topicaal corticosteroid voor de aangedane zones van de huid. Gezien mogelijk nog een infectieuze problematiek persisteerde, werd aanvullend clindamycine gestart aan een dosis van 300mg 3x/d gedurende één week. Bij controle na één week weerhiel den we een zéér gunstige evolutie, echter wel met persisteren van de pustels aan handpalmen en voetzolen.

DISCUSSIE

PPP is een zeldzame, inflammatoire aandoening van handpalmen en voetzolen, is invaliderend en vaak therapieresistent. Typerend is het chronisch recidiverend karakter, zo kan het jaren persisteren met periodes van volledige of partiële remissie, onderbroken door intermittente exacerbaties. Het komt vaker voor bij vrouwen. Roken is de meest gekende uitlokkende factor, maar ook andere factoren zoals infecties, stress en bepaalde medicatie (zoals anti-TNF behandelingen) zijn beschreven triggers. [1]

Er is geen gouden standaard voor de behandeling van PPP en geen enkele behandeling is genezend. Topische potente glucocorticoïden worden beschouwd als de eerstelijnsbehan-



Figuur 1. hand-voetaantasting.



Figuur 2. pustulatie predilatatieplaatsen psoriasis.

deling, echter hebben deze vaak over het algemeen slechts een beperkte effectiviteit, voornamelijk vanwege de lage penetratie in de dikke hoornlaag van de handpalmen en voetzolen. Bij fothotherapie, o.a. NB-UVB en PUVA, worden er ook goede responsen waargenomen, maar er zijn wel frequente recidieven. Voor de systemische behandeling van PPP zijn verschillende geneesmiddelen beschikbaar met ook verschillende resultaten. De meest gebruikte systemische behandeling is acitretine, het is een effectieve behandeling en wordt ook beschouwd als de eerstelijns systemische therapie. Beperkingen van deze behandeling liggen onder andere in zijn teratogeniciteit, naast zijn gekende nevenwerkingen zoals mucocutane droogte en lipidenstoornissen. Daarnaast kunnen methotrexaat, tetracycline en ciclosporine ook een meerwaarde bieden. [1]

Voor PV hebben de biologische behandelingen de therapeutische aanpak van ernstige en refractaire gevallen enorm veranderd. De hoge kosten en mogelijke bijwerkingen hebben het echter noodzakelijk gemaakt om criteria toe te passen voor het voorschrijven hiervan. De meeste fase 2- en 3-gecontroleerde en gerandomiseerde studies sloten patiënten met PPP uit, wat maakt dat de gegevens over de werkzaamheid van deze middelen bij patiënten met PPP dus schaars zijn. [1]

De gegevens die we hebben over anti-TNF behandeling bij PPP tonen tegenstrijdige resultaten. Paradoxaal zijn er zelfs gevallen beschreven waarbij onder deze behandeling, gegeven voor een andere indicatie, er een de novo PPP kan ontstaan of een exacerbatie van een al bestaande PPP kan optreden. Dit is dus grotendeels een verlaten piste als behandelingsmodaliteit. Ustekinumab (anti IL-12/23) toonde eerder matige resultaten waarbij toch adequate controle kon bekomen worden. Gelijkaardige resultaten worden beschreven in enkele kleinere studies voor secukinumab en brodalumab (anti IL-17). Voor guselkumab (anti IL-23) vermeldde een klinische trial van Blauvelt et al dat er een significant klinisch opklaren was van de pustels vs. placebo. Verder trad er bij 90% van de patiënten behandeld met guselkumab verbetering op. Apremilast, een selectieve PDE-4 inhibitor, toont ondanks dat het maar

matige resultaten boekt bij PV wel efficaciteit bij moeilijker te behandelen subtypes van psoriasis, zoals nagelpsoriasis, scalp-psoriasis en palmoplantaire psoriasis. Het vermoeden dat de werking op een breed spectrum van cytokinen plaatsvindt, maakt dat er ook mogelijks een plaats is voor apremilast als therapeutische optie voor PPP, en de beperkte data tot nu toe lijkt dit ook te bevestigen. [1,2]

Naast de reeds gekende behandelingen voor PV, werd er ook gekeken naar enkele nieuwere molecules, waaronder HuMab10F8 (anti-IL8), spesolimab (anti IL-36, behandeling voor psoriasis pustulosa generalisata) en anakinra (anti-IL1). Deze toonden jammer genoeg allen teleurstellende bevindingen, waarbij er onvoldoende efficaciteit kon aangetoond worden, of door veiligheidsredenen studies eerder werden afgesloten. Voor janus kinase inhibitoren is er momenteel een klinische trial lopende voor PPP, enkele case reports met tofacitinib toonden al veelbelovende resultaten. Guselkumab is de enige biologische behandeling die wereldwijd een goedkeuring heeft voor de specificatie indicatie van PPP, zoals in Japan. Daarnaast zou risankizumab (anti IL-23) in afwachting zijn van goedkeuring voor PPP, voorlopig ook enkel in Japan. [1]

LITERATUUR

1. Freitas E, Rodrigues MA, Torres T. Diagnosis, screening and treatment of patients with palmoplantar pustulosis (PPP): A review of current practices and recommendations. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020 Aug 14;13:561-578. doi: 10.2147/CCID.S240607. PMID: 32884319; PMCID: PMC7439281.
2. Bertelsen T, Egeberg A, Skov L, Rasmussen M, Bryld L, Funding A, Ajgeiy K, Aagaard DT. Drug survival of biologic therapies for palmoplantar pustulosis: A nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Oct 19. doi: 10.1111/jdv.19584. Epub ahead of print. PMID: 37859514.

CORRESPONDENTIEADRES

Melanie Habran

E-mail: melanie.habran@uzleuven.be



Endogene ochronosis

R. Ottevanger¹, R. van Doorn², A. Leeman²

De casus: Een 59-jarige patiënte presenteerde zich op onze polikliniek in het LUMC na een verwijzing door de oogarts. Zij was aldaar gezien in verband met conjunctivale pigmentaties van het rechteroog die de afgelopen tijd in omvang leken toe te nemen. Er bestond bij de oogarts verdenking op conjunctivaal melanoom en er werd een diagnostische excisie verricht. Patiënte meldde echter ook pigmentaties op de huid te hebben opgemerkt.

Patiënte vertelde ons sinds ongeveer 10 jaar verkleuringen bij de ogen, de vingers, de vingernagels en de oren te hebben opgemerkt. Zij had hiervoor nooit eerder een therapie en heeft ook geen over-the-counter geneesmiddelen geprobeerd, of voorafgaand aan het ontstaan van de huidafwijkingen gesmeerd. Zij had een blanco voorgeschiedenis behoudens een basaalcelcarcinoom op de neusrug in 2021 waarvoor zij Mohs chirurgie onderging, en status na enkele banale infecties (urine-weginfectie, bovenste luchtweginfectie) waarvoor zij gedurende haar leven wel eens antibiotica had gebruikt. Bij tractus anamnese kwamen alleen gewrichtsklachten van de knieën en rug zonder tekenen van artritis aan het licht. Bij navraag vermeldde zij al haar leven lang donkergekleurde urine te hebben. Er waren geen mensen in de familie met vergelijkbare klachten.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij aan de mediale zijde van de conjunctivae van beide ogen matig scherp begrensde, lenticulaire blauwgrijze maculae. Ook ter plaatse van de scapha

van beide oren werden slecht afgrensbare grijze maculae gevonden. Er waren op de laterale zijde van de pollux en digitus II van de rechterhand vijf en op de laterale zijde van digitus II van de linkerhand één lenticulaire ronde tot ovale matig scherp begrensde blauw-grijze maculae met ter plaatse lichte hyperkeratose te zien. Het proximale gedeelte van de nagels van digitus III-V van de rechterhand waren tevens deels blauwgrijs gekleurd.

Op basis van de distributie van de blauwgrijs gekleurde maculae werd endogene ochronosis overwogen als oorzaak. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan andere vormen van dyschromia cutis zoals exogene ochronosis bij hydrochion gebruik, hyperpigmentatie door minocycline, gelokaliseerde argyria door zilverzoutenstapeling, of chrysiasis door goudzoutenstapeling. Patiënte bleek echter niet aan exogene stoffen die hyperpigmentatie kunnen veroorzaken te zijn blootgesteld.

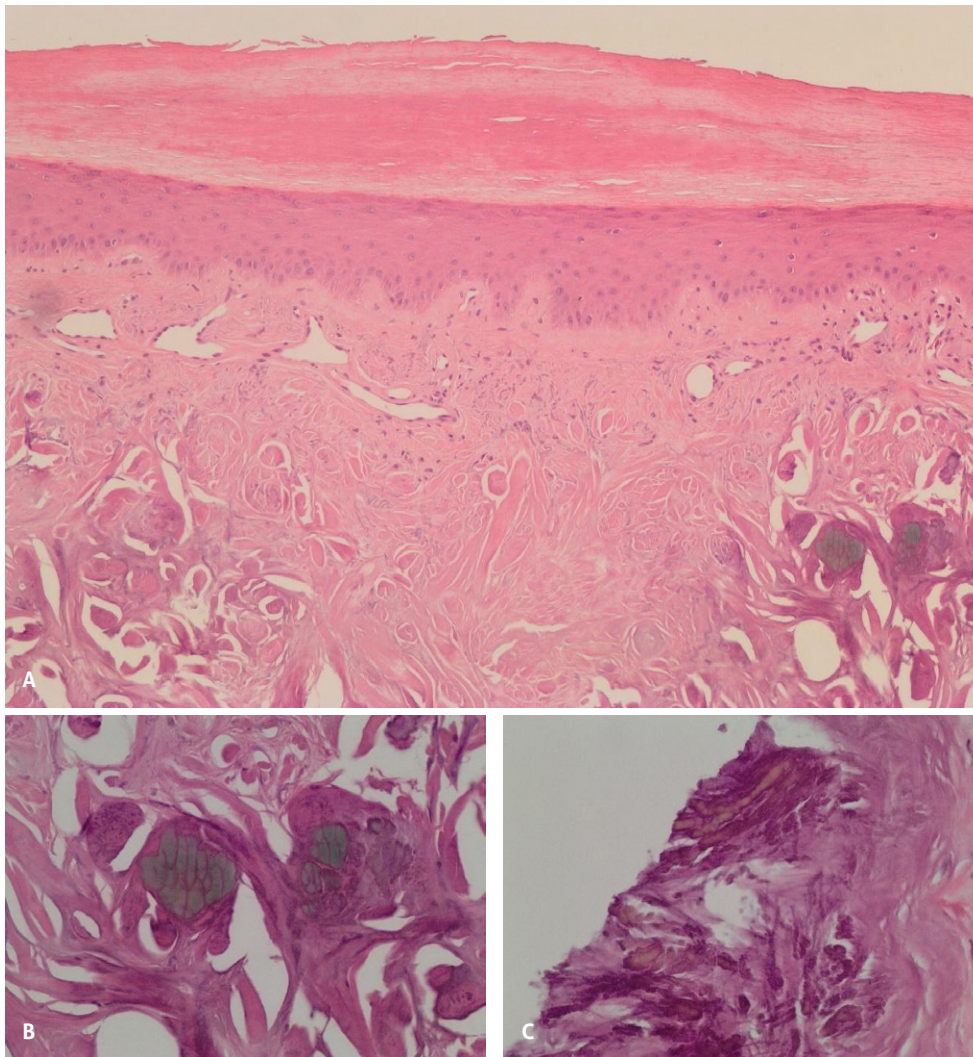
Er werd een oriënterend bloedonderzoek verricht dat geen



Figuur 1. Blauwgrijze verkleuringen aan digiti, oren en nagels van de handen.

¹ Aios Dermatologie, Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum



Figuur 2. Huidbiopt met wanordelijk gerangschikte collageenbundels en olijfgroene deposities in de dermis (overzicht in a, detail in b) en okergele deposities in het shave biopt van de conjunctiva (c)

afwijkingen in bloedbeeld, geen verhoogde ontstekingsparameters, hyperglycaemie, gestoorde lever- of nierfunctie liet zien. Een urinesediment toonde geen afwijkingen. Ook werd een deel van de urine overnacht bewaard, waarbij de volgende dag een ietwat doch niet opvallende donkere verkleuring van de urine opviel. Een biopt genomen van een gepigmenteerde macula van de vinger liet in de dermis een uitgebreide zwelling van wanordelijke collageenbundels met regelmatige centraal basofiele korreling zien, met oppervlakkig in de dermis tevens gefragmenteerde elastine vezels en olijfgroene deposities.

Ook het shave biopt van de oogarts toonde grof collageen met een wat basofiel korrelig aspect en in dit materiaal werden op een aantal plaatsen uitgebreide deposities van okergeel tot olijfgroen deels amorf en deels brokkelig materiaal gezien, wat typisch is voor ochronosis. Tot slot werd serum ingestuurd voor DNA-diagnostiek naar mutaties in het *HGD*-gen zoals kan worden gevonden bij endogene ochronosis. De ingezette gendiagnostiek bevestigde dat het ging om een endogene ochronosis met een homozygoot aangetoonde sequentievariant (c.502G>A p.(Glu168Lys)) in het *HGD* gen welke hoogstwaarschijnlijk pathogeen is. [1]

BESPREKING

Endogene ochronosis is een blauwzwarte tot bruinzwarte verkleuring van bindweefsel veroorzaakt door een stapeling van homogentisinezuur. Het is het gevolg van alkaptonurie, een zeldzame autosomaal recessief overervende afwijking waarbij door een mutatie in het *HGD* gen tyrosine niet volledig kan worden afgebroken. [2] Tyrosine wordt via een reeks enzymatische reacties afgebroken tot een product dat door het lichaam kan worden uitgescheiden. Bij mensen met alkaptonurie wordt één van de bij dit proces betrokken enzymen, namelijk homogentisinezuur oxidase, geïnactiveerd. Hierdoor kan het tussenproduct homogentisinezuur niet verder worden afgebroken en zullen serumniveau's van homogentisinezuur, ook wel alkaptonen genoemd, stijgen en vervolgens polymeriseren en oxideren in kraakbeen en andere weefsels. Op jonge leeftijd kunnen ouders opmerken dat de urine van een kind met alkaptonurie donker tot zelfs zwart verkleurt in de luier. Verkleuring van de huid of kraakbeen kan worden gezien op elke leeftijd, maar presenteert zich vaak vanaf het 30^{ste} tot 40^{ste} levensjaar. Botafwijkingen, zich presenterend als rugpijn en pijn aan grote gewrichten, kunnen met een röntgenfoto worden aangetoond. Ook klachten van pezen en klepafwijkingen aan het hart kunnen worden gezien. [3] Cardiale

afwijkingen betreffen meestal mitralisklep of aortaklep verharding en calcificaties, en kunnen met echocardiografie in beeld worden gebracht.

De diagnose wordt gesteld op basis van de distributie van de blauwgrijze maculae, de positieve familieanamnese, urineonderzoek, histopathologische veranderingen in het huidbiopt en DNA-onderzoek. Een huidbiopt kan de karakteristieke verzameling van okergeel tot geelbruin pigment in de dermis tonen. Het pigment wordt gezien in architectonisch afwijken- de collageenvezels of elastinevezels. Daarnaast kan korrelig pigment worden gezien in macrofagen, endotheelcellen, het basaalmembraan van de epidermis en huidadnexen.

Behandeling van endogene ochronosis is voornamelijk gericht op het tegengaan van de vorming van nieuwe deposities. Een hoge dosering van vitamine C oraal dagelijks voor ten minste 6 maanden heeft wisselende resultaten laten zien. Daarnaast is gebruik van een tyrosine en fenylalaline-arm oftewel eiwit-arm dieet (maximaal 1.3g/kg/dag) om stapeling tegen te gaan beschreven. Nitisinone is een middel dat wordt gebruikt in de behandeling van erfelijke tyrosinemie en kan worden ingezet om het ziektebeloop bij alkaptonurie te beïnvloeden.

[4] Voor de pigmentatie in de huid kan gebruik van een laser (Q-switched ruby) worden overwogen.

LITERATUUR

1. Higashino K, Liu W, Ohkawa T, Yamamoto T, Fukui K, Ohno M, et al. A novel point mutation associated with alkaptonuria. *Clin Genet.* 1998;53(3):228-9.
2. Efridi W, Dhamoon AS. Ochronosis. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2023.
3. Turgay E, Canat D, Gurel MS, Yuksel T, Baran MF, Demirkesen C. Endogenous ochronosis. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):e865-8.
4. Judd S, Khedr M, Milan AM, Davison AS, Hughes AT, Needham A, et al. The nutritional status of people with alkaptonuria: An exploratory analysis suggests a protein/energy dilemma. *JIMD Rep.* 2020;53(1):45-60.

CORRESPONDENTIEADRES

Rosanne Ottevanger

E-mail: r.ottevanger@lumc.nl



Textieldermatitis op de werkvloer

L. Nijman¹, G. de Groene², T. Rustemeyer³

Textieldermatitis komt verrassend vaak voor. Deze casus laat zien dat het op tijd identificeren van deze diagnose zeer wenselijk is, aangezien het een significante invloed kan hebben op de levenskwaliteit van een patiënt en er vaak sprake is van een diagnostische delay. Dermatologen dienen op de hoogte te zijn van het herkennen van een patiënt met textieldermatitis en de mogelijkheden voor aanvullend onderzoek.

CASUS

Een 47-jarige man werd via de bedrijfsarts naar de dermatologie poli verwezen van het Amsterdam UMC met een verdenking op een contactallergie. Hij presenteerde zich met diffuus erythematosquameuze, matig scherp begrensde plaques, folliculaire papels en vesikels op de polsen en de gehele benen. Vooral de knieholtes, liezen en polsen waren aangedaan. De klachten zijn al drie jaar continu aanwezig, waarbij hij door de huisarts en een dermatoloog in een perifeer ziekenhuis behandeld was, zonder klinische verbetering. Hij is niet atopisch belast en heeft een blanco voorgeschiedenis. Verder is hij werkzaam als operator bij een oliebedrijf en ervaart hij minder klachten tijdens vakanties.

De eerste episode begon toen zijn werkkleding werd gewijzigd van donkerblauwe katoenen kleding naar brandwerende kleding, rood van kleur. De brandwerende kleding was gemaakt van materiaal gerelateerd aan nylon, een synthetische textielvezel. De patiënt is uiteindelijk overgegaan op rode katoenen werkkleding, maar de klachten verslechterden. Onder zijn pak droeg hij een onderbroek en een katoenen T-shirt; hij had geen klachten op zijn romp of armen, soms wel op de billen. De patiënt dacht zelf een allergie te hebben op het wasmiddel wat in het bedrijf werd gebruikt om zowel de katoenen werkkleding als de rode, brandwerende kleding te wassen. De klachten werden zo ernstig dat hij moeilijk kon slapen door continu aanhoudende jeuk. Hij was daarom genooddaakt op een afdeling te werken waar hij geen werkkleding meer hoefde te dragen. Dit resulteerde in verlichting van zijn klachten.

In het Amsterdam UMC werden epicutane testreeksen ingezet. De Europese basale testreeks, aanvullende textielkleurstofreeksen, brandvertragers uit het pak en de stof van de werkkleding werden getest. De patiënt testte onder andere positief op de stof van de werkkleding en verschillende textielkleurstoffen: textile dye mix, Reactive Red 238, Disperse Red 1, Disperse Orange 1 en Basic Red 46. Op basis van deze uitslagen werd geadviseerd om rode en oranje kleurstoffen in kleding te vermijden. Sindsdien zijn de klachten vrijwel ver-

dwenen en is hij weer werkzaam als operator, uiteraard in een andere kleur werkkleding dan zijn collega's.

DISCUSSIE

In de textielindustrie worden veel verschillende typen chemicaliën gebruikt om kleding te bewerken, waaronder stoffen tegen kreuken (formaldehyde) en textielkleurstoffen. Textielkleurstoffen worden veelal ingedeeld op de wijze waarop een kleurstof wordt aangebracht in het textiel. Zo worden 'reactive' kleurstoffen ingezet om natuurlijke vezels, zoals katoen, wol en zijde te kleuren. Disperse kleurstoffen worden weer gebruikt om synthetisch materiaal, zoals nylon of polyester, te verven. Binnen de groep van textielkleurstoffen zijn de disperse kleurstoffen het vaakst verantwoordelijk voor allergische contactallergieën. [1] Vandaar dat textile dye mix (TDM), de gouden standaard voor het screenen op een textielkleurstoffenallergie, uit een mengsel van acht verschillende Disperse textielkleurstoffen bestaat. TDM is onderdeel van de Europese basale testreeks. Screenend onderzoek met de Europese basale testreeks laat zien dat 1,5% - 3,7% van de patiënten die zich presenteren op de dermatologie poli gesensibiliseerd zijn voor TDM. [2]

Patiënten met een contactallergie op textielkleurstoffen presenteren zich meestal met een chronische vorm van eczeem, aangezien er veelal sprake is van een diagnostische delay. [1]. In het algemeen bevindt het eczeem zich vooral op plekken waarbij er sprake is van nauw contact met het kledingstuk in combinatie met zweten en frictie. In 20% van de gevallen presenteren patiënten zich echter met een atypisch beeld, zoals psoriasisachtig tot aan erythema-multiforme-achtig. [3]

Recent onderzoek in het Amsterdam UMC liet zien dat het klinisch van belang is om zowel TDM als aanvullende testreeksen met individuele kleurstoffen in te zetten bij patiënten met een verdenking op een textielkleurstofallergie. [2] Iets meer dan een derde van de patiënten met een klinisch relevante reactie op een textielkleurstof was gemist als alleen TDM als screenende test was ingezet. Daarnaast geeft het voor de

¹ Coassistent, Amsterdam UMC

² Bedrijfsarts, Amsterdam UMC

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC

patiënt duidelijkheid om te weten welk type kledingmateriaal of kleuren vermeden moeten worden. Zo hoeft een patiënt die alleen gesensibiliseerd is voor een blauwe disperse kleurstof zich in principe geen zorgen te maken voor blauwe katoenen kleding, aangezien disperse kleurstoffen uitsluitend worden gebruikt in synthetisch materiaal. Overigens is het lastig om te achterhalen welke textielkleurstoffen precies worden gebruikt tijdens het verfproces en wordt dit niet benoemd op het label van het kledingstuk. Patiënten met een textielkleurstofallergie worden daarom veelal aanbevolen om natuurlijke vezels, zoals katoen, en kleding in lichte kleuren te dragen. [1]

Opvallend aan bovengenoemde casus is dat de patiënt nooit klachten had van zijn romp of armen. Wellicht heeft zijn katoenen T-shirt die hij onder zijn pak droeg als enige vorm van bescherming gediend. Overigens droeg hij een onderbroek en had hij alsnog incidenteel klachten op de billen. Door TDM en aanvullende testreeksen in te zetten werd bij deze patiënt duidelijk dat hij voor verschillende typen textielkleurstoffen gesensibiliseerd was. Zowel voor rode en oranje disperse kleurstoffen, als voor rode kleurstoffen die in natuurlijke vezels worden gebruikt. Met behulp van een grondige anam-

nese en het inzetten van zowel screenend als specifieke epicutane testreeksen kunnen patiënten gericht advies krijgen over het soort kleding en kleuren die vermeden moeten worden. Dit zorgt ervoor dat er tijdig ingegrepen kan worden en de gevolgen van een textielcontactallergie op het leven van de patiënt beperkt blijven.

LITERATUUR

1. Svedman C, Engfeldt M, Malinauskiene L. Textile contact dermatitis: How fabrics can induce dermatitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2019;6(1):103-111. doi:10.1007/s40521-019-0197-5
2. Nijman L, Rustemeyer T, Franken SM, Ipenburg NA. The prevalence and relevance of patch testing with textile dyes. *Contact Dermatitis*. 2023;88(3):220-229. doi:10.1111/cod.14260
3. Rashid RS, Shim TN. *Contact Dermatitis*. Vol 353.; 2016. doi:10.1136/bmj.i3299

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@amsterdamumc.nl



Het ontbrekend puzzelstukje

J. Papeleu, C. Verhulst, S. Lanssens, E. Coussens, K. Vossaert

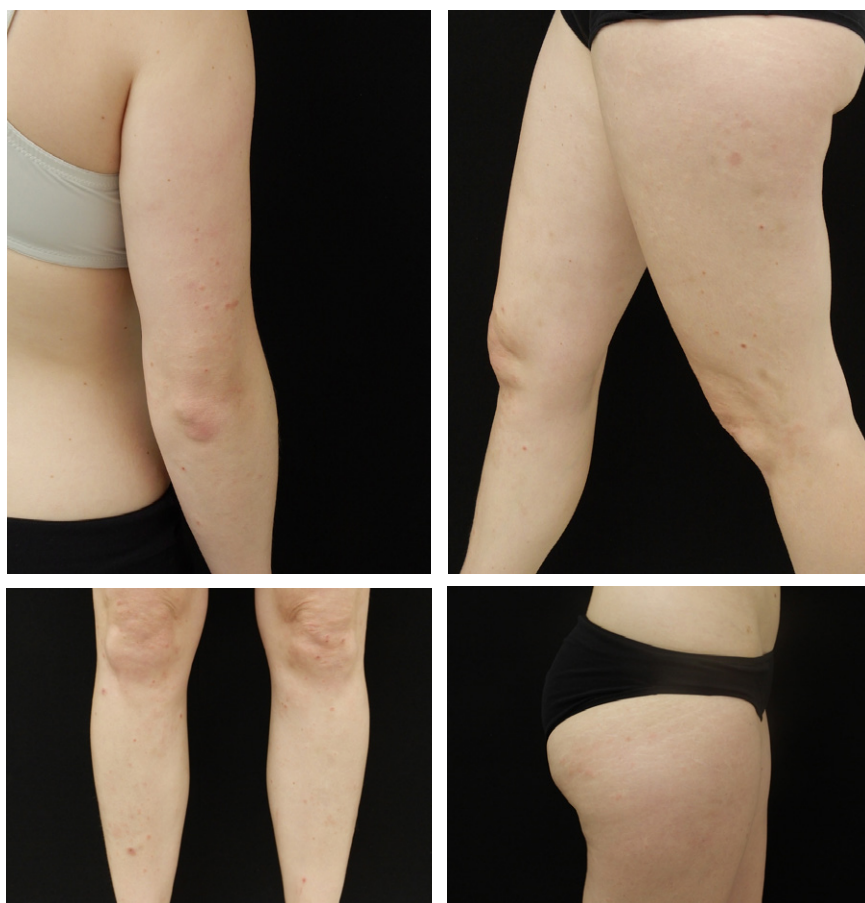
CASUS

Een 30-jarige dame werd verwezen naar de raadpleging dermatologie omwille van een jeukende huidruptie ter hoogte van de armen en benen. Deze klachten waren in de laatste 2 maanden ontstaan, ongeveer 4 maanden na de bevalling van haar tweede kind. Naast een atopische constitutie had de patiënte geen belangrijke medische voorgeschiedenis. Een behandeling met lokale corticoiden gaf weinig tot geen verbetering van de klachten. Klinisch onderzoek toonde papuleuze en urticariële letsels verspreid over de romp en ledematen met vooral een symmetrische betrokkenheid van de ellebogen en knieën. De letsels waren niet vluchtig. Tussentijdse waren ook talrijke excoriaties zichtbaar (zie figuur 1). Er werden geen blaren of kenmerken van scabiës weerhouden.

Aanvullend onderzoek met een huidbiopsie en bloedonderzoek werd verricht. Histologisch onderzoek toonde een

oppervlakkig perivascular, alsook gemengd eosinofiel en lymfocytair ontstekingsinfiltraat met beperkte spongiose. Op direct immunofluorescentie (DIF) onderzoek werd geen specifieke depositie van immunoglobulines weerhouden. Screening naar huidantistoffen met indirecte immunofluorescentie (IIF) was positief en enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) onderzoek bevestigde de aanwezigheid van anti-BP230 antilichamen 70 U/mL (ref. 0 – 8 U/mL). Naast een eosinofilie van 520/ μ L (ref. 20 – 300/ μ L) waren er verder biochemisch geen afwijkingen. Op basis van deze gegevens werd de tentatieve diagnose van niet-bulleus pemphigoid gesteld.

Tijdens de eerste raadpleging werd bij de patiënte ook een zwelling aan de linkerzijde van de hals opgemerkt. Hiervoor werd ze enkele weken voorheen door de huisarts verwezen voor een echografie met fijne naaldaspiratie (FNAC), die inconclusief bleek. Omwille van het persisterend karakter van



Figuur 1. Papuleuze en urticariële letsels als manifestatie van niet-bulleus pemphigoid (nBP) bij een 30-jarige patiënte

de zwelling werd toch besloten om dit verder uit te werken met excisie van de volledige supraclaviculaire klier. Hierop werd de diagnose van een Hodgkin lymfoom gesteld. Staging met PET-CT scan toonde de aanwezigheid van uitgebreide, supradiafragmatische lymfadenopathieën. Via hematologie werd gestart met een intensief chemotherapieschema. Na een behandeling van vier maanden werd een complete ziekteremissie gezien. Ook de jeuk en huidletsels verdwenen volledig over het verloop van deze behandeling.

Gezien het parallel verloop van beide ziektebeelden, werd het onderliggend Hodgkin lymfoom beschouwd als ontbrekend puzzelstukje in de nieuwe diagnose van niet-bulleus pemfigoïd bij deze 30-jarige patiënte.

DISCUSSIE

Bulleus pemfigoïd (BP) is een auto-immune blaarziekte die gepaard gaat met gespannen blaren en jeuk, en vooral gezien wordt in de oudere populatie. Bij ongeveer 1 op 5 van de patiënten ontbreken de klassieke blaren en presenteert de patiënt zich met hevige jeuk en een spectrum aan huidletsels die kunnen passen bij andere jeukende dermatosen. Deze entiteit wordt beschreven als pre- of niet-bulleus pemfigoïd (nBP). Urticariële plaques, papels en nodules worden als meest frequente manifestaties gerapporteerd. Bij ongeveer 20% van de patiënten ontwikkelen er zich in het ziekteverloop alsnog blaren. [1,2]

Histologisch wordt BP gekenmerkt door een eosinofiele spongiose met supepidermale splijting. Echter toont histologisch onderzoek bij nBP vaak aspecifieke bevindingen of bevindingen passend bij een toxisch-medicamenteuze reactie, eczeem of urticaria. Omwille van het klinisch en histologisch overlap met andere dermatosen wordt de diagnose vaak laattijdig gesteld. [1,2] Direct en indirect immunofluorescentie onderzoek spelen een belangrijke rol in de diagnostiek van auto-immune blaarziekten. Bij BP wordt op DIF onderzoek meestal een lineaire depositie van IgG en/of C3 langs de basale membraan gezien. Bij 40% van de patiënten met nBP ontbreken echter deze bevindingen. [1] Zowel het IIF onderzoek als het bepalen van auto-antilichamen met ELISA tegen BP180 en BP230 zijn vooral in deze gevallen een waardevolle aanvulling. Bij nBP wordt er namelijk een predominante reactiviteit voor anti-BP230 gezien. [1,2]. Opmerkelijk is dat deze anti-BP230 reactiviteit correleert met een negatief DIF-resultaat en deze associatie nog sterker is wanneer er geen auto-antilichamen voor BP180 aanwezig zijn. [1] In de betreffende casus is het ook de combinatie van een positief IIF onderzoek en ELISA met louter anti-BP230 reactiviteit die geleid heeft tot de diagnose van nBP.

Omwille van het parallel klinisch verloop van enerzijds het niet-bulleus pemfigoïd en anderzijds Hodgkin lymfoom, wordt in deze casus een paraneoplastische link tussen beide ziektebeelden vermoed. Een extra argument voor deze link ligt in het volledig verdwijnen van de huidsymptomen na de behandeling en complete remissie van het Hodgkin lymfoom. Hoewel er in de literatuur nog enige controverse blijft bestaan rond de associatie tussen BP en maligniteiten, zijn reeds verschillende hypothesen rond de pathofysiologie beschreven. [3]

Als eerste wordt een kruisreactie tussen antilichamen tegen tumorspecifieke antigenen en antigenen op de basale membraan (o.a. collageen XVII/BP180 of BP230) gesuggereerd. [4] Een tweede hypothese omvat de rol van veranderingen in de tumor micro-omgeving van lymfomen. Bij Hodgkin lymfomen wordt namelijk een onevenwicht in T-helper cellen met een shift richting de Th2-pathway waargenomen. Hyperactivatie van de Th2-respons induceert een opregulatie en productie van auto-antilichamen, alsook rekrutering van eosinofielen en vrijstelling van pro-inflammatoire cytokines (IL-4 en IL-17). De micro-omgeving van lymfomen is bovendien rijk aan Th17 cellen. Zowel de Th2- als Th17 pathway vervullen een belangrijke functie in de pathogenese van BP. Tot slot is er ook sprake van een downregulatie van T-regulatorische (Treg) cellen. Deze cellen staan in voor het behoud van de balans tussen een enerzijds normale immuunrespons en anderzijds auto-immuunrespons. Wanneer deze balans en immuuntolerantie verstoord raken, wordt de perifere inflammatie en vrijstelling van auto-antilichamen gestimuleerd [5]. Bovenstaande mechanismen dragen vermoedelijk op een synergistische manier bij aan de complexe link tussen BP en hematologische maligniteiten.

Voor zover we weten is deze casus één van de weinige rapporteringen van niet-bulleus pemfigoïd bij een jonge patiënt met onderliggend Hodgkin lymfoom. Als boodschap willen we meegeven om bij onverklaarde jeuk en aspecifieke huidletsels te denken aan de mogelijkheid van een maligniteit en niet-bulleuze variant van pemfigoïd als uiting ervan. Deze casus is dan ook een illustratie van de belangrijke rol die we als dermatoloog kunnen spelen in het aanreiken van puzzelstukken in de diagnostiek van een complex internistische pathologie.

LITERATUUR

1. Lamberts A, Meijer JM, Pas HH, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: Insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Aug 1;81(2):355–63.
2. Montagnon CM, Tolkachjov SN, Murrell DF, Camilleri MJ, Lehman JS. Subepithelial autoimmune blistering dermatoses: Clinical features and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jul 1;85(1):1–14.
3. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct 1;77(4):691–9.
4. Yang Y, Zhao W, Yang N, Cui S, Jin H, Li L. Associations between bullous pemphigoid and hematological diseases: Literature review on mechanistic connections and possible treatments. *Front Immunol*. 2023 Mar 8;14.
5. Maglie R, Genovese G, Solimani F, Guglielmo A, Pileri A, Portelli F, et al. Immune-mediated dermatoses in patients with haematological malignancies: A comprehensive review. *Am J Clin Dermatology* 2020 216. 2020 Aug 19;21(6):833–54.

CORRESPONDENTIEADRES

Jorien Papeleu

E-mail: jorien.papeleu@ugent.be



De toekomstbestendige dermatoloog

E.J.M. van Leent

Als bestuurslid van de NVDV word je betrokken bij zaken die mij voorheen niet zo bekend waren. Zo is Dermate Groen, onze commissie duurzaamheid, enthousiast van start gegaan. Bij nieuwe commissies is het gebruikelijk dat een bestuurslid aansluit. Daar ik al tien jaar een elektrische auto rij en geen kinderen heb, werd ik al snel het bestuurslid voor deze nieuwe commissie.

Een goede reden om mij wat verder te verdiepen in het onderwerp. Het is mij inmiddels duidelijk dat je als medisch specialist duurzaam gedragen nog een hele uitdaging is. Veel zaken zijn nog onbekend. Zo is het lastig te bepalen welke geneesmiddelen de groene keuze zijn. Sommige mogen niet meer gebruikt worden (loodpleister) of niet meer worden geloosd op het riool (bad-PUVA: doet u dat nog?), maar van veel behandelingen is er weinig of geen informatie beschikbaar. Het algemene advies blijft zo min mogelijk gebruiken/voorschrijven, als groene optie. Ons poliklinisch vak belast het milieu vooral door het gebruik van energie. Daar is dus ook het meeste te winnen. Niet alleen lichten en computers uitzetten als je ze niet meer gebruikt, maar ook kritisch zijn op het wel/ niet leveren van zorg. In de COVID jaren lukte het ons goed om patiënten alleen naar de polikliniek laten komen als dat echt nodig was. Veel minder reisbewegingen van patiënten en artsen. Alhoewel videoconsulten terecht niet populair zijn onder mijn collega's (kost te veel tijd en er spelen te hoge verwachtingen), kan er veel worden afgehandeld met een telefoontje, zo nodig ondersteund met een scherpe foto.

Vanuit de FMS komen regelmatig tijdelijke projecten die doorgaans worden afgerond met de opdracht dit onderwerp voortaan te verankeren in de opleiding en in de richtlijnen, vervolgens heft de projectgroep zich op. Niet altijd even realistisch, maar voor duurzaamheid zou het goed zijn te bezien wat er in richtlijnen echt nodig is: bijvoorbeeld in controles met uitgebreid bloedonderzoek. Zelden is dit onderbouwd met data over hoeveel ziekte en ongemak we hiermee voorkomen. Vaak is het ook niet duidelijk wat te doen bij afwijkingen. Veelal wordt er niet veel meer gedaan dan vervolgen van het beloop. Opmerkelijk zijn de verschillen in de richtlijnen van reumatologen en dermatologen over de benodigde controles bij dezelfde medicijnen (biologicals). Toch autoriseren we zowel de dermatologische richtlijnen met veel controles als de richtlijnen van de reumatologen met weinig tot geen controles.

Voor een duurzame inzetbaarheid van dermatologen is het goed dat er voldoende collega's worden opgeleid. Hiervoor maakt de overheid (het capaciteitsorgaan) berekeningen hoeveel opleidingsplaatsen daarvoor nodig zijn. Helaas zijn deze niet foutloos: tot voor kort werden alle geregistreerde specialisten daarbij meegerekend, ook collega's die geen patiëntenzorg meer doen. Bovendien dreigde de minister afgelopen jaar noodzakelijke uitbreidingen niet te financieren. Daarnaast besloot hij een aanwijzing af te geven dat de verdeling over het land moest worden gewijzigd. Hierbij werd de opleidingscapaciteit in Leiden, Utrecht en Amsterdam aanzienlijk verkleind ten gunste van Rotterdam en Groningen (verdubbeling). Inmiddels heeft de rechter bepaald dat de minister deze aanwijzing niet had mogen geven. Hopelijk is de loopbaanmonitor dit jaar door meer collega's ingevuld voor een betere raming.

Het werk in commissies, domeingroepen, werkgroepen en het bestuur geeft zowel verdieping als verbreding van de dermatologie. Bij een toename van deeltijdwerken is dit een mooie gelegenheid om je ervaring en kennis in te zetten. Ook hoop ik dat steeds meer leden na hun pensionering actief blijven in onze vereniging, aangemoedigd door de drastische verlaging van de lidmaatschapsgelden voor niet-praktiserende leden.

Deze column is geschreven op persoonlijke titel.

CORRESPONDENTIEADRES

Edwin van Leent

E-mail: e.j.vanleent@amsterdamumc.nl



Paul de Cock (1931-2023)

Verbinder uit overtuiging

Bestuur NVDV | Fotografie: Sara de Cock

Op 3 november 2023 overleed dermatoloog Paul de Cock, voormalig penningmeester en voorzitter van de NVDV. Hij heeft veel voor de vereniging betekend, niet alleen in de functies die hij bekleedde maar vooral door de warme persoonlijkheid en dito uitstraling die hem als mens typeerden.

We spraken Paul eind 2017 uitvoerig in Utrecht. Goedgemutst kwam hij als 86-jarige met openbaar vervoer naar het NVDV-bureau in Utrecht: "Ik heb altijd iets te lezen bij mij, dus reizen met het OV is uiterst aangenaam." Autorijden was niet zijn hobby, bij voorkeur verplaatste hij zich per fiets of met de trein. Nieuwsgierig blikte hij rond in de Domus Medica, gewend als hij was om in zijn bestuurstijd te vergaderen in het Jaarbeurscomplex of in een café aan de Mariaplaats, hartje Utrecht.

Hij oogde vief, als het levende bewijs dat een mens wel degelijk gracieus ouder kan worden. Als enig kind kwam hij ter wereld in Sluiskil (Zeeuws-Vlaanderen). Zijn moeder dreef het huishouden, terwijl zijn vader werkte op een Franse fabriek. Daar was de voertaal Frans en zo maakte Paul zich als kind die taal eigen als tweede moedertaal. Aldus ontstonden al vroeg enkele contouren van de latere Paul de Cock: Hollandse nuchterheid overgoten met een *sauce française fraîche*. Zijn ouders regelden veel voor hem. Dat hij dermatoloog werd, was niet voorbestemd. Zijn ouders zagen er meer heil in als hij het tot priester zou schoppen. De afslag naar een andere toekomst kwam tijdens zijn militaire diensttijd toen hij als een soort bedrijfsarts fungeerde voor de mensen op de voormalige legerplaats in Ossendrecht. Zo ontstonden contacten met specialisten uit het ziekenhuis in Bergen op Zoom. Daar ontloek zijn belangstelling voor het vak dermatologie en vanaf 1964 ging hij werken als dermatoloog. Later trad hij eerst als penningmeester toe tot het bestuur van de NVDV, en van 1984 tot 1987 was hij voorzitter. Een periode waar hij "met buitengewoon veel plezier" aan terugdacht, met een schepje gravend in het steeds rullere zand van de herinnering.

BESTUURLIJKE CARRIÈRE

Dermatologen waren in die tijd - het Ziekenfonds bestond nog - als vanouds nog vaak solisten en daar had het bestuur weinig zicht op. Gaandeweg kwamen er geleidelijk meer maatschappen met subspecialisaties. Zo groeide ook zijn eigen maatschap stap-voor-stap uit naar zes personen. Aan overdracht van kennis en ervaring hechtte hij zeer. Coassistenten kregen regelmatig een uitnodiging om bij hem thuis langs te komen voor een avondje hoorcollege.



Als voorzitter wilde hij vooral de trein rijdende houden en de homogeniteit van de beroepsgroep bewaken. Homogeniteit en eensgezindheid waren zijn ogen gewenst om een krachtig en duidelijk standpunt in te nemen, zowel tegenover dissidenten binnen de vereniging als tegenover derden. In zijn woorden: "Het is duidelijk, dat er verschillende valide opvattingen of hypothesen over een bepaalde zaak kunnen bestaan; de voorzitter dient er zich echter wel - tot op zekere hoogte - van te vergewissen. Vandaar dat ik voortdurend met Jan en alleman belde." Zijn eigen rol schetste hij dan ook als 'verbinder'. Iemand die de deelgebieden en al het kikkergedrag dat daarbij hoort binnen een vak bijeen kan houden en ook de belan-

gen van de verschillende groepen of individuen aanvoelt en verdedigt. Hij zag zichzelf beslist niet als een voorzitter die baanbrekende nieuwe koerswijzigingen afdwong; wel hield hij een fijngevoelige vinger op de polsslag van de tijdgeest: “Tot in de jaren zestig meenden we, dat de wetenschappelijke vergaderingen van de NVDV en de regionale wetenschappelijke bijeenkomsten voldoende aanbod vormden om het vak goed te kunnen onderhouden. Geleidelijk aan groeide echter de behoefte aan meer gestructureerde nascholing. Het woord ‘kwaliteit’ werd in die tijd nog nauwelijks gebruikt. Al voor mijn tijd ging de NVDV zich inzetten voor een gestructureerde vorm van nascholing, bedoeld voor alle Nederlandstalige dermatologen.” Hij steunde dat beleid ten volle en besteedde ook aandacht aan de vorming van werkgroepen met een gerichte opdracht, voor bijvoorbeeld allergie en arbeidsdermatologie. Ook onderkende hij de waarde van adviezen voor een goede huidverzorging en maakte hij zich sterk, ondanks enige tegenwerking, voor een betere begeleiding van mensen met een chronische huidziekte op psychologisch en/of maatschappelijk gebied.

LEERSTOEL VOOR FATSOEN

Paul was een erudiet mens die de gang van zaken in de wereld nauwgezet volgde. Decennialang had hij een abonnement op de *Volkscrant* om, vijf jaar voor zijn overlijden, plots over te stappen op dagblad *Trouw*. Maar zijn hart ging vooral uit naar *Le Monde*. De beheerder van de kiosk in zijn woonplaats legde altijd een exemplaar voor hem apart. Vooral van de vrijdag- en zaterdageditie van *Le Monde* kon hij genieten. Die bevatten de wekelijkse boekenbijlage, waarin hij uitgebreid begon te grasduinen om vervolgens zijn verlanglijst wekelijks nog wat langer te maken dan dat lijstje al was. Het is geen toeval dat hij, na zijn pensionering, met een studie Frans begon. Een gretig cultuurliefhebber dus, met een ontwikkelde smaak voor literatuur (met name Edouard Louis alsook Marie NDiaye en Jean Echenoz) én muziek. Zelf speelde hij op zijn altfluit graag Händel en Bach, maar zijn echte muzikale voorkeuren lagen bij moderne klassieke muziek, zoals van de Estse componist Arvo Pärt; bij het afscheid klonk diens stuk *Fratres*. En een concert van het door Reinbert de Leeuw opgerichte AskolSchönberg Ensemble liet hij zich niet ontgaan. De altijd omzichtige Paul was daarnaast voor alles een mensendier, iemand met altijd een open oog en oor voor de medemens en met welgemeende belangstelling voor wat anderen

drijft. Hij ruimde steeds alle tijd in voor overleg met anderen. Ook als voorzitter: “Sommige mensen belde ik wekelijks. Het heeft me altijd een beetje verbaasd en aangenaam verrast, dat iedereen die ik lastigviel met vragen over de dermatologie en/of de NVDV, mij niet alleen welwillend maar vaak ook enthousiast te woord stond, zodat ik goed op de hoogte bleef.” Met als kompas zijn intuïtie van de *esprit de finesse* (zeg maar ‘mensenkennis’). Hij luisterde altijd goed voordat hij voor zichzelf een oordeel vormde en - heel typerend - zonder dat hij anderen om hun mening veroordeelde. Altijd beminnelijk, immer hoffelijk. Niet als pose of aangeleerd op cursussen: die eigenschappen zaten verankerd in zijn DNA. Al vormde dat alles geen beletsel als een moeilijke beslissing noodzakelijk bleek. Waar Charles Darwin faam verwierf met zijn ‘survival of the fittest’ bleef Paul overtuigd van de meerwaarde van zachtmoedigheid en fatsoen. Op de vraag hoe hij dacht over het instellen van een mogelijke ‘leerstoel voor fatsoen’, reageerde hij fijntjes glimlachend én met zijn aangeboren bescheidenheid: “Dat lijkt mij een goed voornemen, al ben ik bij lange na niet de meest geschikte persoon die hiervoor in aanmerking komt”. In *Op de huid van onze voorgangers*, het boek over de geschiedenis van de NVDV, staat hij omschreven als een ‘polderaar *avant la lettre*’. Een etiket dat op zijn instemming kon rekenen.

VERTROUWEN

Paul bleef een leven lang vasthouden aan zijn dagelijkse routines en rituelen: de notitieboekjes, lijstjes en knipselmappen. Zo hield hij voor zichzelf greep op de alledaagse werkelijkheid. Toen het levenseinde zich aankondigde, vreesde hij op sommige momenten dat de dood mogelijk met pijn gepaard zou gaan. Dat bleef hem bespaard. Hij was ook een familieman; urenlang kroop hij met zijn kleinzons over de grond om te werken aan een modelspoorbaan. Aan zijn vrouw, kinderen en kleinkinderen gaf hij één ding mee: een enorm en oprecht vertrouwen in ieder van hen. Zijn familie beschouwt dat grenzeloze vertrouwen als “een groot en bijzonder geschenk”.

CORRESPONDENTIEADRES:

Bestuur NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl