

SNNDV Nascholingsdagen

11-12 november 2021
Congrescentrum de Doelen – Rotterdam

CONGRESSPECIAL

SNNDV NASCHOLINGSDAGEN, ROTTERDAM

(Gastredactie: A. Reynaers, M.W.D. Brouwer)

ALGEMEEN

- 3** Nagelchirurgie: do's and don'ts
- 6** Voeding, het microbiom en immuunziekten
- 10** Auto-inflammatie in de dermatologie
- 15** Pyoderma gangrenosum: een diagnostische en therapeutische uitdaging
- 19** Geneesmiddelenovergevoeligheid
- 23** Reumatologische basisprincipes
- 26** Erythrodermie bij de neonaat
- 31** Invloed van systeemmedicatie voor huidziekten op de effectiviteit van vaccinatie
- 35** Chronisch spontane urticaria en de auto-immuun hypothese
- 39** Vaatlaser bij lupus en dermatomyositis

DIAKLINIEK

- 43** Patiënten met gedissemineerde superficiële actinische porokeratosis
- 45** Blauwe vlekjes, niet altijd even (on)schuldig!
- 48** Nodulaire secundaire syfilis
- 51** Gelokaliseerd bulleus pemfigoïd van de penis bij een 5-jarige jongen
- 53** Neutrofiele dermatose en heterozygote FMF
- 55** Eerste trimester pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy
- 58** Para neoplastische systemische sclerodermie op basis van een recidief melanoom
- 61** Post-scabies pyodermie gangrenosum: een case report

PROGRAMMA SNNDV NASCHOLINGSDAGEN

11-12 NOVEMBER 2021 CONGRESCENTRUM DE DOELN – ROTTERDAM

11 NOVEMBER 2021

- 10.00 - 10.30 **Ontvangst en inschrijving**
- 10.30 - 13.00 **WORKSHOPS**
Basiscursus dermoscopie
Katrien Vossaert en Sven Lanssens
Reconstructies in het aangezicht
Godelieve Damen
Nagelchirurgie
Leon Plusjé
- 13.00 - 13.55 **Lunch en inschrijving**
- 13.55 - 14.00 **OPENING**
Voorzitters: Marijke Kamsteeg - Yvette Assen
- 14.00 - 14.30 **Immunosenescentie en de huid**
Bing Thio
- 14.30 - 15.00 **Auto-inflammatoire aandoeningen**
Karin Mulders en Joost Frenkel
- 15.00 - 15.30 **Pyoderma gangrenosum**
Jan Mekkes
- 15.30 - 16.00 **PAUZE**
Voorzitters: Sofie De Schepper – Tom Hillary
- 16.00 - 16.45 **Drug-erupties: raakvlakken tussen de dermatologie en allergologie**
Rik Schrijvers en Liesbeth Gillissen
- 16.45- 17.15 **Huidafwijkingen bij primaire immuundeficienties**
Filomeen Haerynck

12 NOVEMBER 2021

- Voorzitters: Hilde Stals – Valerie Verstraeten**
- 09.30 - 10.15 **Reumatologie voor beginners**
Marloes van Onna
- 10.15 - 10.45 **Auto-immuun ziekten bij kinderen**
Marieke Seyger
- 10.45 - 11.15 **Carrousel diagnostiek**
Petra De Haes
- 11.15 - 11.45 **PAUZE**
Voorzitter: Yvette Assen
- 11.45 - 12.30 **KEYNOTE LECTURE**
De maakbaarheid van het leven: wat als je zelf de ziekteverwekker bent?
Menno de Bree
- 12.30 - 13.30 **LUNCH**
Voorzitters: Marijke Brouwer - Annelies Reynaers
- 13.30 - 15.00 **Diakliniek**
- 15.00 - 15.30 **PAUZE**
Voorzitters: Tom Hillary – Sofie De Schepper
- 15.30 – 16.00 **Erythrodermie bij de neonat**
Flora de Waard-van der Spek
- 16.00 – 17.00 **HOT TOPICS**
Immuunsuppressiva/systeemmedicatie en vaccinatie
Reinhart Speeckaert
Chronische urticaria: de invloed van de auto-immuun hypothese op het therapeutisch landschap
Yora Mostmans
Laser bij lupus en dermatomyositis
Valerie Verstraeten
- 17.00 – 17.05 **Slotbeschouwingen en uitreiking reisstipendium**



Nagelchirurgie: do's and don'ts

L.G.J.M. Plusjé

Nagelchirurgie is een bijzondere en weinig beoefende expertise binnen de dermatologie. En dat terwijl er toch ongeveer 340.000.000 nagels in Nederland zijn die zeer zeker niet allemaal in tiptop conditie verkeren. Diagnostiek en behandeling van nagelafwijkingen vergen vaak operatief handelen. Het hebben van kennis en kunde op dit gebied is dan handig en wenselijk. Een beknopte introductie.

Operatieve ingrepen aan de nagels, zowel diagnostisch, therapeutisch als reconstructief, ziet men vaak als complexe en ondoorgroondelijke behandelingen. Daarom worden deze vaak vermeden. Voor patiënten is het hebben van nagelafwijkingen in het dagelijks leven en in het sociaal verkeer zeer hinderlijk, vaak pijnlijk en met diepgaande invloed op het welzijn. Vandaar dat ik enkele handreikingen wil bieden over dat wat nodig en mogelijk is.

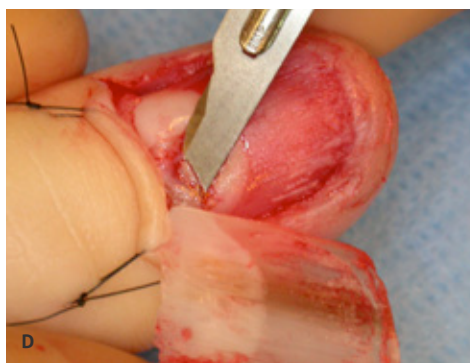
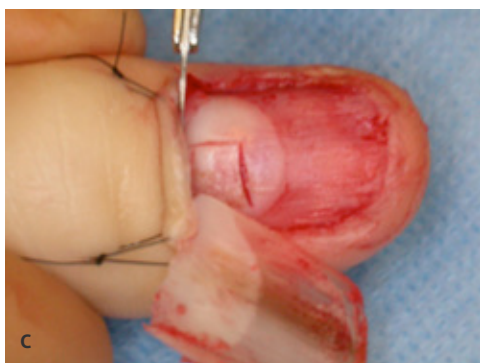
OPERATIEVE INGEPEN AAN HET NAGELCOMPLEX

Ingrepen kunnen diagnostisch, therapeutisch of reconstructief van opzet zijn. In alle gevallen is gedegen kennis nodig van de anatomie en fysiologie van de nagelvormende weefsels. De

complexiteit van het nagelcomplex is dusdanig dat de kans op irreversibele onychodystrofie reëel is. Chirurgische ingrepen aan het nagelcomplex vergen een bijzondere benadering in vergelijking met operatieve ingrepen aan de huid. [1,2]

Alle ingrepen worden verricht onder Oberst anesthesie met gebruik van xylocaine 1% of 2% met adrenaline, onder steriele omstandigheden en bloedleegte.

Een aanvullend verdoving distaal ter hoogte van de proximale nagelplooi met bupivacaine 0,5%, 1-2ml zorgt voor langdurige pijnstilling postoperatief. Aanvullend paracetamol 4dd1g en NSAID zo nodig. [1,3]



Figuur 1. Tangenteel excisie biopsie. (a) mobilisatie proximale nagelplooi. (b) avulsie nagel met origo pigmentatie in proximale nagelplooi. (c) incisie matrix met 2 mm marge. (d) tangentiële excisie partiële-dikte matrix.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie Rode Kruisziekenhuis en Brandwondencentrum, Beverwijk en Erasmus MC, Rotterdam

DIAGNOSTISCHE INGEPEN

Wanneer op basis van anamnese en klinisch beeld geen zekere diagnose gesteld kan worden, kan een stansbiopsie of excisiebiopsie noodzakelijk zijn. Het verkrijgen van representatief weefsel is, vergeleken met elders op de huid, meer complex.

Bij een afwijking gelokaliseerd in en beperkt tot het nagelbed, kan volstaan worden met een stansbiopsie. Bepaling van de locatie vergt inzicht en kennis.

Bij verdenking op onychomycose is het afnemen van een biopsie uit de nagel zelf op de proximale overgang met gezonde nagel het meest trefzeker en niet anders dan een normale stans. [1,4]

Wanneer er verdenking bestaat op een maligniteit, inflammatoire dermatose of subunguale tumor verdient een excisiebiopsie de voorkeur. Hierbij kan materiaal worden verkregen uit nagelbed, matrix, omgevende huid of een combinatie van deze drie. Daar het aangedane weefsel bedekt wordt door de nagel, kan avulsie van de nagel noodzakelijk zijn om overzicht over het nagelbed en de matrix te krijgen.

Bij inflammatoire dermatosen is de plaatsbepaling van het excisiebiopsie extreem lastig, met name als er weinig inflammatie zichtbaar is. Livide verkleuring en zwelling van de omgevende proximale nagelplooi zijn vaak een redelijk betrouwbare indicatie van actieve inflammatie. Daarnaast is een excisiebiopsie beperkt tot de laterale zijde van nagelmatrix en nagelbed.

Bij verdenking op maligniteit is avulsie van de nagel absoluut noodzakelijk om een volledig overzicht te krijgen van de laesie. Dit geldt met name bij longitudinale melanonychia met verdenking op melanoom. De oorsprong van de pigmentatie is gelegen in de meest proximale nagelmatrix. Een stansbiopsie door de nagel of de proximale nagelplooi is derhalve niet de juiste methode om representatief materiaal te verkrijgen. [1,4,5]



Figuur 2. Onychopapilloom.



Figuur 3. (a) En bloc excisie nagelcomplex tot op falanx en ruime marge. (b) defect. (c) defect bedekt met volledige dikte huidtransplantaat 3 maanden later.

Bij excisie van benigne of maligne afwijkingen moet vooraf nagedacht worden over reconstructie van het weefsel. Behoud van functioneel weefsel met optimaal herstel van anatomie en functie om de kans op een intacte nagel zo groot mogelijk te maken.

Het nagelbed is het meest vergevingsgezind: defecten van 3 mm of kleiner genezen restloos zonder functieverlies. Het nagelbed kan gemobiliseerd worden van de onderliggende falanx waardoor meer bewegingsvrijheid ontstaat om defecten te sluiten. Gebruik hierbij resorbeerbaar hechtmateriaal (vicryl 6-0/7-0).

Indien het de nagelmatrix betreft is een meer omzichtige benadering wenselijk. Tumoren en cysten die gesitueerd zijn onder de matrix kunnen bij voorkeur benaderd worden via een transversale incisie ter hoogte van de distale lunula, overgang nagelbed. Approximerend hechten met vicryl 7-0 volstaat.

Bijzondere vaardigheid vergt excisiebiopsie voor gepigmenteerde afwijkingen. De oorsprong van de longitudinale pigmentatie is gelegen in het meest proximale deel van de nagelmatrix. Stansbiopsie is daarom niet de geëigende methode om representatief weefsel te verkrijgen. Avulsie van het proximale deel van de nagel en mobiliseren van de proximale nagelplooi via laterale incisie is noodzakelijk om de laesie zichtbaar te maken.

Via een tangentieel excisiebiopsie, partiële dikte, wordt voldoende representatief materiaal verkregen voor PA-onderzoek. Met behoud van voldoende functioneel matrixweefsel voor de aanmaak van een nieuwe, intacte nagel. Dit is vooral essentieel mocht het uiteindelijk om een benigne aandoening blijken te gaan (figuur 1).



Figuur 4. Posttraumatische onychodystrofie nagels hallices.

THERAPEUTISCHE INGREPEN

Benigne laesie zoals fibrokeratomen, onychopapillomen (figuur 2), glomustumoren en pilomatricioma zijn redelijk tot goed afgrensbare structuren die eenvoudig met excisie verwijderd kunnen worden zonder functionele schade aan matrix of nagelbed. Een glomustumor in het nagelbed die via pinpoint druktest of diafanie gelokaliseerd kan worden, is met een stansbiopsie door de nagel curatief te bioteren. In veel gevallen zal partiële of gehele nagelavulsie noodzakelijk zijn om overzicht over het operatiegebied te krijgen. Avulsie dient zo atraumatisch mogelijk te gebeuren. [1,6] Bij volledige avulsie verdient het altijd aanbeveling om de nagel terug te plaatsen in de proximale nagelplooi om verkleving te voorkomen. Eventueel volstaat ook een vaselinegaas geplaatst in de cul-du-sac voor periode van 7-10 dagen.

Als er sprake is van een maligniteit zoals plaveiselcelcarcinoom of m. Bowen dient excisie met gepaste marge te geschieden. Mohs micrografische chirurgie kan zinvol zijn om excisiemarges te beperken en weefselsparend te blijven. Echter, de kans is groot dat er weinig functioneel weefsel overblijft. Bij gevolg ontstaat een zeer smalle matige functionele en cosmetisch storende nagel. Excisie van het gehele nagelcomplex waarbij het ontstane defect wordt bedekt met een volledige dikte vrij transplantaat is dan vaak een betere keuze. Hiermee is er behoud van lengte en functie als ook bevredigend cosmetisch resultaat (figuur 3).

RECONSTRUCTIEVE INGREPEN

Traumata aan de acra zijn een veelvuldig voorkomende oorzaak van onychodystrofie. De veronderstelling dat de nagel altijd wel zal herstellen is een onterechte aanname. Adequate reconstructie direct na het trauma op de SEH kan veel leed voorkomen. Helaas is dit niet des dermatoloog. Al te vaak worden patiënten met posttraumatische nagelafwijkingen langdurig onterecht behandeld voor onychomycose. Ook herhaalde avulsies met hoop op spontaan herstel zijn geen uitzondering en zinloos. In het merendeel van de gevallen betreft het de nagels aan de hallices (figuur 4). Het herstellen van de normale anatomie in deze gevallen is vaak gecompliceerd en teleurstellend. Door de fibrosering is er verlies van functioneel weefsel van nagelmatrix en nagelbed. Met name wanneer het interval tussen trauma en consult lang is. [1,5]

Voor de dystrofische, uit lagen opgebouwde en losliggende nagels van de hallices, leiden tot veel klachten. Mechanische belasting bij staan en lopen, te krap of slecht sluitend schoeisel maken het meer gecompliceerd. Operatieve reconstructie met partiële-dikte nagelbedtransplantaties, excisie van ossale tractie osteofyten op de distale falanx, subdermale grafts onder het nagelbed, als ook excisie van huidsurplus op de top van de hallux zijn opties die, afhankelijk van de lokale situatie toegepast kunnen worden. Echter, langdurige nazorg en preventie van repeterend trauma gedurende de langdurige herstelfase vragen veel toewijding en zorg van patiënten.

Concluderend zijn nagelchirurgische ingrepen meer complex dan reguliere dermatochirurgische ingrepen. Hierbij is kennis van anatomie en fysiologie essentieel en dient een plan van aanpak aanbeveling om irreversibele onychodystrofie te vermijden.

TREFWOORDEN

nagelchirurgie – anatomie - operatieve benadering

KEYWORDS

nail surgery - anatomy – surgical approach

LITERATUUR

1. Haneke E. Nail surgery. *Clin Dermatol.* 2013 Sep-Oct;31(5):516-25.
2. de Berker D. Nail anatomy. *Clin Dermatol.* 2013 Sep-Oct;31(5):509-15.
3. Jellinek NJ, Vélez NF. Nail surgery: best way to obtain effective anesthesia. *Dermatol Clin.* 2015 Apr;33(2):265-71. doi: 10.1016/j.det.2014.12.007. Epub 2015 Jan 29.
4. Haneke E. Anatomy of the nail and the nail biopsy. *Semin Cutan Med Surg.* 2015 Jun;34(2):95-100.
5. Baran R, de Berker DAR, M. Holzberg, *Diseases of the nails and their management.* Fourth edition Wiley-Blackwell:549-635. Isbn 978-0-470-65735-5.
6. Plusjé L. Nageltumoren, *Ned Tijdschr Dermat Venerol.* 2019;3:18-19.

CORRESPONDENTIEADRES

Leon Plusjé

E-mail: lplusje@rzkz.nl



Voeding, het microbioom en immuunziekten

S.B.L. Koster¹, H.B. Thio²

Het microbioom neemt een steeds belangrijker plek in binnen de geneeskunde. Het is een term voor de verzameling van commensale micro-organismen die in het menselijk lichaam aanwezig zijn, met name in het darmkanaal. Het microbioom speelt een belangrijke rol bij het functioneren van het immuunsysteem en de samenstelling wordt voornamelijk beïnvloed door variatie in voeding en leeftijd. Een disbalans van het microbioom kan hersteld worden door het inzetten van microbioom modulerende interventies, zoals specifieke diëten, lichaamsbeweging, suppletie van pre-, pro-, post- en synbiotica en poeptransplantaties.

MICROBIOOM ALGEMEEN

Het microbioom (ook wel microbiota genoemd) is de verzameling van commensale micro-organismen, zoals bacteriën, virussen, schimmels en gisten, die in het menselijk lichaam aanwezig zijn. Het grootste deel van het microbioom bevindt zich in het darmkanaal en wordt voor circa 98% vertegenwoordigd door vier bacteriestammen (fyla): de Firmicutes, de Bacteroides, de Proteobacteria en de Actinobacteria. Het speelt een belangrijke rol bij onder andere de vertering en opname van voedsel, de productie van korte-keten vetzuren en het handhaven van de darmintegriteit. [1] Daarnaast speelt het een vooraanstaande rol bij het functioneren van het immuunsysteem. De plaat van Peyer, oftewel GALT (gut-associated lymphoid tissue), gelegen in het distale ileum en bestaande uit aggregaten van lymfoïd weefsel, is een kernonderdeel van het immuunsysteem. De T-cellen die hierin aanwezig zijn communiceren met de commensalen van het darmmicrobiom en zullen bij dysbiosis, een verstoring van de microbiota balans, een immuunrespons induceren, waardoor immuun-gemedieerde ziekten kunnen ontstaan. [2] De rol van het microbiom werd reeds aangetoond bij verschillende auto-immuun ziekten, waaronder de ziekte van Crohn, diabetes mellitus type 1 en multiple sclerose. [3] Het microbiom blijkt ook een rol te spelen bij niet-immuun-gemedieerde ziekten, zoals atherosclerose, met als verklaring dat er ten gevolge van dysbiosis een verstoorde balans van door bacteriën geproduceerde metabolieten ontstaat, bijvoorbeeld galzuren en trimethylamine N-oxide, die geassocieerd zijn met het ontstaan van hart- en vaatziekten. [4]

HUD EN MICROBIOOM

De huid heeft ook een microbiom, dat kolonisatie met pathogenen, zoals bijvoorbeeld *Staphylococcus aureus*, voorkomt en cruciaal is voor de barrièrefunctie van de huid. De voornaamste bewoners van de huid zijn de schimmels van

het geslacht *Malassezia* en de bacteriën van de geslachten *Propionibacterium*, *Corynebacterium* en *Staphylococcus*. *Staphylococcus epidermidis* is een voorbeeld van een bacterie die van belang is voor de algehele gezondheid van de huid. Gelet op de fysiologische omstandigheden kan de huid worden onderverdeeld in vier gebieden, namelijk de droge huid, de vochtigere huid, de vette (talgklier-rijke) huid en de voeten. Ter plaatse van deze vier gebieden is de samenstelling van de microbiota verschillend. Zo is *Propionibacterium acnes* de voornaamste bewoner van de talgklier-rijke gebieden en zijn de *Staphylococcus* en *Corynebacterium* soorten de belangrijkste bewoners van de vochtige gebieden, zoals de liezen, elleboogplooien en de knieholten. De samenstelling van de microbiota in deze gebieden verheldert de etiologie van ziekten met een voorkeurslocalisatie, zoals eczeem in de elleboogplooien en psoriasis op de strekzijde van de ellebogen. [4] Bij patiënten met psoriasis is er een afgenomen diversiteit van zowel het huidmicrobiom als het darmmicrobiom. In de huid is de aanwezigheid van bijvoorbeeld *Cutibacterium* soorten verlaagd en de aanwezigheid van *Corynebacterium* soorten juist verhoogd. In de darm is de disbalans vergelijkbaar met die van patiënten met inflammatoire darmziekten. Dit is consistent met het gegeven dat patiënten met psoriasis een verhoogde kans hebben op inflammatoire darmziekten. [5]

Darmmicrobiom

De ontwikkeling van het darmmicrobiom start vanaf de geboorte en is voltooid rond de leeftijd van drie jaar. Moedermelk en de introductie van vast voedsel zijn cruciaal in de ontwikkeling hiervan. Gedurende het leven is het microbiom dynamisch en blijkt gerelateerd te zijn aan genetische factoren, omgevingsfactoren en leefstijl gerelateerde factoren, zoals voeding, lichaamsbeweging en dag- en nachtritme. [6] Dit verklaart waarom de samenstelling van het microbiom tussen individuen verschilt.

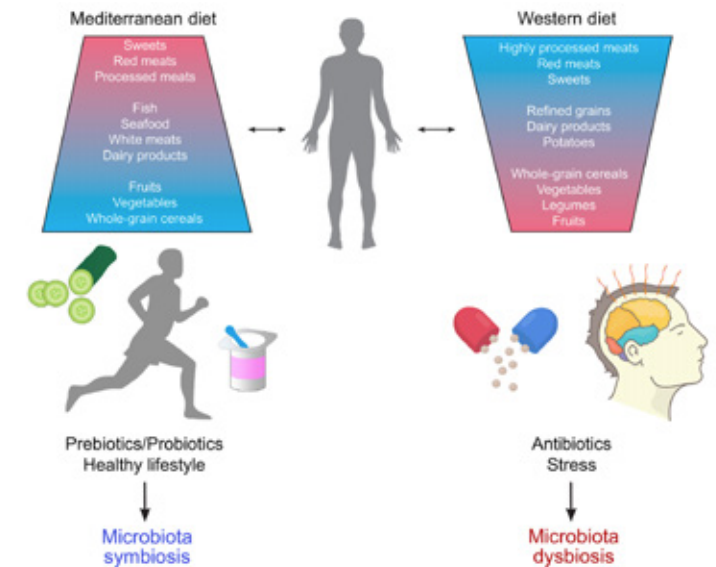
¹ Arts-onderzoeker, thans anios Chirurgie, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Veroudering gaat gepaard met een verminderde diversiteit van het microbioom, ten gevolge van toename van de pro-inflammatoire commensalen en afname van de anti-inflammatoire commensalen, zoals bijvoorbeeld de bacteriën *Akkermansia muciniphila* en *Faecalibacterium prausnitzii*. De verandering in eetpatroon bij ouderen, ten gevolge van bijvoorbeeld verminderde smaak- en geurperceptie of gebitsproblemen die leiden tot kauwproblemen, speelt mogelijk een rol bij deze verschuiving. De verminderde diversiteit van het microbioom heeft zijn weerslag op de werking van het immuunsysteem, aangeduid met de term immunosenescentie, oftewel de achteruitgang van de normale functies van het immuunsysteem. Verandering van het microbioom noemt men een van de belangrijkste oorzaken van veroudering gerelateerde pathologieën en therapieën gericht op de leeftijd gerelateerde dysbiosis zouden de gezondheid en levensduur kunnen verbeteren. [7] Niet alleen zijn er verschillen in het microbioom tussen jong en oud, maar ook tussen mannen en vrouwen. Gezien het nauwe verband tussen het microbioom en het immuunsysteem, kan dit verschil een verklaring zijn voor het frequenter voorkomen van auto-immuunziekten bij vrouwen. [8]

THERAPEUTISCH DOELWIT

Het microbioom wordt niet alleen steeds belangrijker voor het verklaren van het ontstaan van ziekten, maar ook als therapeutisch doelwit. Poeptransplantaties maken hun opmars. Hierbij worden darmbacteriën van een gezonde donor overgebracht naar de darm van een patiënt om de balans van het darmmicrobiom te herstellen. Goede resultaten werden al



Figuur 1. Belangrijke mechanismen die betrokken zijn bij de interactie tussen microbiota en gastheer. De balans tussen gezondheid en ziekte hangt af van verschillende factoren, waaronder genen, voeding (Mediterrane versus Westerse dieet), inname van prebiotica/probiotica, stress en behandeling met antibiotica. Illiano, et al. [12]

behaald bij patiënten met een darminfectie veroorzaakt door de bacterie *Clostridium difficile* en de resultaten zijn veelbelovend voor patiënten met inflammatoire darmziekten. [9] Het effect van poeptransplantaties bij huidziekten zoals psoriasis en eczeem wordt nog onderzocht. [10]

Tabel 1. Invloed van voedingsinterventies op het darmmicrobiom. Dong, et al. [11]

Diet	Species richness/diversity	Microbes altered	Associated physiological effect	Associated disease state
Western diet	↓	↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Enterobacteria</i> ↓ <i>Bifidobacteria</i> ↓ <i>Lactobacilli</i> ↓ <i>Eubacteria</i>	Reduced SCFA Higher LPS levels Higher inflammation Decrease gut barrier	Obesity Colon cancer Type 2 diabetes
Mediterranean diet	↑	↑ <i>Bifidobacteria</i> ↑ <i>Lactobacilli</i> ↑ <i>Eubacteria</i> ↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Roseburia</i> ↓ <i>Clostridium</i>	Increase SCFA Decrease inflammation	Decrease risk of CVD and obesity
Protein				
Plant protein	↑	↑ <i>Bifidobacteria</i> ↑ <i>Lactobacilli</i> ↓ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Clostridium perfringens</i>	Increase SCFAs Increase gut barrier Reduce inflammation	
Animal protein	↑	↑ <i>Alistipes</i> ↑ <i>Bilophila</i> ↑ <i>Clostridia</i> ↓ <i>Roseburia</i>	Increase TMAO Reduce SCFA Increase amines and sulfides	CVD IBD
Fats				
Unsaturated fats	↑	↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Streptococcus</i> ↑ <i>Akkermansia muciniphila</i>	Reduce TLR activation Reduce white adipose tissue inflammation	Decrease risk for IBD, obesity, psoriatic arthritis
Saturated fats	↓	↑ <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Bilophila</i> ↑ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	TLR activation Promote proinflammatory TH1	CVD Obesity Diabetes
Dietary fiber	↑	↑ <i>Lactobacilli</i> ↑ <i>Bifidobacteria</i> ↑ <i>Clostridia</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Treponema</i>	SCFA production Anti-inflammatory Anticancer activities	Decrease risk for CVD, obesity, diabetes, colon cancer

CVD, cardiovascular disease; IBD, inflammatory bowel disease; LPS, lipopolysaccharides; SCFA, short-chain fatty acid; TLR, toll-like receptor; TMAO, trimethylamine N-oxide.

Voeding

Zoals gezegd heeft voeding een groot effect op de samenstelling van het microbioom. De juiste voeding is van belang om de homeostase van het menselijk lichaam in stand te houden en om ziekten te voorkomen. Wanneer disbalans van het immuunsysteem de drijvende kracht is achter ziekte, dan is er, naast poeptransplantaties, een wezenlijke rol weggelegd voor voedingsinterventies. [10-12] Tabel 1 geeft weer hoe verschillende diëten en voedingsstoffen invloed hebben op de samenstelling van het microbioom. Het westerse dieet, gekenmerkt door een hoog gehalte aan vet en suiker, een verhoogde inname van rood en bewerkt vlees en een laag vezelgehalte [figuur 1], leidt tot een lagere microbiële diversiteit. Zo is er een toename van de bacteriestam Firmicutes en een afname van de bacteriestam Bacteroides. Deze verschuiving is geassocieerd met het ontstaan van bijvoorbeeld obesitas, diabetes mellitus type 2 en coloncarcinoom. Het mediterrane dieet daarentegen, vergroot de microbiële diversiteit en verkleint hiermee de kans op het ontstaan van hart- en vaatziekten. Het is belangrijk om te realiseren dat men de voedingskeuze moet afstemmen op de aard van de aandoening. Voedingsmiddelen die rijk zijn aan vezels en weinig vet en suiker bevatten, zoals spruitjes en linzen, zullen bij patiënten met een infectie een positief effect hebben, doordat deze voedingsmiddelen het immuunsysteem stimuleren. Echter, bij immuungemedieerde ziekten, waarbij er overactiviteit is van het immuunsysteem, kunnen dit soort voedingsmiddelen de ziekte juist verergeren.

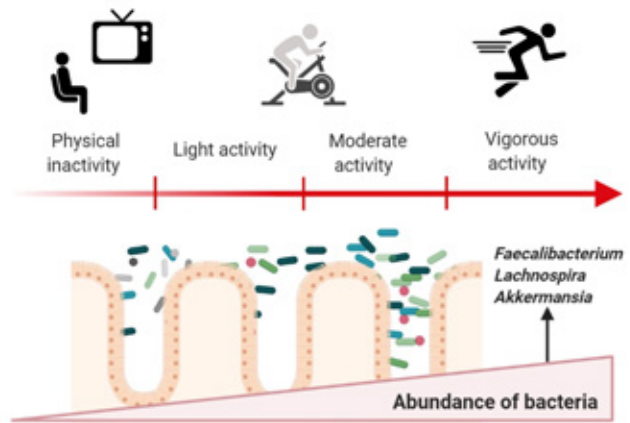
Dat er niet één fylogenetische samenstelling is die leidt tot een lang leven en een verminderd risico op leeftijdsgebonden niet-overdraagbare ziekten, blijkt uit een onderzoek naar het microbioom van honderdjarigen wereldwijd. [13] Tussen de honderdjarigen van verschillende bevolkingsgroepen bleek er een grote variatie in samenstelling van het microbioom te zijn.

Lichaamsbeweging

Lichaamsbeweging is een andere factor die invloed heeft op het microbioom. Er is een verband gevonden tussen een actieve leefstijl en een toename in microbiële diversiteit en dichtheid. Lichaamsbeweging leidt tot een toename van de bacterien *Akkermansia muciniphila* en *Faecalibacterium prausnitzii*, die vooral bij gezonde individuen aanwezig zijn en verschillende immuungemedieerde ziekten gunstig kunnen beïnvloeden. De mate van lichamelijke activiteit is gerelateerd aan de mate van toename van de microbiële dichtheid (figuur 2). [14]

Suppletie

Suppletie is ook een manier om het microbioom opnieuw in evenwicht te brengen. Er bestaan pre-, pro-, post- en synbiotica. Prebiotica zijn de niet-verteerbare voedingsvezels die de groei en/of de activiteit van één of een aantal bacteriesoorten in de dikke darm stimuleren. Voorbeelden van prebiotica zijn inuline en fructo-oligosaccharides. Probiotica, de tegenhanger van antibiotica, zijn nuttige levende bacteriën, zoals *Lactobacillus* en *Bifidobacterium*. Probiotica concurreren met pathogenen in het darmkanaal, bijvoorbeeld *Lactobacillus* versus *Salmonella*, wat de darmintegriteit handhaaft. Daarnaast voorzien ze het lichaam van essentiële vitaminen



Figuur 2. Lichaamsbeweging induceert veranderingen in het darmmicrobiom. Aya, et al. [14]

en moduleren ze de werking van het immuunsysteem. Een positief effect van probiotica is aangetoond bij patiënten met inflammatoire darmziekten en allergieën. [12] Onlangs werd ook een verbetering aangetoond van atopisch eczeem na toediening van probiotica. [15] Postbiotica zijn voedings-supplementen die metaboliëten bevatten uitgescheiden door bacteriën tijdens het fermentatieproces. Een voorbeeld hiervan zijn de korte-keten vetzuren die onder andere belangrijk zijn voor de darmfunctie. Synbiotica zijn een combinatie van pre- en postbiotica, met een synergetisch effect. [9,12] Ze worden gebruikt om de overleving van levende micro-organismen in supplementen in het darmkanaal te verbeteren. Waar pre- en probiotica de symbiosis bevorderen, leidt het gebruik van antibiotica over het algemeen tot dysbiosis. [12] Een uitzondering hierop is bijvoorbeeld het gebruik van doxycycline als behandeling voor rosacea. Al met al kunnen microbiommodulerende interventies, zoals poeptransplantaties, voedingsinterventies, supplementen en lichaamsbeweging een rol spelen als behandeling met conventionele therapieën onvoldoende effectief blijken.

CONCLUSIE

Het microbiom speelt een vooraanstaande rol in de etiologie van verschillende ziekten, mede door zijn effect op het immuunsysteem, en wordt steeds belangrijker als therapeutisch doelwit. Het microbiom is dynamisch en blijkt gerelateerd aan verschillende factoren, waaronder voeding, leeftijd en geslacht. Interventies in het microbiom kunnen dysbiosis herstellen en zijn hierdoor essentieel bij de behandeling van (immuungemedieerde) ziekten.

TREFWOORDEN

microbiom – voeding – immuunsysteem – poeptransplantatie

KEYWORDS

Microbiome – nutrition – immune system – fecal microbiota transplantation

LITERATUUR

1. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:625913.
2. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature.* 2016;535:75-84.
3. Svoboda E. Gut feeling yields evidence of microbial involvement in autoimmunity. *Nature.* 2021;595:S54-S55.
4. Byrd A, Belkaid Y, Segre J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2019;16:143-55.
5. Olejniczak-Staruch I, Ciqzyńska M, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the skin and gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:3998.
6. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486:222-7.
7. Ragonnaud E, Biragyn A. gut microbiota as the key controllers of "healthy" aging of elderly people. *Immun Ageing.* 2021;18:2.
8. Sohn E. Why autoimmunity is most common in women. *Nature.* 2021;595:S51-S53.
9. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota and epigenetics: promising therapeutic approaches? *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021.
10. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15:73.
11. Dong TS, Gupta A. Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:231-242.
12. Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J.* 2020;287:833-855.
13. Low DY, Hejndorf S, Tharmabalan RT, Poppema S, Pettersson S. Regional diets targeting gut microbial dynamics to support prolonged healthspan. *Front Microbiol.* 2021;12:659465.
14. Aya V, Flórez A, Perez L, Ramirez JD. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS One.* 2021;16:e0247039.
15. Michelotti A, Cestone E, De Ponti I, Giardina S, Pisati M, Spartà E, Tursi F. Efficacy of a probiotic supplement in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Dermatol.* 2021;31:225-232.

CORRESPONDENTIEADRES

Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl



Auto-inflammatie in de dermatologie

C.M. Mulders-Manders¹, J. Frenkel²

Wanneer een patiënt zich presenteert met pyoderma gangrenosum of koude-geïnduceerde urticaria zal de dermatoloog waarschijnlijk niet direct denken aan een auto-inflammatoire ziekte als oorzaak. Toch is het belangrijk deze ziekten te overwegen, aangezien vroegtijdige herkenning en diagnose veel voordelen heeft voor de individuele patiënt. De zeldzaamheid van de auto-inflammatoire ziekten maakt herkenning lastig, terwijl patroonherkenning één van de hoekstenen is van het stellen van de diagnose. Om dermatologen handvaten te geven om deze ziekten te herkennen, beschrijven we hier kort de belangrijkste kenmerken van auto-inflammatoire ziekten met dermatologische uitingen.

De auto-inflammatoire ziekten zijn ontstekingsziekten die zich kenmerken door disregulatie van het aangeboren afweersysteem. [1] Deze ziekten kenmerken zich door het ontstaan van schijnbaar spontane inflammatie, in afwezigheid van infectie of significante autoantistoffen. Sinds de introductie van de term 'auto-inflammatie' aan het einde van de jaren '90 [2], is het aantal ziekten dat in deze groep valt fors toegenomen.

AUTO-INFLAMMATIE: VAN IFN TOT IL-1 EN VERDER

De auto-inflammatoire aandoeningen zijn onder te verdelen in een aantal grote groepen [3]:

- Interleukine-1 beta (IL-1 β) gemedieerde autoinflammatoire aandoeningen. Deze ziekten worden veroorzaakt door inflammasoom-gemedieerde productie van IL-1 β en worden ook wel 'periodieke koortssyndromen' genoemd. Een inflammasoom is een eiwitcomplex dat essentieel is voor de productie van sommige proinflammatoire cytokinen, zoals IL-1 β en IL-18. Afhankelijk van het centrale eiwit in inflammasomen kennen wij NLRP3-, pyrine-, NLRP1- en NLRC4- inflammasomen. [3]
- Interferonopathieën. De type I interferonen, interferon alpha (IFN- α) en beta (IFN- β), zijn cruciaal in de aangeboren respons op virale infecties. Hun productie wordt geactiveerd door sensoren die DNA of dsRNA in het cytosol herkennen. De type I interferonen binden vervolgens aan de interferon receptor, waarna activatie van het JAK/STAT pathway maturatie en proliferatie van lymfocyten en apoptose van andere cellen induceert. Naast exogene (virale) nucleïne-zuren kunnen de sensoren ook humane nucleïne-zuren herkennen, een proces dat normaal via zelf-tolerantie in balans wordt gehouden. Doorbraak van de tolerantie voor de eigen nucleïne-zuren leidt tot auto-immuniteit en inflammatie. Activatie van deze signaalroutes door humane nucleïne-zuren is de kern van in de pathogenese van de type I interferonopathieën. [4]
- Ubiquityleringsdefecten. Ubiquitylering is een vorm van post-translationele eiwitmodificatie met complexe gevol-

gen. Het kan de activiteit van eiwitten in cellulaire signaaltransductieketens verhogen, maar kan ook eiwitten voorbestemmen voor proteasoom-gemedieerde degradatie. [5]

- Actinopathieën en andere autoinflammatoire aandoeningen gecombineerd met immuundeficiëntie. Actinopathieën zijn aandoeningen waarbij er een verstoring is van de polymerisatie van actine. Actine heeft een rol in de microfilamenten die het cellulaire cytoskelet vormen. Defecten in elongatie, activatie, protrusie, branching of transcriptie kunnen aanleiding geven tot inflammatie en recidiverende infecties. [6] Ook andere gecombineerde auto-inflammatoire/immuundeficiëntie syndromen zijn beschreven.

IL-1 GEDREVEN AUTOINFLAMMATOIRE ZIEKTEN

De IL-1 gedreven auto-inflammatoire ziekten, ook wel periodieke koortssyndromen genoemd, worden gekenmerkt door chronische of recidiverende koorts en biochemische inflammatie met verhoogd C-reactief proteïne (CRP), bezinking (BSE) en serum amyloid A (SAA). Tijdens deze inflammatoire episoden ontstaan systemische inflammatoire symptomen zoals huiduitslag (variërend van urticaria en rash tot pyoderma gangrenosum), peritonitis, pleuritis, artritis, myositis, meningitis, et cetera. [7]

In tabel 1 is een overzicht opgenomen van de meest voorkomende en voor de dermatoloog meest belangrijke IL-1 gedreven auto-inflammatoire ziekten. Veel hiervan zijn erfelijke, monogenetische aandoeningen waarbij de eerste symptomen vlak na de geboorte of op jonge kinderleeftijd optreden. Behandeling met remmers van IL-1 (recombinant IL-1 receptor antagonist anakinra of het specifieke anti-IL-1 β -antilichaam canakinumab) is in de meeste gevallen zeer effectief bij deze ziekten. [8-10]

Er zijn een aantal IL-1 gedreven ziektebeelden waarbij huidafwijkingen op de voorgrond staan. Enkele ziekten met een opvallend huidbeeld zijn:

¹ Internist-infectioloog, afdeling Interne geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen

² Hoogleraar kindergeneeskunde, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair medisch centrum

Tabel 1. IL-1 gedreven autoinflammatoire aandoeningen

ziekte	Gen (overerving)	Duur aanvallen	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
CAPS	NLRP3 (AD)	Uren chronisch	Neonataal tot kinderleeftijd	Koorts, urticaria, artralgie/artritis, myalgie, gehoorverlies, (steriele) meningitis	(koude-geïnduceerde) urticaria, chronische rash
FMF	MEFV (AR)	24-72 uur	Jonge kinderleeftijd	Koorts, buikpijn, thoracale pijn, artralgie/artritis	Erysipelas-like erytheem
TRAPS	TNFRSF1A (AD)	Weken	Jonge kinderleeftijd	Koorts, buikpijn, artralgie/artritis, thoracale pijn, myalgie	Migrerende rash, periorbitaal oedeem
MKD/HIDS	MVK (AR)	Dagen tot 1 week	Neonataal tot jonge kinderleeftijd	Koorts, buikpijn, artralgie/artritis, lymfadenopathie	Orale en genitale aftosis, erythematuze rash, erythema nodosum
PAPA	PSTPIP1 (AD)		Kind	Koorts, artritis	Pyoderma gangrenosum, pustuleuze acne
Schnitzler syndroom	Verworven		Laat volwassen tot middelbare leeftijd	Koorts, botpijn, artralgie, myalgie, urticaria	Neutrofiele urticaria
SJIA	Verworven	Weken tot continue	Kind	Koorts, artritis, hepatosplenomegalie, keelpijn	Zalmkleurige rash
AOSD	Verworven	Weken tot continue	Volwassen	Koorts, artritis, hepatosplenomegalie, keelpijn	Zalmkleurige rash
DIRA	IL1RN (AR)		Neonataal	Steriele osteomyelitis	Pustulosis
DITRA	IL36RN (AR)		Neonataal tot volwassen		Pustulaire psoriasis
Majeed syndroom	LPIN2 (AR)		Kind	Multifocale steriele osteomyelitis, anemie	Neutrofiele huidlesies
Blau syndroom	NOD2 (AD)		Neonataal tot jonge kinderleeftijd	Granulomateuze artritis, colitis, uveitis	Granulomateuze huidafwijkingen
NLRC4-geassocieerd periodiek syndroom	NLRC4 (AD)		Neonataal	Enteropathie, macrofagen-activatie syndroom	koude urticaria

AD=autosomaal dominant; AOSD=adult onset Still's disease; AR=autosomaal recessief; CAPS=cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom; DIRA=deficiëntie van IL-1 receptor antagonist; DITRA=deficiëntie van IL-36 receptor antagonist; FMF=familiaire Middellandse zee koorts; HIDS=hyperimmunoglobuline D en periodieke koortssyndroom; IL-1=interleukine 1; MKD=mevalonaat kinase deficiëntie; PAPA= pyoderma gangrenosum, pyogene artritis, en acne; SJIA=systemische juvenile idiopathische artritis; TRAPS=TNF-receptor geassocieerd periodiek syndroom.

CAPS

Het cryopyrine-geassocieerd periodiek syndroom (CAPS) is een autosomaal dominant overervende aandoening veroorzaakt door gain-of-function mutaties in het *NLRP3*-gen, dat codeert voor het centrale onderdeel van het NLRP3-inflammasoom. Na activatie van dit inflammasoom wordt, via de activatie van caspase-1, IL-1 β gevormd. [1] CAPS vormt een spectrum van ziekte, variërend van koude-geïnduceerde urticaria met artralgie en myalgie en kortdurend koorts (het familiale koude urticaria syndroom (FCAS)), recidiverende koortsepisoden met neutrofiele urticaria en sensorineuraal gehoorverlies (Muckle-Wells syndroom (MWS)), tot chronische inflammatie met ontwikkelingsachterstand en aseptische meningitis (neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID), ook bekend als chronic infantile neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndroom). De ziekte begint vaak op jonge kinderleeftijd. [11] Onderscheid met de vaker voorkomende koude-urticaria is dat, hoewel omgevingskoude de aanvallen uitlokt, lokale afkoeling met een ijsblokje geen urticariële reactie geeft. Ook is de jeuk vaak minder prominent. Huidbiopten tonen een neutrofiel infiltraat in de dermis. [12,13]

DIRA

Deficiëntie van de IL-1 receptor antagonist (DIRA) is een autosomaal recessief erfelijke aandoening veroorzaakt door *loss-of-function* mutaties in *IL1RN*, dat codeert voor de IL-1 receptor antagonist (IL-1RA). [7, 13] IL-1RA remt normaliter de IL-1 gedreven inflammatie. Patiënten met DIRA presenteren zich in de eerste weken van het leven met een pustuleuze huidafwijking en soms ichtyosis op de romp en extremiteiten. Ook systemische inflammatie met koorts en steriele osteomyelitis zijn kenmerkend. Histopathologisch onderzoek toont epidermale acanthosis en hyperkeratosis met een neutrofiel infiltraat in de epidermis en dermis. [12]

DITRA

Deficiëntie van de IL-36 receptor antagonist (DITRA) is een autosomaal recessief overervende ziekte veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor de IL-36 receptor antagonist. DITRA wordt gekenmerkt door episoden met koorts en neutrofilie en uitgebreide gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (afbeelding 1). Orgaanbetrokkenheid is niet aanwezig, omdat IL-36 vooral tot expressie komt in de huid en niet in bot of solide organen. [12,13]



Afbeelding 1: pustuleuze huidafwijkingen bij een kind met DITRA.



Afbeelding 2: erythema nodosum bij mevalonaat kinase deficiëntie/HIDS.

PAPA

Het pyogene arthritis, pyoderma gangrenosum, en acne (PAPA) syndroom is een zeldzame, autosomaal dominant erfelijke ziekte ten gevolge van mutaties in het *PSTPIP1* gen. De aangedane patiënten hebben, meestal na minimaal trauma, purulente monoarthritis of pyoderma gangrenosum. In de adolescentie krijgen zij vaak uitgebreide hardnekkige pustuleuze acne. [14]

Mevalonaat kinase deficiëntie

De autosomaal recessieve stofwisselingsziekte mevalonaat kinase deficiëntie (ook bekend als het hyperimmunoglobuline D en periodieke koortssyndroom (HIDS)) wordt veroorzaakt door mutaties in het *MVK*-gen. Het resulterende periodieke koortssyndroom kan met uiteenlopende huidafwijkingen gepaard gaan, variërend van gegeneraliseerde morbilliforme maculopapulose eruptie tot erythema nodosum. (Afbeelding 2) Patiënten hebben tijdens de koortsaanvallen vaak gastro-intestinale klachten en pijnlijke zwelling van halsklieren. Een deel van de aangedane patiënten heeft een sterk verhoogd serum-IgD. [15]

INTERFERONOPATHIEËN

Type 1-interferonopathieën worden gekenmerkt door hyperactivatie van de type 1 interferon-route. De uitingen van deze ziekten zijn divers (tabel 2). Gemeenschappelijke kenmerken zijn systemische inflammatie, in combinatie met een wisselende mate van auto-immuniteit en immuundeficiëntie. Cutane verschijnselen lopen uiteen van vasculitis, met name aan de vingers en tenen, tot panniculitis en lipodystrofie. [4] De toegenomen IFN-activiteit kan worden veroorzaakt door afwijkende verwerking van endogene nucleïnezuuren; toegenomen gevoeligheid of ligand-onafhankelijke activatie van de type I IFN-signalering; of defecten in de remming of modulatie van de IFN-signalering.

SAVI

STING-geassocieerde vasculopathie met begin op kinderleef-tijd (SAVI) is een autosomaal dominant overervende ultra zeldzame ziekte veroorzaakt door gain-of-function mutaties in STING. SAVI is een ziekte met variabel klinisch beeld, geken-

Tabel 2. Interferonopathieën

Ziekte	Gen (overerving)	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
Aicardi-Goutière syndroom	<i>TREX1</i> , <i>SAMHD1</i> , <i>RNASEH2A</i> , <i>RNASEH2B</i> , <i>RNASEH2C</i> , <i>ADAR</i> , <i>IFIH1</i> (AR)	Kind	Leukoencefalopathie met basale ganglia calcificaties en progressieve cerebrale atrofie, dystonie, insulsten, koorts, ontwikkelingsachterstand, auto-immuniteit	Koude-geïnduceerde chilblain lupus
SAVI	<i>TMEM173</i> (AR)	Kind	Vasculitis, longfibrose, vasculopathie met young stroke	Ulcererende lesies aan vingers, tenen, oren, en neus
CANDLE-PRAAS	<i>PSMB8</i> , <i>PSMB4</i> , <i>PSMB9</i> , <i>PSMA3</i> (AR), <i>POMP</i> (AD)	Kind	Koorts, contracturen, spieratrofie, hepatomegalie, artraglie, calcificaties basale ganglia	Annulaire erythemateuze huidlesies met panniculitis en lipodystrofie

AD=autosomaal dominant; AR=autosomaal recessief; CANDLE=chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated body temperature; PRAAS=proteasome-associated autoinflammatory syndrome; SAVI=STING-associated vasculopathy with onset in infancy;

merkt door inflammatie met koorts, vasculopathie en interstiële longafwijkingen leidend tot longfibrose. [16]

UBIQUITYLERINGSDEFECTEN

VEXAS

Het vacuoles, E1 enzym, X-linked, autoinflammatoire syndroom (VEXAS) werd in 2020 voor het eerst beschreven. [17] Het betreft een X-gelinkte aandoening veroorzaakt door mutaties in het *UBA1* gen. UBA1 is nodig voor bijna alle cellulaire ubiquitine signalering. Omdat UBA1 op het X-chromosoom ligt, komt de ziekte alleen voor bij mannen. De mediane leeftijd van eerste klachten was 64 jaar. Er ontstaat koorts met een duidelijke acute fase-response, dermatose met duidelijke betrokkenheid van neutrofielen, leukocytoclastische vasculitis, en arteritis van de middelgrote arteriën, longinfiltraten, chondritis aan neus en oor, veneuze trombo-embolieën, een microcytaire anemie met als opvallende bevinding de aanwezigheid van vacuoles in het beenmerg.

OVERIGE AUTO-INFLAMMATOIRE ZIEKTEN

ADA2 deficiëntie

Adenosine-deaminase 2 (ADA2) deficiëntie (DADA2) is een autosomaal recessief erfelijke ziekte veroorzaakt door veranderingen in het *ADA2* gen (tabel 4). De exacte functie van ADA2 is onbekend. Het fenotype van DADA2 is uiterst variabel: van zeldzaam beenmergfalen tot frequente herseninfarcten op jonge leeftijd. Bijna alle aangedane individuen hebben huidverschijnselen zoals livedo racemosa of cutane vasculitis. Tijdige herkenning hiervan kan irreversibele schade en mortaliteit voorkomen. Remming van TNF-alpha is de behandeling van eerste keuze. [18]

Autoinflammatoire aandoeningen met immuundeficiëntie

Inmiddels zijn er meerdere auto-inflammatoire aandoeningen beschreven die naast inflammatoire verschijnselen ook gekenmerkt worden door recidiverende infecties. Voorbeelden zijn auto-inflammatie en PLCγ2-geassocieerde antilichaamdeficiëntie (APLAID) en HOIP deficiëntie (tabel 5).

Tabel 3. Ubiquityleringsdefecten

Ziekte	Gen (overerving)	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
VEXAS	<i>UBA1</i> (verworven X-linked somatische mutaties)	middelbare leeftijd	Koorts, longinfiltraten, condritis, anemie, beenmergvacuoles, trombo-embolieën.	Leukoclastische vasculitis, arteritis middelgrote vaten
HA20	<i>TNFAIP3</i> (AD)	Kind tot adolescent	Koorts, ulcera, artritis, uveitis, retinale vasculitis, diarree, buikpijn	Mucosale ulcera, pustels, huiduitslag, folliculitis
Otulipenia	<i>OTULIN</i> (AR)	neonataal	Koorts, ontwikkelingsachterstand, gezwollen gewrichten, artralgie, diarree	Cutane panniculitis, vasculitis kleine tot middelgrote vaten, lipodystrofie
HA20=haplo-insufficiëntie A20; VEXAS=vacuoles, E1 enzym, X-linked, autoinflammatory syndrome				

Tabel 4. Overige autoinflammatoire aandoeningen

Ziekte	Gen (overerving)	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
DADA2	<i>ADA2</i> (AR)	kind	young stroke necrotiserende vasculitis darmen, aneurysmata nierarteriën, immuundeficiëntie, bloedbeeldafwijkingen	Polyarteritis nodosa
AR=autosomaal recessief; DADA2=deficiëntie van adenosine deaminase 2				

Tabel 5. Autoinflammatoire ziekten met immuundeficiëntie

Ziekte	Gen (overerving)	Beginleeftijd	Klinisch beeld	Dermatologisch beeld
APLAID	<i>PLCG2</i> (AD)	Neonataal	Autoimmuuniteit, verhoogde gevoeligheid voor infecties, colitis	Koude-geïnduceerde urticaria
HOIP deficiëntie	<i>HOIP</i> (AR)	Neonataal, kind	Koorts, hepatosplenomegalie, colitis, severe combined immunodeficiency (SCID) met recidiverende infecties	Eczemateuze dermatitis
HOIL-1 deficiëntie	<i>HOIL-1</i> (AR)	Neonataal, kind	Koorts, hepatosplenomegalie, colitis, recidiverende infecties	erythrodermie
AD=autosomaal dominant; APLAID= Autoinflammatie en PLCγ2-associated antibody deficiency; AR=autosomaal recessief				

HOE HERKENT DE DERMATOLOOG EEN AUTO-INFLAMMATOIRE ZIEKTE?

Een belangrijk uitgangspunt is dat het huidbeeld bij een auto-inflammatoire ziekte nooit het enige symptoom is (tabel 1-5). Het is daarnaast vrijwel onmogelijk om een auto-inflammatoire ziekte direct te herkennen aan het huidbeeld, omdat de huidbeelden binnen één ziekte kunnen verschillen, en de dermatologische uitingen tussen de verschillende ziekten kunnen overlappen. Er zal daarom altijd aanvullende anamnese nodig zijn om te bepalen of er gedacht moet worden aan een auto-inflammatoire aandoening. Zaken die bij deze anamnese van belang zijn, zijn onder anderen:

- Leeftijd van eerste klachten (tabel 1-5)
- Periodiciteit van de symptomen
- Uitlokkende factoren
- Bijkomende symptomen zoals koorts, buikpijn, thoracale pijn, artralgie, artritis, myalgie, oogklachten, hoofdpijn, et cetera
- Familieanamnese
- Medische voorgeschiedenis

Het lichamelijk onderzoek richt zich op tekenen van (doorge- maakte) inflammatie, zoals lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, contracturen, of lipodistrofie en daarnaast eventueel op typische zaken zoals faciale dysmorphieën of groeiachterstanden.

Wanneer er vermoeden is op een auto-inflammatoire aandoening kan aanvullend onderzoek bijdragend zijn. Een acute-fase response met verhoogd CRP en serum amyloid A wijst op betrokkenheid IL-1. Verder kunnen specifieke afwijkingen aanwezig zijn, zoals verhoogd ferritine (bij adult onset Still's disease en juvenile idiopathische artritis), M-proteïne (bij het syndroom van Schnitzler), anemie, neutropenie, of hypogammaglobulinemie.

Het is aan te bevelen om wanneer er aan een onderliggende auto-inflammatoire aandoening wordt gedacht te verwijzen naar een expert op dit gebied voor verdere diagnostiek, die vaak onder andere zal bestaan uit genetisch onderzoek.

CONCLUSIE

De auto-inflammatoire ziekten omvatten een scala aan zeer diverse en zeldzame aandoeningen die naast een huidbeeld gepaard gaan met systemische inflammatie. Patroonherkenning ondersteunt de diagnose die vaak op basis van aanvullend genetisch onderzoek wordt gesteld.

TREFWOORDEN

auto-inflammatie - interleukine 1 - periodieke koorts - interferon

KEYWORDS

autoinflammation - interleukin-1 - periodic fever - interferon

LITERATUUR

1. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (*). *Annu Rev Immunol.* 2009;27: 621-68.
2. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97(1): 133-44.
3. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2017; 18(8): 832-842.
4. Lee-Kirsch MA, The Type I Interferonopathies. *Annu Rev Med.* 2017;68:297-315.
5. Rape M. Ubiquitylation at the crossroads of development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(1):59-70.
6. Papa R, Penco F, Volpi S, Gattorno M. Actin Remodeling Defects Leading to Autoinflammation and Immune Dysregulation. *Front Immunol.* 2020;11: 604206.
7. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):596-609.
8. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5): 678-85.
9. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636-44.
10. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1908-19.
11. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): what do we know today? *J Clin Med.* 2021;10(1).
12. Bonnekoh H, Butze M, Kallinich T, et al. Spectrum of Genetic Autoinflammatory Diseases Presenting with Cutaneous Symptoms. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00091.
13. Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 110(1): 32-8.
14. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH syndromes: pathophysiology, presentation and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):555-62.
15. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2795-2805.
16. Staels F, Betrains A, Doubel P, et al. Adult-onset ANCA-associated vasculitis in SAVI: extension of the phenotypic spectrum, case report and review of the literature. *Front Immunol.* 2020; 11:575219.
17. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2628-38.
18. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):569-78.

CORRESPONDENTIEADRES

Karin Mulders-Manders

E-mail: Karin.Mulders-Manders@radboudumc.nl



Pyoderma gangrenosum: een diagnostische en therapeutische uitdaging

J.R. Mekkes

Pyoderma gangrenosum is een diagnose die vooral gesteld wordt op het klinisch beeld. Soms wordt het niet herkend. Het komt ook voor dat de diagnose ten onrechte wordt gesteld, op aandoeningen die er sterk op kunnen lijken. Tijdens een consensusbijeenkomst in 2018 zijn diagnostische criteria geformuleerd die behulpzaam kunnen zijn. Als de diagnose eenmaal gesteld is, is het volgende probleem dat het moeilijk te behandelen kan zijn, of dat de gebruikelijke immunosuppressiva prednison en ciclosporine zo hoog moeten worden gedoseerd dat onacceptabele bijwerkingen optreden. Het therapeutisch arsenaal is inmiddels uitgebreid met een aantal nieuwe biologicals die kunnen worden geprobeerd.

Pyoderma gangrenosum is een zeldzame aandoening. De incidentie wordt geschat op 3-10 per miljoen inwoners. [1] De gemiddelde arts zal het in zijn loopbaan zelden tegenkomen, en het komt regelmatig voor dat de diagnose wordt gemist. Maag-darm-lever artsen kennen het beeld wel: het komt voor bij 0,4-2% van de patiënten met inflammatoire darmziekten. [2]

De diagnose wordt gesteld op het klinisch beeld: een progressieve centrifugaal uitbreidende ulceratie, met paarse ondermijnde wondranden en weefselverval. Het kan worden

uitgelokt door een trauma, bijvoorbeeld een ingreep, en dit pathergiefenomeen wordt beschouwd als één van de diagnostische criteria. Tijdens een consensusbijeenkomst in 2018 zijn diagnostische criteria geformuleerd (zie tabel 1) waarmee de diagnose kan worden gesteld met een specificiteit van 90% en een sensitiviteit van 86%. [3] Deze criteria kunnen helpen bij het stellen van de diagnose, maar de klinische blik blijft toch het belangrijkste. Histologisch onderzoek kan de diagnose ondersteunen maar niet bewijzen. De aanwezig-

Tabel 1. Diagnostische criteria voor pyoderma gangrenosum volgens Maverakis E, et al. [1]

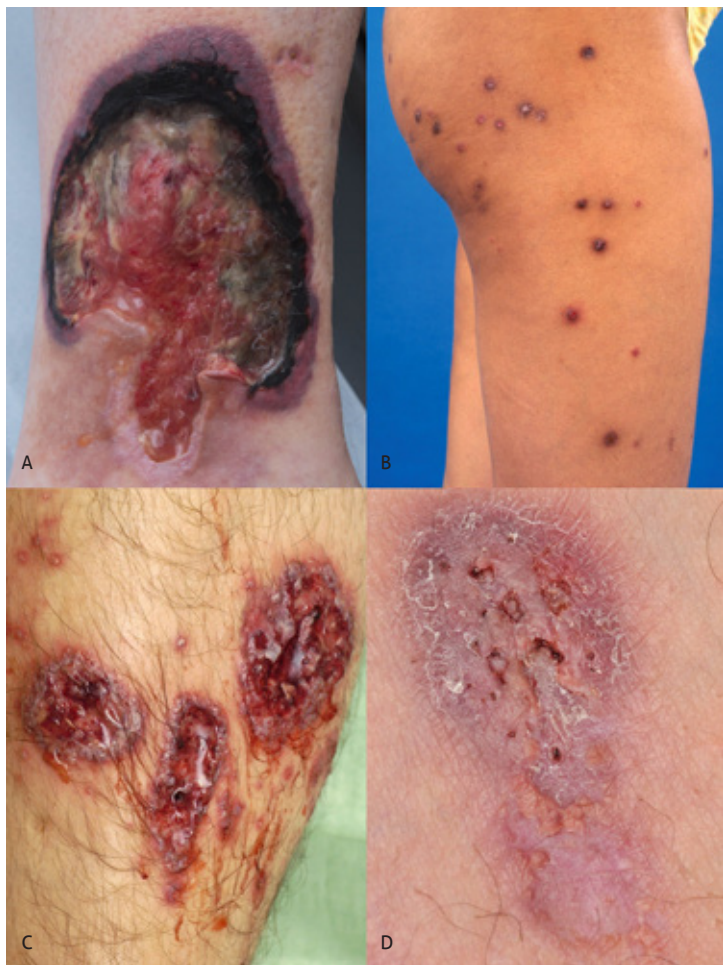
De diagnose pyoderma gangrenosum kan worden gesteld bij aanwezigheid van 1 major criterium plus 4 of meer minor criteria, met een specificiteit van 90% en sensitiviteit van 86%.

Major criterium:
• neutrofiel infiltraat in het biopt
Minor criteria (8)
• infectie is uitgesloten als oorzaak
• pathergiefenomeen is aanwezig
• inflammatoire darmziekte of inflammatoire artritis in voorgeschiedenis
• begint als papel, pustel, of vesikel, binnen 4 dagen overgaand in ulcus
• typisch klinisch beeld (perifeer erytheem, ondermijnde wondranden, pijnlijke rand)
• multipelle ulcera, waarvan minimaal 1 aan voorzijde onderbeen
• cribiforme of atrofische littekens van eerdere ulcera
• verbetering (afname wondgrootte binnen 1 maand) na starten immunosuppressiva

Tabel 2. Aandoeningen waarbij pyoderma gangrenosum kan voorkomen

Inflammatoire darmziekten
colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn
Artritis
reumatoïde artritis, seronegatieve artritis, artritis psoriatica, osteoartritis, spondyloarthropathie, multifocale osteomyelitis.
Myeloproliferatieve aandoeningen
myelodysplastisch syndroom, monoclonale gammopathie, vooral IgA-paraproteïnemieën, overige paraproteïnemieën, acute myeloïde leukemie, multiple myeloma, chronische myeloïde leukemie, polycythemie vera, primaire myelofibrosis, B-cel non-Hodgkin lymfoom, chronische lymfatische leukemie, Hodgkin lymfoom, hairy cell leukemie, (cutaan) T-cel lymfoom, andere maligne lymfomen.
Overige aandoeningen
SLE, sclerodermie, granulomatosis with polyangiitis, Takayasu's arteritis, morbus Behçet, familial mediterranean fever en andere auto-inflammatoire aandoeningen, sarcoïdose, leverziekten (auto-immunhepatitis, primaire scleroserende cholangitis), darmtumoren, diverticulitis, hemofagocytair lymfohistiocytose, severe congenital neutropenia, Evans syndroom, Cogan syndroom, complementafwijkingen.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC



Figuur 1. Klinische varianten van pyoderma gangrenosum: a) klassieke vorm; b) pustuleuze vorm; c) bulleuze vorm; d) pyoderma vegetans.

heid van een neutrofiel infiltraat, zonder verdere specificatie van het histologisch beeld, is een major criterium. Pyoderma gangrenosum is moeilijk te behandelen en kan fataal aflopen, door progressie van de ulcera of door ernstige complicaties bij gebruik van immunosuppressiva.

ONDERLIGGENDE AANDOENINGEN

Pyoderma gangrenosum is in circa 50-70% van de gevallen geassocieerd met onderliggende interne ziekten (zie tabel 2), vooral inflammatoire darmziekten (20-30%), artritis (20%), en myeloproliferatieve aandoeningen (15-25%). [4]

Klinische varianten

Er worden vier varianten onderscheiden: de klassieke vorm, een pustuleuze vorm, een bulleuze vorm, en pyoderma vegetans (zie figuur 1). De eerste drie kunnen tegelijkertijd aanwezig zijn bij één patiënt, en pyoderma gangrenosum kan ook beginnen als een pustel, overgaan in een blaas en daarna in een klassiek pyoderma gangrenosum ulcus met paarse ondermijnde wondranden. Pyoderma vegetans is wel een aparte entiteit.

Pyoderma vegetans

Bij pyoderma vegetans ontstaan erythematueuze of paarse plaques die ook langzaam naar alle kanten uitbreiden, maar

er ontstaan geen diepe ulcera. Het oppervlak heeft een vegetatief of verrucoseus aspect. Het kan overal op het lichaam voorkomen, ook op de romp, of in het gelaat. Het is zeldzaam en minder vaak geassocieerd met onderliggende ziekten. In case reports die het beeld beschrijven wordt vermeld dat er oppervlakkige sinus tracts (kleine fistelgangetjes) in aanwezig kunnen zijn. Het wordt veroorzaakt door een ontsteking op het niveau van de diepere dermis en subcutis. Bij progressie van het beeld ontstaan overal openingen in de huid die cribiforme littekens achterlaten (*cribrum* = zeef), en als het beeld uitgeweid is of behandeld resteert een litteken waar nog flarden van de bovenliggende huid aan hangen.

Pyoderma vegetans komt vaak (circa 1%) voor bij patiënten met hidradenitis suppurativa (HS). Dit beeld is eerder door ons beschreven als plaque-vorm HS [5] maar bij nader inzien is het toch beter om de term pyoderma vegetans te gebruiken voor deze entiteit vanwege de klinische gelijkenis en het gegeven dat oppervlakkige sinus tracts kunnen voorkomen bij pyoderma vegetans. De combinatie van klassieke pyoderma gangrenosum ulcera en HS komt ook regelmatig voor, ook bij patiënten zonder inflammatoire darmziekten. Hebben deze patiënten ook nog gewrichtsklachten en ernstige acne dan moet de diagnose PAPA syndroom worden overwogen. Het PAPA syndroom (Pyogene Artritis, Pyoderma gangrenosum, Acne) is een autosomaal dominant erfelijke auto-inflammatoire aandoening, veroorzaakt door een mutatie in het gen voor PSTPIP1 (proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1). [6] Het PAPA syndroom kan worden behandeld met anakinra, een interleukine-1-receptorantagonist. Er is ook een PASH syndroom beschreven (Pyoderma gangrenosum, Acne, Suppurative Hidradenitis) maar de case reports hierover blijken meestal te gaan over de veel voorkomende combinatie van pyoderma vegetans en HS. [7]

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Er zijn diverse andere ulceratieve huidafwijkingen die sterk kunnen lijken op pyoderma gangrenosum (zie figuur 2 en tabel 3). Vooral infecties zoals leishmaniasis, maar ook

Tabel 3. Differentiële diagnose van pyoderma gangrenosum

Ulcera met andere etiologie

arterieel ulcus, calciphylaxis, antifosfolipiden syndroom / hypercoagulabiliteit, hydroxyureum ulcus, ulcus hypertensivum

Infecties

leishmaniasis, diepe mycosen, atypische mycobacteriën, hemolytische streptokokken (ecthyma), *Pseudomonas* (ecthyma gangrenosum), *Nocardia*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, meloidosis, orf (ecthyma infectiosum), herpes, lues maligna

Ulcererende dermatosen

vasculitis (leukocytoclastische vasculitis, Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa), cutane Crohn, m. Behçet, necrobiosis lipoidica, sarcoïdose

Tumoren

plaveiselcelcarcinomen, sarcomen, metastasen, cutane lymfomen (CD8+ agressief cutaan T-cel lymfoom, CD30+ cutaan lymfoom, anaplastisch grootcellig T-cel lymfoma, primair cutaan diffuus grootcellig B-cel lymfoom), leukemia cutis



Figuur 2. Differentiële diagnose van pyoderma gangrenosum: a) sarcoidose; b) cutaan CD30+ T-cel lymfoom; c) leishmaniasis; d) mucormycosis

diepe mycosen en bacteriële infecties door *Streptococcus pyogenes* (ecthyma), *Pseudomonas* (ecthyma gangrenosum), *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Burkholderia pseudomallei* (meloidosis), *Treponema pallidum* (lues maligna), en atypische mycobacteriën. Daarom is het uitsluiten van infecties belangrijk, en ook opgenomen als één van de minor criteria. Uitsluiten is lastig, omdat de ulcera ook secundair gecontamineerd zijn, maar het totaal niet reageren op antibiotica geeft een aanwijzing. Uit de anamnese moet blijken of de patiënt in de tropen is geweest of een infectie met diepe mycosen of mycobacteriën kan hebben opgelopen. Naast infecties zijn er ook huidziekten die kunnen ulcereren, zoals cutane lymfomen, cutane Crohn, vasculitis, m. Behçet, necrobiosis lipoidica, en sarcoidose. Afhankelijk van de locatie van het ulcus en het klinisch aspect moet ook gedacht worden aan arteriële ulcera, calciphylaxis, hypercoagulabiliteit, en hydrea ulcus. De infecties en de lymfomen zijn belangrijk om uit te sluiten want als er immunosuppressiva worden gestart bij verdenking pyoderma gangrenosum dan kunnen eerstgenoemde aandoeningen verergeren met fatale gevolgen. [8]

Vanwege de omvangrijke DD moeten altijd bipten worden afgenomen, soms meerdere (bipten voor kweken, PCR, direct preparaat, vriescoupes) of een groter excisiebiopt om vaataf-

wijkingen te kunnen opsporen. Het biopt kan overgaan in een ulcus, daar moet de patiënt over worden voorgelicht, maar het is toch nodig, ook omdat aanwezigheid van een neutrofiel infiltraat een major criterium is.

HISTOPATHOLOGISCH BEELD

Er is geen specifiek histopathologisch beeld, in circa 40% wordt een vasculitis gezien met fibrine deposities in de vaten, trombose van kleine vaatjes, bloedingen, necrose van de epidermis, en in latere stadia uitgebreide weefseldestructie. Er is meestal een uitgebreid ontstekingsinfiltraat met vooral neutrofielen in en rond vaten, maar ook lymfocyten, plasmacellen, histiocyten, en reuscellen kunnen worden gezien. Het beeld is moeilijk te differentiëren van een abcederende bacteriële infectie of van een leukocytoclastische vasculitis. In de diagnostische criteria is alleen de aanwezigheid van een neutrofiel infiltraat opgenomen, zonder verdere specificatie van het histopathologisch beeld.

DIAGNOSTIEK

De diagnostiek is afhankelijk van wat er in de DD is opgenomen maar bestaat meestal uit een biopt (gewoon biopt, kweekbiopt, Giemsa preparaat, PCR biopt, groter excisiebiopt), wondkweken, uitsluiten arterieel vaatlijden (indien het klinisch beeld daar bij kan passen), compleet bloedbeeld, lever- en nierfunctie, screening op oorzaken vasculitis (ANA, ANCA's, reumafactor, M-proteïnen, AST, anti-DNAse B, complement C4, urinesediment), en screening op hypercoagulabiliteit (trombofilie pakket). Overweeg bij sterke verdenking op pyoderma gangrenosum ook een consult maag-darm-lever arts (calprotectine in faeces, endoscopie) en een consult internist en/of hematoloog om onderliggende ziekten uit te sluiten.

THERAPIE

De meest toegepaste immunosuppressiva zijn prednison (0.75-1 mg/kg) en ciclosporine (4-5 mg/kg), en deze zijn door Ormerod, et al. met elkaar vergeleken in een randomized controlled trial. [9] Er was geen verschil in effectiviteit of bijwerkingen. Na een half jaar waren in beide groepen 47% van de ulcera dicht, en dat kan niet beschouwd worden als een geweldig resultaat. De bijwerkingen waren wel verschillend, en de keuze kan worden gemaakt op grond van kenmerken van de patiënt, dus liever geen prednison bij patiënten met overgewicht en diabetes, en geen ciclosporine bij patiënten met hypertensie of slechte nierfunctie. Prednison kan worden gecombineerd met corticosteroïd sparende middelen zoals azathioprine of mycophenolaat mofetil (zie tabel 4). Ook immunomodulerende middelen kunnen worden toegevoegd zoals sulfasalazine, mesalazine, dapson, metronidazol, en clindamycine + rifampicine. [10] De volgende groep die in aanmerking komt zijn de biologicals. Het voorschrijven daarvan is vaak gebaseerd op kleine case series, maar gerechtvaardigd als er geen alternatieven meer zijn. Infliximab iv is het meest onderzochte middel en is ook onderzocht in een randomized trial. [11] Het werkt niet bij alle patiënten, in de studie van Brooklyn, et al. werkte het bij 31% niet. In de praktijk blijkt dat het vaak nodig is om een hogere dosering te geven (5-10 mg/kg) en/of het interval te verkleinen naar 4-6 weken. Verder is

Tabel 4. Behandelopties bij pyoderma gangrenosum

Topicale therapie (lokaal) - klasse III-IV corticosteroïden, eventueel afgewisseld met antiseptica - tacrolimus zalf - intralesionale corticosteroïden in de wondrand (van binnen naar buiten injecteren)
Immunosuppressiva - prednison 0.75-1 mg/kg - ciclosporine 4-5 mg/kg verdeeld over 2 dagdoses - methotrexaat 10-25 mg per week - methylprednisolon iv 1 g/dag 3-5 dagen of dexamethason iv 200 mg/dag 3-5 dagen
Immunomodulerende medicatie - dapson 1 dd 100 mg (50-200 mg) - sulfasalazine 3 dd 1000-1500 mg of mesalazine 3 dd 500-1000 mg - metronidazol 3 dd 500 mg, doxycycline 1 dd 100-200 mg, minocycline 1 dd 100 mg - colchicine 3 dd 0.6 mg - thalidomide 1 dd 50-150 mg - clindamycine 2 dd 300 mg + rifampicine 2 dd 300 mg
Adjuvante medicatie, corticosteroïd sparend - azathioprine 1 dd 50-150 mg (1-3 mg/kg/dag) - mycofenolaat mofetil 2 dd 500-1000 mg
Biologicals en overige targeted therapies - infliximab (hogere dosering (5-10 mg/kg), korter interval (4-6 weken)) - andere TNF remmers (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab) - interleukine-1 antagonisten (anakinra, canakinumab, gevokizumab) - andere biologicals (ustekinumab, tocilizumab, xilonix, vedolizumab, visilizumab) - overige (tofacitinib, baricitinib, apremilast)
Diversen - intraveneuze immunoglobulinen (2 g/kg verdeeld over 2-3 dagen per maand) - cyclofosfamide 500-1000 mg/m² lichaamsoppervlak per maand - chloorambucil 1 dd 4 mg
Ondersteunende behandelingen - negatieve druk therapie (VAC therapie) - huidtransplantatie (onder goede immuunsuppressie) - hyperbare zuurstof

het advies om niet te snel te concluderen dat het niet werkt. In theorie werken ook de andere TNF-alfa remmers (adalimumab, golimumab, cetolizumab, etanercept) mits hoog genoeg gedoseerd. Andere biologicals die in case reports beschreven zijn als werkzaam bij een deel van de patiënten zijn IL-1 antagonisten (anakinra, anakinumab, gevokizumab), ustekinumab, tocilizumab, xilonix, vedolizumab, visilizumab, ruxolitinib, en apremilast. [12] Grote studies ontbreken vanwege de zeldzaamheid van pyoderma gangrenosum en er is een publicatie bias (negatieve resultaten worden niet gepubliceerd). Alle medicatie wordt off-label voorgeschreven. In Duitsland is een enquête uitgevoerd onder wondexperts om te inventariseren wat er het meest gebruikt wordt en dat is hetzelfde bovengenoemde rijtje middelen, met als aanvullingen intraveneuze immunoglobulines, methotrexaat, cyclofosfamide, tacrolimus, en rituximab. [13]

Naast de immunosuppressiva worden nog genoemd ondersteunende behandelingen zoals vacuum-assisted closure (VAC

therapie) en hyperbare zuurstof. [14,15] De theorie achter VAC therapie is dat het exsudaat inclusief neutrofiele granulocyten en cytokinen continu wordt afgevoerd zodat geen cytokinegradiënt ontstaat waarlangs nog meer leukocyten en macrofagen naar de wond migreren. Daarnaast is het een niet-specifieke methode om stagnerende wonden te stimuleren, dat geldt ook voor hyperbare zuurstof. Een huidtransplantatie kan worden uitgevoerd bij pyoderma gangrenosum ulcera in een stabiele fase, maar alleen onder voldoende immunosuppressieve behandeling, omdat anders de donorplaats kan overgaan in een ulcus.

TREFWOORDEN

pyoderma gangrenosum - differentiële diagnose van pyoderma gangrenosum - behandeling pyoderma gangrenosum

KEYWORDS

pyoderma gangrenosum - differential diagnosis of pyoderma gangrenosum - treatment of pyoderma gangrenosum

LITERATUUR

- Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:225-33.
- Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:307-17.
- Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol*. 2018;154:461-66.
- Montagnon CM, Fracica EA, Patel AA, Camilleri MJ, Murad MH, Dingli D, Wetter DA, Tolkachjov SN. Pyoderma gangrenosum in hematologic malignancies: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1346-59.
- van Rappard DC, Starink MV, van der Wal AC, de Rie MA, Mekkes JR. Four cases of plaque form hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:e104-e106.
- Lindor NM, et al. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:611-15.
- Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: pathophysiology, presentation and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:555-62.
- Deenen NJ, Koens L, Jaspars EH, Vermeer MH, Willemze R, de Rie MA, Bekkenk MW. Pitfalls in diagnosing primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2019;180:411-12.
- Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:h2958.
- Lamiaux M, Dabouz F, Wantz M, Lebas D, Lasek A, Courivaud D, Modiano P. Successful combined antibiotic therapy with oral clindamycin and oral rifampicin for pyoderma gangrenosum in patient with PASH syndrome. *JAAD Case Rep*. 2017;18:17-21.
- Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths

- CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55:505-09.
12. Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, Ortega-Loayza AG. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13:157-61.
13. Al Ghazal P, Dissemond J. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: results of a survey among wound experts. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:317-24.
14. Goggins CA, Khachemoune A. The use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of necrotizing soft tissue infections, compromised grafts and flaps, hidradenitis suppurativa, and pyoderma gangrenosum. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2019;28:81-4.
15. Eisendle K, Thuile T, Deluca J, Pichler M. Surgical Treatment of Pyoderma Gangrenosum with Negative Pressure Wound Therapy and Skin Grafting, Including Xenografts: Personal Experience and Comprehensive Review on 161 Cases. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9:405-25.

CORRESPONDENTIEADRES

Jan Mekkes

E-mail: j.r.mekkes@amsterdamumc.nl



Geneesmiddelenovergevoeligheid

L. Gilissen¹, R. Schrijvers²

Huidafwijkingen door geneesmiddelen zijn een vaak voorkomend probleem. Een deel hiervan wordt veroorzaakt door een allergische reactie. Ze kunnen worden uitgelokt door zowel topisch aangebrachte als systemisch toegediende medicatie, en de eigenlijke oorzaak kan zowel het actieve bestanddeel als een component van het vehiculum zijn. Een goede documentatie is enerzijds essentieel om accidentele herexpositie tegen te gaan. Anderzijds maakt het het mogelijk om het nut en/of risico van een allergienazicht te kunnen inschatten. Onderstaande algemene beschouwingen beogen klinici te ondersteunen bij deze reacties.

Geneesmiddelen worden aangewend om aandoeningen te genezen, verbeteren, stabiliseren of draaglijker te maken. Helaas gaat het gebruik ervan niet zelden gepaard met onbedoelde schadelijke tot zelfs gevaarlijke bijwerkingen. Zo zijn naar schatting 3 tot 6% van de ziekenhuisopnames het gevolg van een bijwerking, en komen bijwerkingen voor bij 10 tot 15% van gehospitaliseerde patiënten. [1]

Geneesmiddelenovergevoeligheidsreacties behoren tot de *type B bijwerkingen*, die met ziet als onvoorspelbaar, niet dosisafhankelijk en niet gerelateerd aan de farmacologische werking van het geneesmiddel. Ze omvatten 10 tot 20% van alle bijwerkingen, en treffen naar schatting 7% van de populatie. Wanneer een immunologisch mechanisme kan worden aangetoond, d.i. het voorkomen van specifieke antistoffen of T-cellen, spreekt men van *geneesmiddelenallergie*, naar schatting 10% van alle bijwerkingen. Andere type B reacties zijn *niet-immunologische overgevoeligheidsreacties*, waaronder reacties ten gevolge van een aspecifieke histamine vrijzetting (vroeger genaamde pseudo-allergische reacties, bijvoorbeeld sommige reacties na toediening van jodiumhoudende con-

trastmiddelen, en het vancomycine-geïnduceerde *red-man-in-fusion-syndrome*), arachidonzuurmetabolietengemedieerde reacties bij NSAID's, bradykininegemedieerde reacties bij andere ACE-inhibitoren, en reacties waarvan het mechanisme ongekend is ('idiopathische' reacties). [2] In de praktijk is dit onderscheid echter vaak onduidelijk en zal meestal worden uitgegaan van het meest ernstige scenario, namelijk dat de vermoedelijke reactie het gevolg was van een (ernstige) allergie. Een medicatie-allergienazicht kan dan zinvol zijn om niet nodeloos *ad vitam* de geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen te vermijden. Hiervoor moeten echter steeds de noden en wensen van de individuele patiënt alsook de mogelijke risico's van dergelijk nazicht in acht worden genomen. Deze evenwichtsoefening vraagt vaak een multidisciplinaire aanpak.

CLASSIFICATIE

Overgevoeligheidsreacties worden typisch onderverdeeld volgens de Gell and Coombs-classificatie, gaande van *type I tot type IV* overgevoeligheidsreacties (zie tabel 1), de laatste nog eens verder opgedeeld in 4 subtypes door Pichler et al. [3]

¹ Apotheker-onderzoeker, Contact Allergie, Dermatologie, UZ Leuven

² Arts-Internist, Allergologie, Interne Geneeskunde, UZ Leuven

Tabel 1. Classificatie van geneesmiddelenovergevoeligheid volgens Gell and Coombs, aangepast door Pichler WJ et al.

Type	Type immuun response	Pathofysiologie	Klinische symptomen	Typische chronologie van de reactie
I	IgE	Mastcel en basofiel degranulatie	Anafylaxie, angio-oedeem, urticaria, brochospasmen	Binnen 1 tot 6 uur na inname
II	IgG en complement	IgG en complement-afhankelijke cytotoxiciteit	Cytopenie	5-15 dagen na start van de behandeling
III	IgM of IgG en complement of FcR	Depositie van immune complexen	Serumziekte, urticaria, vasculitis	7-8 dagen voor serumziekte/ urticaria 7-21 dagen voor vasculitis
IVa	Th1 (IFN γ)	Monocyten inflammatie	(Contact) eczeem	1-21 dagen na start van de behandeling
IVb	Th2 (IL-4 en IL-5)	Eosinofielen inflammatie	Maculopapulair exantheem (MPE), drug reactie met eosinofilie and systemische symptomen (DRESS)	1 to meerdere dagen voor MPE 2-6 weken voor DRESS
IVc	Cytotoxische T-cellen (perforine, granzyme B, FasL)	Keratinocyten celdood gemedieerd door CD- of CD-cellen	Fixed drug eruptie (FDE), MPE, Stevens-Johnson syndroom (SJS), Toxische epidermale necrolyse (TEN), pustulaire exantheem,	1-2 dagen voor fixed drug eruptie 4-28 dagen voor SJS/TEN
IVd	T-cellen (IL-8/CXCL8)	Neutrofiele inflammatie	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)	Typisch 1-2 dagen na de start (maar later kan ook)

Type I en type IV overgevoelighedsreacties zijn de frequentste vormen in de context van allergienazicht.

Klinisch worden ze opgedeeld in *onmiddellijk type reacties* (optredend binnen het uur na de start van een behandeling, in een minderheid tot 4 à 6 uur na de start) enerzijds, en *vertraagd type reacties* (optredend een aantal uren, maar vaker 1 tot 2 dagen na de start van een behandeling) anderzijds. [4] Type I, IgE-gemedieerde reacties zijn in de regel onmiddellijk type reacties; type IV, T-cel gemedieerde reacties zijn van het vertraagde type. Sommige geneesmiddelen, zoals neuromusculaire blokkers of curares, veroorzaken vaker onmiddellijk

type reacties, waar andere, bijvoorbeeld anti-epileptica, typisch vertraagd type reacties veroorzaken. De meeste geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld penicilline-antibiotica, geven aanleiding tot beide typen reacties.

KLINISCHE MANIFESTATIES

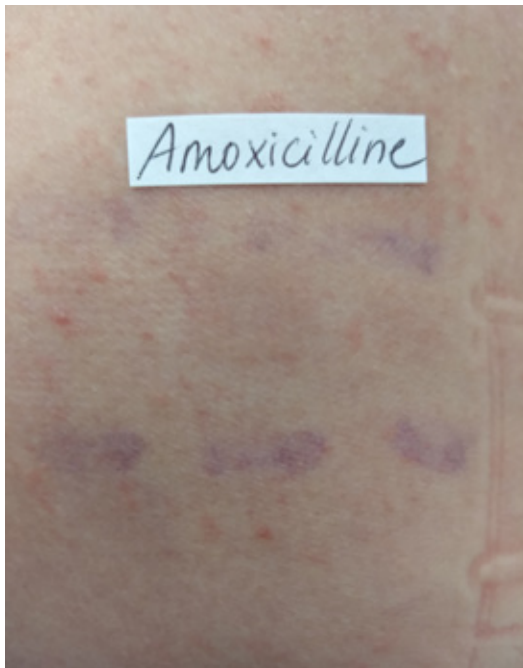
Onmiddellijk type reacties omvatten cutane (flushing, pruritus, urticaria, angio-oedeem, larynx oedeem), respiratoire (bronchospasmen, rhino-conjunctivitis), cardiovasculaire (hypotensie, tachycardia) en gastrointestinale symptomen (nausea, braken, diarree, abdominale pijn), en hieronder valt ook anafylaxie waarbij er typisch meer dan 1 orgaansysteem betrokken is. [5]

Symptomen van vertraagd type reacties gaan van contacteczeem over gegeneraliseerd maculopapuleus exantheem tot ernstige levensbedreigende huid- en systeemreacties. Zo kunnen *topische geneesmiddelen* aanleiding geven tot het ontstaan van (foto-)allergische contact dermatitis (ACD) in naar schatting 10% van de patiënten die een patch-test centrum bezoeken. [6] De oorzakelijke geneesmiddelen behoren tot alle farmacologische klassen, en ook 'natuurlijke' topica op basis van geneeskrachtige planten kunnen ACD veroorzaken. [7,8] Het meest gekende fotohapteen is het sensibiliserende benzofenone dat ontstaat bij fotodegradatie van ketoprofen (Fastum gel®).

Vertraagd type reacties na *systemische toediening* van geneesmiddelen uiten zich meestal als maculopapulaire erupties (MPE) (zie figuur 1), maar ook exfoliatieve erythrodermie, ernstige huidreacties ('severe cutaneous adverse reactions' (SCARs)), zoals geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms', DRESS), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), of andere bulleuze reacties gelijkend op pemphigus vulgaris of bulleus pemphigoid, vasculitis, en fixed drug erupties (FDE) kunnen voorkomen. [9] Ook systemische geneesmiddelen kunnen



Figuur 1. Confluerende, erythemateuze, verheven, wegdrukbare maculoplaques bij een 21-jarige patiënte daags na inname van 2 comprimés amoxicilline voor behandeling van keel- en oorontsteking, waarvoor presentatie op de spoeddienst.



Figuur 2. Zwak positieve reactie op patchtest met amoxicilline 10% in vaseline (+?, aflezing dag 4)

fotoallergische reacties veroorzaken, bijvoorbeeld bepaalde NSAID's en sulfonamide antibiotica.

Patiënten gesensibiliseerd via een topisch geneesmiddel kunnen een zogenaamd *systemische contact dermatitis (SCD)* ontwikkelen wanneer ze later systemisch (oraal, transmucosaal, transcutaan, parenteraal, inhalatie) worden blootgesteld aan het allergeen of een kruisreagerende substantie. [10] SCD manifesteert zich als vesiculaire palmaire en/of plantaire dermatitis, flexurale dermatitis, MPE, of als een *baboon syndrome* (symmetrisch intertrigineus flexuraal exantheem), soms in associatie met hoofdpijn, diarree en braken.

DIAGNOSE

Uitgebreide anamnese is essentieel en vindt idealiter zo snel mogelijk na het optreden van de reactie plaats. Allereerst dienen alle geneesmiddelen waaraan de patiënt werd blootgesteld te worden geïdentificeerd, met bijhorende dosissen en toedieningsmomenten. Het is raadzaam om hiervoor het (elektronische) medische dossier na te kijken, en indien nodig bijkomende informatie op te vragen bij andere zorgverleners zoals huisarts, apotheker en tandarts. Men dient ook rekening te houden met voorschrijfvrije medicatie en geneesmiddelen op basis van planten- en kruidenextracten. Alle symptomen dienen te worden gedocumenteerd, alsook hun chronologie, idealiter met behulp van een tijdslijn.

De morfologie van de huidreactie dient gedetailleerd te worden beschreven. Hierbij dient men extra aandachtig te zijn voor alarmsymptomen geassocieerd met ernstige reacties (zoals Nikolsky's sign). Ook de mucosa (mond, ogen, genitaliën) dienen te worden onderzocht. Naast cutane symptomen dienen concomitante symptomen zoals koorts, respiratoire problemen, fotofobie, gewrichtsklachten, lymfadenopathie, en afwijkingen van de lever, nier, of milt te worden nageke-

ken. [11] Een huidbiopt kan nuttig zijn, doch de uitkomsten (onder andere necrotische keratinocyten, vacuolisatie van de dermo-epidermale junctie, dermale eosinofielen of eosinofiele spongiose, superficiële geïsoleerde of confluerende pustels in het geval van AGEF, dermaal oedeem, en incontinentia pigmenti in het geval van FDE), dienen steeds gecorreleerd te worden met de klinische symptomen in overleg met de anatoompatholoog. [12]

De rol van biochemische testen is gelimiteerd. Het opsporen van specifieke IgE's is enkel zinvol voor een beperkt aantal geneesmiddelen (onder andere chloorhexidine). Voor het onderzoeken van type I reacties wordt slechts in een beperkt aantal (academische) centra een basofiëlactivatietest toegepast in onderzoekscontext, en lymfocytstimulatietesten voor type IV medicatie hebben alsnog een te lage sensitiviteit. [13] Huidtesten zullen steeds gebeuren in functie van het type van de reactie. Voor onmiddellijk type reacties dienen prik- en/of intradermale testen te worden uitgevoerd met aflezing na 15 tot 20 minuten. [4]

Voor ACD is de standaard methode (foto-)patch testing. [14] Als deze (vals) negatief zijn kan een gebruikstest (repeated open application test, ROAT) worden uitgevoerd, waarbij tweemaal daags een kleine hoeveelheid van het topisch preparaat wordt aangebracht in de elleboogplooi gedurende 14 dagen. Voor vertraagd type reacties na systemische toediening worden meestal prik- en/of intradermale testen met laattijdige interpretatie uitgevoerd (zie figuur 3). Dit kan enkel gebeuren na genezing van de initiële letsels, en indien er geen argumenten zijn voor een levensbedreigende reactie (SJS, TEN, DRESS, AGEF, orgaanweerslag). In deze gevallen in het bijzonder, worden (foto-)patch testen voorgesteld als een nuttige en vooral veiligere eerste stap, gezien ze ook berusten op het aantonen van specifieke T-cellen. Hun sensitiviteit is echter afhankelijk van het klinisch beeld (nuttig voor MPE, DRESS en AGEF maar beperkt voor SJS/TEN), en de farmacologische klasse van het oorzakelijke geneesmiddel. [15] Typisch wordt hiervoor een concentratie van 10% van het molecule verdund



Figuur 3. Huidtesten met andere beta-lactam antibiotica laattijdig (dag 3) zwakpositief voor benzylpenicilline (P), positief voor flucloxacilline (F), maar negatief voor cefalosporines (cefazoline (C), cefuroxime (Z)), waardoor cefalosporines (cefazoline, en tweede of latere generatie cefalosporines), monobactams, en carbapenems vrijgegeven.

in vaseline, water of alcohol gebruikt (zie figuur 2). Voor FDE dienen de testen te gebeuren op de residuele (gehyperpigmenteerde) plaques, *in situ* patch testing genaamd, gezien de T-geheugencellen zich daar bevinden. [16] Deze techniek wordt overigens ook soms voorgesteld voor niet-fixed drug erupties [17]. Deze testen dienen idealiter te gebeuren ten vroegste 6 weken maar ten laatste 6 maanden na resolutie van de letsels. [18]

Indien nodig, zinvol, en niet gecontra-indiceerd (d.i. geen ernstige, potentieel levensbedreigende reacties en geen orgaan-toxiciteit), kunnen provocatietesten met graduele dosisverhoging plaatsvinden in een gecontroleerde setting (ziekenhuis-milieu). Deze test is hoofdzakelijk bedoeld om tolerantie te bevestigen of veilige alternatieven te valideren.

RISICOFACTOREN

ACD komt vaker voor bij oudere patiënten en patiënten met een aangetaste huidbarrière, zoals in het geval van chronische dermatosen zoals stase dermatitis, en in het kader van wondbehandeling of beenulcera (verhoogde huidpenetratie door lokale inflammatie en het gebruik van occlusieve verbanden, alsook gebruik van multiple topica). [7]

Ook systemische reacties komen vaker voor bij oudere personen, in het bijzonder bij vrouwen. [11] Patiënten met bepaalde HLA allelen hebben een verhoogd risico op SCARs voor bepaalde geneesmiddelen. Zo is het voorkomen van HLA B*57:01 geassocieerd met reacties op abacavir, HLA-B*57:01 screening is daarom verplicht voor de opstart. [13]

Ook metabole factoren kunnen een rol spelen, bijvoorbeeld bij patiënten met glutathion deficiëntie of langzame acetylator fenotypes, waar reacties op sulfonamide antibiotica vaker voorkomen door een verhoging van reactieve nitroso-metaboliën. [19]

Het gelijktijdig voorkomen van 'danger signals', zoals bepaalde chemische stoffen, geneesmiddelen, bepaalde ziekten, en zelfs zwangerschap, kan inflammatie versterken en het aangeboren immuunsysteem stimuleren, en op die manier de drempel voor het ontstaan van een immuunreactie verlagen. [13]

Ook virussen kunnen T-cel activatie in de hand werken, en omgekeerd wordt bij DRESS re-activatie van latente humane herpesvirussen beschreven. [13]

Een voorgeschiedenis van geneesmiddelenovergevoeligheid lijkt ook een risicofactor, gezien ruim één derde van de patiënten die een geneesmiddelenallergie afdeling consulteren een allergie voor meerdere geneesmiddelen rapporteren. [4] In een recente studie gebaseerd op de resultaten van positieve huidtesten echter, blijkt dit 'multiple drug hypersensitivity syndroom' slechts in 2,5% van de effectief allergische patiënten voor te komen. [20]

AANPAK

De behandeling varieert naargelang het type reactie en de klinische presentatie.

In het geval van een ernstige reactie dient de therapie uiteraard te worden gestaakt. In het geval van milde vertraagd type reacties, kan er soms geopteerd worden een voorkeursbehandeling met strikte opvolging verder te zetten in plaats van de therapie te wijzigen naar een ongerelateerd

medicijn. Symptomatische therapie omhelst onder andere H1-antihistaminica die kunnen gebruikt worden voor milde onmiddellijk type reacties. Voor de ernstige reacties, in het bijzonder anafylaxie, is intramusculair adrenaline de eerstelijns therapie. Voor bepaalde reacties (bijvoorbeeld type I reacties op medicijnen die parenteraal beschikbaar zijn) bestaan desensibilisatie procedures, maar deze brengen enkel een tijdelijke tolerantie teweeg.

Milde vertraagd type reacties en ACD kunnen worden behandeld met topische corticosteroiden, voor ernstige vertraagd type reacties zijn vaak systemische corticosteroiden nodig tezamen met behandelingen voor de (muco-)cutane en/of viscerale symptomen.

De reactie dient voldoende gedetailleerd te worden gedocumenteerd in het patiëntendossier (cf. supra) en patiënten dienen duidelijke informatie te verkrijgen betreffende te midden geneesmiddelen en mogelijke alternatieven, alsook een allergie paspoort. Daarnaast is het van belang deze reacties te rapporteren aan bevoegde instanties en/of de farmaceutische firma in het kader van farmacovigilantie.

TREFWOORDEN

geneesmiddelenovergevoeligheid – geneesmiddelenallergie
- medicatie-allergie - allergologie

KEYWORDS

drug hypersensitivity reactions - drug allergy - medication allergy - allergology

LITERATUUR

1. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):684–700.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000 Oct;356(9237):1255–9.
3. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Annals of internal medicine*. 2003;139(8):683–93.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–37.
5. Dykewicz MS, Lam JK. Drug hypersensitivity reactions. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(1):109–28.
6. Goossens A, Goncalo M. Contact allergy to topical drugs. In: *Contact Dermatitis*. 6th edition. Springer Nature Switzerland; 2021:1019–55.
7. Gilissen L, Goossens A. Frequency and trends of contact allergy to and iatrogenic contact dermatitis caused by topical drugs over a 25-year period. *Contact Dermatitis*. 2016;75:290–302.
8. Gilissen L, Goossens A. Allergic contact dermatitis from herbal medicines: importance of patch testing with the patients' own products. *Contact Dermatitis*. 2018;78:177–184.
9. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):711–25, x.
10. Veien NK, Menné T. Systemic contact dermatitis. In: *Contact Dermatitis*. 6th edition. Springer International Publishing; 2021:347–60.
11. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical guidance for the evaluation

- on and management of drug hypersensitivity: general concepts. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2020;8(9):S3–15.
12. Beyens A. When to think about a drug eruption at microscopic examination? (Naar een presentatie van Bernard Cribier op de Belgian Dermatology Days 2019). *Skin*. 2019;22(2):37–8.
 13. Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clinical and Translational Allergy*. 2015;5(1).
 14. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195–221.
 15. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005;209(2):209–16.
 16. Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions-a 20-year review. *Contact dermatitis*. 2011;65:195–201.
 17. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Granel F, Schmutz JL. The usefulness of patch testing on the previously most severely affected site in a cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam. *Contact Dermatitis*. 2001;44(4):246–63.
 18. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(1):45–51.
 19. Giles A, Foushee J, Lantz E, Gumina G. Sulfonamide allergies. *Pharmacy*. 2019;7(3):132.
 20. Landry Q, Zhang S, Ferrando L, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac A-M. Multiple drug hypersensitivity syndrome in a large database. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2020;8(1):258–266.e1.

CORRESPONDENTIEADRES

Liesbeth Gilissen

E-mail: liesbeth.gilissen@uzleuven.be



Reumatologische basisprincipes

M.G.B. van Onna

Ongeveer 2 miljoen Nederlanders hebben chronische klachten van het bewegingsapparaat. Men onderscheidt drie vormen van reuma. Dit artikel richt zich op de groep van inflammatoire reumatische aandoeningen, waarbij voornamelijk wordt ingegaan op het herkennen van het ziektebeeld via anamnese, patroonherkenning en lichamelijk onderzoek.

Reuma is een verzamelnaam voor meer dan 100 verschillende aandoeningen van het bewegingsapparaat. Naar schatting heeft één op de negen inwoners van Nederland een vorm van reuma. Reuma wordt verder onderverdeeld in vier categorieën:

- Inflammatoire reumatische aandoeningen: kenmerkend voor deze aandoeningen zijn artritis en soms extra-articulaire verschijnselen zoals psoriasis, huidverstrakking en interstitieel longlijden. Inflammatoire reumatische aandoeningen komen bij ongeveer 220.000 mensen in Nederland voor. Belangrijke voorbeelden zijn reumatoïde artritis, artritis psoriatica en systemische sclerose.
- Jicht en pseudogicht: bij jicht probeert het lichaam kristallen van natrium en urinezuur op te ruimen, bij pseudogicht gaat het om kristallen van kalk en pyrofosfaat. Dit leidt vaak tot een plotse gewrichtsontsteking. In Nederland zijn er 370.000 mensen met jicht.
- Degeneratieve reumatische aandoeningen: artrose is de meest voorkomende vorm van reuma. Ongeveer 1,25 mil-

joen mensen in Nederland geven aan een vorm van artrose te hebben, meestal van knie- en/of heupgewrichten.

- Wede delen-reuma: hiertoe behoren fibromyalgie en hypermobilititeit. Weke delen-reuma komt voor bij ongeveer 500.000 mensen in Nederland. [1,2]

INFLAMMATOIRE GEWRICHTSKLACHTEN VERSUS MECHANISCHE GEWRICHTSKLACHTEN

Wanneer een patiënt bij de dermatoloog gewrichtsklachten vermeldt, dan is het belangrijk om via anamnese te achterhalen of er sprake is van inflammatoire dan wel mechanische gewrichtsklachten. Mechanische gewrichtsklachten zijn vaak het gevolg van overbelasting of artrose; de pijnklachten verergeren in het algemeen bij toenemende belasting. Bij de overgrote meerderheid van de patiënten die zich bij de huisarts met gewrichtsklachten presenteert, zijn de gewrichtsklachten mechanisch van aard. Inflammatoire gewrichtsklachten onderscheiden zich op een aantal punten van mechanische

Reumatoloog, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Reumatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

gewrichtsklachten (tabel 1). [3] Voornaamste verschil is dat de gewrichtsklachten (pijn en stijfheid) met name in de ochtend en in rust aanwezig zijn. Daarbij zien we vaak systemische verschijnselen (koorts en gewichtsverlies) en extra-articulaire manifestaties zoals psoriasis, fenomeen van Raynaud, huidverstrakking, uveitis anterior en inflammatoire darmziekten. Zo heeft ongeveer 20-30% van de patiënten met psoriasis heeft ook artritis psoriatica. [2] Deze extra-articulaire manifestaties kunnen ook in de familie voorkomen. Wanneer patiënten last hebben van inflammatoire rugklachten in het kader van een axiale spondyloartritis (voorheen ook wel ziekte van Bechterew), is er vaak sprake van nachtelijke rugpijn met verbetering door opstaan uit bed en alternerende bilpijn. Patiënten met weke delen-reuma onderscheiden zich ook op een aantal punten van patiënten met inflammatoire klachten. Zij melden vaak wel nachtelijke pijn, langdurige ochtendstijfheid en moeheid, maar geen afvallen en geen koorts. De pijn bij weke delen-reuma neemt ook niet duidelijk af bij bewegen. [2,3]

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij lichamelijk onderzoek van de gewrichten is het van belang om te kijken of er sprake is van artritis, enthesitis (ontsteking op plaats waar een pees aan het bot vastzit; vaak achillespees) en dactylitis (worstvormige zwelling van een vinger of een teen). Bij artritis is het gewrichtskapsel gezwollen en voelt het elastisch aan. Bij artrose worden juist benige verdikkingen gevoeld. Daarnaast dient men te letten op de mate van functieverlies en of er sprake is van bewegingsbeperking. [3] Structurele afwijkingen, zoals een versterkte thoracale kyfose bij axiale spondyloartritis of zwanenhalsdeformatie bij reumatoïde artritis worden voornamelijk gezien bij gevorderde ziekte. Ten slotte dient men te kijken naar de lokalisatie en distributie van de afwijkingen (zie ook paragraaf Patroonherkenning).

PATROONHERKENNING

Globale indeling reumatische aandoeningen

In tabel 2 vindt u een globale indeling van reumatische ziektebeelden gerelateerd aan de locatie van de gewrichtsklachten.

Tabel 1. Verschil tussen inflammatoire en mechanische gewrichtsklachten [2,3]

	Inflammatoire klachten	Mechanische klachten
Moment van de dag	's Ochtends en 's nachts In rust	's Middags en 's avonds Na belasting
Pijn en stijfheid	Duur > 30 minuten in de ochtend, verbetering in de loop van de dag, vaak nachtelijke pijn	Duur < 30 minuten in de ochtend, verslechtering in de loop van de dag, geen nachtelijke pijn
Activiteit	Verbetering symptomen	Verslechtering symptomen
Reactie op NSAIDs	Doorgaans goed	Doorgaans matig
Bijkomende klachten, zoals psoriasis of Raynaud?	Ja, mogelijk	Nee
Algemene verschijnselen, zoals koorts of gewichtsverlies?	Ja, mogelijk	Nee

ten. [3] Het is ook van belang om aandacht te besteden aan de distributie van de afwijkingen. Wanneer men kijkt naar de handen, dan is reumatoïde artritis een typisch voorbeeld van een symmetrische polyartritis van met name metacarpophalangeale en proximale interphalangeale gewrichten, maar juist niet van de distale interphalangeale gewrichten. Kenmerkend voor handartrose is dat de distale interphalangeale gewrichten juist wel betrokken zijn. [3]

Artritis psoriatica is een belangrijk voorbeeld van een aandoening waarbij samenwerking tussen de dermatoloog en reumatoloog essentieel is. Ongeveer 2-9 op de 1000 inwoners van Nederland worden behandeld voor artritis psoriatica. De ziekte komt evenveel voor bij mannen als bij vrouwen. De perifere articulaire klachten bij patiënten met artritis psoriatica bestaan uit artritis, enthesitis en dactylitis. De artritis is meestal asymmetrisch; vaak zijn de knieën, enkels en heupen betrokken. Wanneer men kijkt naar de handen doen, in tegenstelling tot bij reumatoïde artritis, de distale interphalangeale gewrichten wel



Figuur 1. Enthesitis van de achillespees.



Figuur 2: Dactylitis.

Tabel 2. Globale indeling reumatische aandoeningen [3]

	Inflammatoir beeld	Mechanisch/niet-inflammatoir beeld
Gewrichten	Monoarthritis: jicht Oligoarthritis, asymmetrisch: reactieve arthritis Polyarthritis, symmetrisch: reumatoïde arthritis Polyarthritis, asymmetrisch: artritis psoriatica*	Mono-articulair: osteonecrose Mono- of polyarticulair (asymmetrisch of symmetrisch): artrose
Rug	Axiale spondyloarthritis (voorheen ziekte van Bechterew)	Spondylose, osteoporotische wervelinzakking
Weke delen	Systemische lupus erythematoses, systemische sclerose, dermatomyositis**	Fibromyalgie, hypermobiliteit

*Het onderscheid tussen mono-, oligo- en polyarthritis is soms lastig te maken. Aandoeningen die meestal monoarticulair voorkomen, kunnen zich soms ook polyarticulair presenteren. Het bekendste voorbeeld is een polyarticulaire topheuze jicht.

**Bij aandoeningen zoals systemische lupus erythematoses wordt ook vaak artritis gezien en extra-articulaire manifestaties zoals interstitiële longziekten en nefritis. Een overkoepelende naam voor deze groep is ook wel systeemziekten.

vaak mee bij patiënten met artritis psoriatica, zeker wanneer ze ook last hebben van nagelsoriasis. Gezien de betrokkenheid van de distale interphalangeale gewrichten, dient men differentiaal diagnostisch ook altijd aan handartrose te denken. [3] Enthesitis ter hoogte van de achillespees (figuur 1) of hiel wordt vaak gezien bij patiënten met artritis psoriatica. Dactylitis (figuur 2) is het volledig opzwellen van een vinger of teen door een combinatie van artritis en tenosynovitis. [3] Dactylitis is karakteristiek voor artritis psoriatica. Naast perifere articulaire klachten, kunnen patiënten met psoriatica ook axiale klachten krijgen (axiale spondyloarthritis) in de vorm van een sacroiliitis of spondylitis. Tussen de 10 en 25% van de patiënten met axiale spondyloarthritis heeft eveneens psoriasis. [2]

Het maken van onderscheid tussen inflammatoire en mechanische klachten en beoordelen van de lokalisatie en distributie van de gewrichtsklachten is van belang bij het opstellen van de differentiaal diagnose en uiteindelijk voor het instellen van een behandeling. [3]

Voorbeeld 1: bij aanwijzingen voor een symmetrische artritis van meerdere metacarpophalangeale en metatarsophalangeale gewrichten, zonder aanwijzingen voor enthesitis, dactylitis en psoriasis, zal reumatoïde artritis hoger in de differentiaal diagnose staan. Als de artritis meer asymmetrisch is (bijvoorbeeld één knie, één elleboog en meerdere distale interphalangeale gewrichten) én er sprake is van psoriasis, dan zal artritis psoriatica hoger in de differentiaal diagnose staan. Indien deze diagnose reumatoïde artritis dan wel artritis psoriatica wordt bevestigd, dan zal de reumatoloog anti-reumatische therapie opstarten.

Voorbeeld 2: bij pijn in en rondom meerdere gewrichten, zonder aanwijzingen voor artritis, enthesitis, dactylitis dan wel artrose, zal fibromyalgie hoger in de differentiaal diagnose staan. Indien de diagnose fibromyalgie wordt bevestigd, dan zal de reumatoloog geen anti-reumatische therapie opstarten, maar de patiënt bijvoorbeeld verwijzen voor een revalidatieprogramma.

VERWIJZING NAAR REUMATOLOOG

Wanneer een patiënt zich presenteert bij de dermatoloog en bij navraag melding maakt van gewrichts- of rugklachten, wordt verwijzing naar een reumatoloog in ieder geval aanbevolen bij:

- Vermoeden op aanwezigheid van artritis, enthesitis, dactylitis en/of inflammatoire rugpijn.
- Aanwezigheid van één of meerdere extra-articulaire manifestaties die kunnen wijzen op een inflammatoire reumatische aandoening zoals bijvoorbeeld psoriasis, uveitis anterior of inflammatoire darmziekte. [2]

Wanneer er op dermatologisch vlak verdenking is op een systeemziekte zoals systemische lupus erythematoses, dermatomyositis of systemische sclerose, dan is verwijzing sowieso aangewezen, los van de aan- dan wel afwezigheid van gewrichtsklachten.

BEHANDELDOELEN REUMATOLOOG

De behandeling van inflammatoire reumatische aandoeningen is de afgelopen jaren ingrijpend veranderd en omvat zowel niet-medicamenteuze als medicamenteuze strategieën. Met behandeling wordt getracht de volgende doelen te bereiken:

- Verminderen van pijnklachten en (ochtend)stijfheid door onderdrukken van inflammatie van de perifere gewrichten, wervelkolom en entheses.
- Behoud van functie van het bewegingsapparaat.
- Behandeling en voorkomen van eventuele extra-articulaire manifestaties.
- Afremmen of voorkomen van radiologische progressie.
- Voorkomen van uitval op het werk en verbeteren van kwaliteit van leven. [2]

Onder medicamenteuze behandelopties vallen NSAIDs, traditionele niet-biologische DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, voorbeeld methotrexaat) en biologische DMARDs (breed scala geneesmiddelen, waaronder TNF-alpha remmers). Onder niet-medicamenteuze behandelopties vallen educatie, oefentherapie en een revalidatieprogramma.

TREFWOORDEN

reumatologie – artritis - extra-articulaire manifestatie

KEYWORDS

rheumatic diseases – arthritis – extra-articular manifestation

LITERATUUR

1. ReumaNederland, via: www.Reumanederland.nl.
2. van Onna M, van Tubergen A. Diagnostiek en behandeling van axiale spondyloarthritis. FTO Online, E-Wise Nederland; 2013.
3. Bijlsma JWI, van Laar JM. Leerboek reumatologie en klinische immunologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2013.

CORRESPONDENTIEADRES

Marloes van Onna

E-mail: m.van.onna@mumc.nl



Erythrodermie bij de neonaat

F.B. de Waard-van der Spek

Erythrodermie is een inflammatoire huidaandoening, waarbij meer dan 90% van het huidoppervlak is aangedaan. Bij neonatale erythrodermie is er roodheid van vrijwel de gehele huid bij een kind jonger dan 4 weken oud. Dit kan de eerste manifestatie zijn van verschillende aandoeningen, variërend van benigne voorbijgaande tot potentieel levensbedreigende systemische ziekten. [1,2]

Onafhankelijk van de oorzaak is erythrodermie een potentieel levensbedreigende situatie vanwege toename van transepidermaal waterverlies leidend tot hypernatremische dehydratie, toename in energieverbruik en hypothermie, en verhoogd risico op infectie. [3] Tabel 1 toont verschillende aandoeningen waarbij neonatale erythrodermie voorkomt, onderverdeeld in huidaandoeningen, infecties, immunologische aandoeningen, metabole ziekten en geneesmiddelen reacties. In dit overzicht worden opvallende kenmerken van belangrijke oorzaken van erythrodermie bij de neonaat toegelicht.

HUIDAANDOENINGEN

Erythematosquameuze aandoeningen, genodermatosen en enkele andere huidaandoeningen zijn een veel voorkomende oorzaak van neonatale erythrodermie.

Juveniel seborrhoïsche dermatitis begint in de eerste levensweken met vrij scherp begrensde, rode huidafwijkingen op het behaarde hoofd met vette grijs tot geelbruine schilfering, in de hals, de oksels en het luiergebied. Jeuk is vrijwel afwezig. De prognose is in de meeste gevallen goed, een erythrodermie kan echter ontstaan. Als bijkomende systemische symptomen aanwezig zijn, zoals diarree of 'failure to thrive' is verder onderzoek noodzakelijk.

Atopisch eczeem ontstaat zelden in de neonatale periode. Huidafwijkingen veroorzaken jeuk (bij zeer jonge kinderen zich uitend als onrust) en kunnen uitgebreid zijn. Het luiergebied blijft gespaard. De huidafwijkingen verbeteren meestal snel met topische corticosteroiden en emolliëns. In tegenstelling tot ernstiger oorzaken van neonatale erythrodermie, groeien kinderen met atopisch eczeem zonder bijdragende voedingsallergie goed, en hebben zij geen andere symptomen

zoals persisterende alopecia, lymfeadenopathie, diarree, atypische infecties.

Congenitale en neonatale psoriasis zijn zeer zeldzaam.

Neonatale erythrodermie door psoriasis ontwikkelt vaak naar een gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP), waarbij andere ernstige differentieel diagnoses als een infectie met herpes simplex virus, varicella zoster virus, stafylokokken en candida moeten worden uitgesloten. GPP vereist directe behandeling om ernstige complicaties als steriele botlesies, bacteriële superinfectie of sepsis te voorkomen. Infantiele psoriasis begint veelal met een forse 'luierruitslag' die snel kan uitbreiden naar gegeneraliseerde erythematosquameuze



Figuur 1. Pasgeborene met (Comel-) Netherton syndroom



Figuur 2. Trichorrhexis invaginata – Bamboe

(Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam / Schiedam

ze afwijkingen. De erythrodermie bij psoriasis kan lijken op niet bulleuze ichthyosiforme erythrodermie, ernstig atopisch eczeem of Comel-Netherton syndroom. Histologisch onderzoek is belangrijk.

Neonatale *pityriasis rubra pilaris* is zeer zeldzaam. Uitgebreide folliculair gebonden papels, patches, zalmkleurig erytheem met uitgespaarde gebieden, palmoplantair erytheem en hyperkeratose zijn kenmerkend. [4]

GENODERMATOSEN

Neonatale erythrodermie komt voor bij verschillende monogenetische aandoeningen, voornamelijk erfelijke keratinisatiestoornissen en ectodermale dysplasie.

De *keratinisatiestoornissen* omvatten geïsoleerde ichthyosis met uitsluitend huidafwijkingen en syndromale ichthyosis geassocieerd met potentieel ernstige metabole, neurologische, oog- en andere afwijkingen. Bij verdenking is histologisch onderzoek belangrijk en verder aanvullend onderzoek (moleculair genetisch, immunohistochemisch, elektronen microscopisch).

Ichthyosis linearis circumflexa (Comel-Netherton syndroom) is een zeldzame, autosomaal recessieve vorm van syndromale ichthyosis, waarbij de huid, haren en het immuunsysteem betrokken zijn.

Neonaten presenteren zich met een ichthyosiforme erythrodermie, die overgaat in ichthyosis linearis circumflexa, en trichorrhexis invaginata (figuur 1 en 2). Verhoogd IgE en eosinofilie, geassocieerd met atopisch eczeem, voedingsallergie, hooikoorts en astma, recidiverende bacteriële infecties, 'failure to thrive', enteropathie, nierfalen komen hierbij voor. Oorzaak zijn mutaties in het SPINK5 gen op chromosoom 5q32. De meest gerapporteerde mutaties induceren premature stop codons, resulterend in afgekapt LEKTI-eiwit, en overexpressie van drie kallikreine (KLK)-gerelateerde peptidases (KLK 5,7,14), leidend tot corneo-desmosomale splijting, afwijkende keratinisatie en psoriasiforme inflammatie.

KLKs worden gesynthetiseerd als pro-enzymen en geactiveerd na secretie in de intercellulaire ruimte. LEKTI is een belangrijke remmer van KLKs in de epidermis. KLKs spelen een belangrijke rol in de fysische en biochemische barrièrefunctie van het stratum corneum, splijten van corneodesmosomen, reguleren van enzymen betrokken bij profillagrine en lipiden, en regulatie van inflammatie.

Ongecontroleerde expressie van KLK5 en KLK7 door verlies van LEKTI degradeert corneodesmosomen en leidt tot ernstige verstoring van de huidbarrière en productie van proinflammatoire cytokines.

De uitgebreide verstoring van de fysische huidbarrière induceert pro-IL-1 β , dat kan worden geactiveerd door KLK7. Overactieve KLKs induceren Th2 en Th17 inflammatie. [5,6] Recent onderzoek toont dat overexpressie van KLK14 bijdraagt aan haarafwijkingen en inflammatie bij Netherton syndroom. [7]

ANDERE HUIDAANDOENINGEN

Diffuse cutane mastocytose en *scabies* (zeer zeldzaam bij neonaten) zijn andere huidaandoeningen die een neonatale erythrodermie kunnen geven. [8] Bij diffuse cutane masto-

cytose is de huid geeloranje tot rood, kan leerachtig verdikt of glad zijn, met kleine papels. Blaarvorming kan kort na de geboorte optreden en zo uitgesproken zijn dat het klinisch beeld moeilijk te onderscheiden is van 'staphylococcal scalded skin' syndroom. De overige symptomen zijn variabel, zoals jeuk, urticaria, 'flushing', hoofdpijn, tachycardie, hypotensie, gastrointestinale verschijnselen, shock. [9]

INFECTIES EN TOXISCHE REACTIES

'Staphylococcal scalded skin' syndroom, *toxisch shock syndroom* en *congenitale candidiasis* kunnen zich presenteren als erythrodermie.

Neonatale candidiasis ontstaat door een geïnfecteerd geboortekanaal tijdens de passage van de pasgeborene. De afwijkingen ontstaan na enkele dagen in de vorm van spruw en luierdermatitis door een candida infectie. Bij *congenitale candidiasis* is de eruptie aanwezig vanaf de geboorte of ontstaat binnen 12 uur. Deze wordt veroorzaakt door een opstijgende infectie vanuit een geïnfecteerde vagina nadat de vliezen vroegtijdig gebroken zijn. Karakteristiek is een diffuus verspreide papuleuze en vesiculopustuleuze eruptie, vooral op de romp, met een diffuus erytheem. Lichte afschilfering treedt later op. Melkwitte pustels op handpalmen en voetzolen komen voor en ook de nagels kunnen aangetast zijn. Een ernstig beloop treedt op als de inwendige organen betrokken zijn.

IMMUNOLOGISCHE AANDOENINGEN

Een erythrodermie komt bij diverse immuundeficiënties voor. *Omenn syndroom* (OS) is een autosomaal recessieve ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID). Mutaties in de recombinase-activerende genen 1 en 2 (RAG1 en RAG2) resulteren in een verstoring waardoor geen functionele T- en B-celreceptoren gevormd kunnen worden. Als gevolg daarvan ontstaan niet goed functionerende T-cellen en geen B-cellen (en dus ook geen antistoffen tegen ziekteverwekkers). Reactief aan blootstelling aan diverse antigenen ontstaat wel een lymfocytose, maar dit betreft een oligoclonale populatie van T-helper 2 (Th2) lymfocyten die weinig bijdragen aan de cellulaire immuniteit. Deze lymfocyten produceren cytokinen zoals interleukine 4 en 5, waardoor eosinofilie en verhoogde IgE spiegels kunnen ontstaan. [10]

Het Omenn syndroom is een aparte vorm van SCID, presenteert zich direct of binnen enkele weken na de geboorte met een ernstige progressieve erythrodermie met desquamatie, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie en hoge IgE-waarden. Daarnaast vaak diarree, persisterende infecties en 'failure to thrive' zoals ook gezien wordt bij andere vormen van SCID. Vaccinatie met levende virussen kan lethaal zijn.

Door afwezige functionele T-cellen ontbreekt een allogene reactie tegen lichaamsvreemde cellen, zoals maternale lymfocyten. Dit fenomeen kan leiden tot 'engraftment' van maternale T-cellen, wat asymptomatisch kan verlopen, maar ook reeds kort na de geboorte kan leiden tot een *graft-versus-host-ziekte* (GVHD). Een vergelijkbaar beeld kan ontstaan wanneer SCID-patiënten niet-bestraalde bloedproducten ontvangen met vitale donorlymfocyten. [11]

De initiële therapie is gericht op preventie en/of behandeling van infecties door middel van hygiënemaatregelen, profylac-

Tabel 1. Oorzaken van erythrodermie bij de neonaat en enkele bijkomende klinische kenmerken

Aandoening	Enkele bijkomende klinische kenmerken
Huidaandoeningen	
Erythemasquameuze aandoeningen	
Juveniel seborrhoïsche dermatitis	- Ontstaat in eerste levensweken; op het behaarde hoofd vette grijs tot geelbruine schilfering; hals, oksels, luiergebied; (vrijwel) geen jeuk
Atopisch eczeem	- Ontstaat zelden < 3 maanden; luiergebied blijft gespaard; jeuk
Psoriasis	- Forse 'luieruitslag'; gegeneraliseerde erythemasquameuze afwijkingen; gegeneraliseerde pustuleuze afwijkingen
Pityriasis rubra pilaris	- Folliculair gebonden papels; patches; zalmkleurig erytheem met uitgespaarde gebieden; palmoplantair erytheem en hyperkeratose
Genodermatosen	
Ichthyoses	
Geïsoleerde ichthyosis	- Niet-bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie
- Niet-bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie;	- Collodion membraan; ectropion, eclabium; fijne witgrijze schilfering
epidermolytische hyperkeratosis	- Oppervlakkige blaarvorming en erosies; ichthyosiforme erythrodermie
Syndromale ichthyosis	
- Chanarin-Dorfman syndroom (neutrale lipiden stapelingsziekte)	- Collodion membraan; niet-bulleuze congenitale ichthyosiforme erythrodermie; hepatomegalie; spierzwakte
- Conradi-Hünermann-Happle syndroom (chondrodysplasia punctata)	- Lineaire hyperkeratose; skeletafwijkingen; oogafwijkingen
- Comel-Netherton syndroom	- Trias : exfoliatieve dermatitis, ichthyosis linearis circumflexa, bamboehaar (trichorrhexis invaginata), atopie; jeuk; diarree; 'failure to thrive', infecties
Ectodermale dysplasie	
Andere huidaandoeningen	
Diffuse cutane mastocytose	- Huid geeloranje tot rood, leerachtig verdikt of glad; blaarvorming
Scabies	- Gedissemineerd schilfering, papels, pustels; ook pustels op handpalmen en voetzolen; jeuk/onrust
Infecties en toxische reacties	
'Staphylococcal scalded skin' syndroom	- Erytheem rond de mond, de ogen en in de plooien; snel uitbreidend maculeus erytheem; erythrodermie; pijnlijke huid; oppervlakkige blaarvorming; positief teken van Nikolski
Toxisch shock syndroom	- Scarlatiniform maculeus exantheem, vaak in pubisstreep; hyperemische conjunctivae; hoge koorts; hypotensie; gastrointestinale verschijnselen; multiorgaan falen
Congenitale Candidiasis	- Diffuus verspreide papuleuze/vesiculopustuleuze eruptie met diffuus erytheem; melkwitte pustels handpalmen en voetzolen; nagelafwijkingen
Immunologische aandoeningen	
Omenn syndroom	- Ernstige progressieve erythrodermie met desquamatie; lymfadenopathie; hepatosplenomegalie; hoge IgE-waarden; diarree; persistente infecties; 'failure to thrive'
Graft versus host ziekte	- Alopecia behaarde hoofd en wenkbrauwen; jeuk; vaak betrokkenheid van handpalmen en voetzolen; 'failure to thrive'
Andere primaire immuundeficiënties	
Metabole ziekten	
Sjögren-Larsson syndroom (defect in lipiden metabolisme)	- Ichthyosiforme erythrodermie; psychomotorische retardatie, spastische di- of tetraplegie; oogafwijkingen
Holocarboxylase synthetase deficiëntie (defect in biotine metabolisme)	- Alopecia; periorificiële huidafwijkingen; acuut ziek met ketoacidose; dehydratie; coma; hoge mortaliteit indien onbehandeld
Methylmalon acidemie (defect in methylmalonzuur en cobalamine metabolisme)	- Periorificiële huidafwijkingen; exfoliatieve erythrodermie; neurologische symptomen; ademhalingsproblemen; metabole acidose
'Maple syrup' ziekte (organische amino acidopathie)	- Periorificiële huidafwijkingen; 'maple syrup' geur urine; neurologische symptomen; metabole acidose; coma
Geneesmiddelen reacties	
Stevens Johnson syndroom / Toxisch epidermale necrolyse	- Veel pijn in de huid; grote gebieden confluërend erytheem; blaarvorming en necrose van de huid; huidloslating; erosieve en hemorrhagische mucositis; oogklachten; vochtverlies; elektrolyt stoornissen; respiratoire insufficiëntie
'Red man' syndroom Niet specifieke histamine release : o.a. vancomycine	- Erythemasquameuze rash gelaat, hals, bovenste deel romp; jeuk; angioedeem; rillen

tische toediening van antimicrobiële middelen en toediening van immuunglobulines. Hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) is de belangrijkste behandeloptie. Probleem is de graft-versus-host ziekte die kan optreden. Gentherapie is veelbelovend. [12]

Bij een verdenking op SCID zal zowel de cellulaire als humorale immuniteit geëvalueerd moeten worden.

Graft-versus-host ziekte

Bij neonaten met T-cel deficiënte SCID kunnen aanwezige moederlijke T-cellen in het bloed GVHD induceren. Het klinisch beeld toont alopecia van behaarde hoofd en wenkbrauwen, jeuk, en erythrodermie, met vaak betrokkenheid van handpalmen en voetzolen.

Bij verdenking op GVHD is een uitgebreid immunologisch onderzoek, bloedonderzoek inclusief leucocyten differentiatie, lymfocyten fenotypering en chimerisme onderzoek noodzakelijk. In bloed en huid zijn tegelijkertijd lymfocyten van moeder (of donor na transfusie met een niet bestraald bloedproduct) en patiënt aanwezig. [3]

Andere primaire immuundeficiënties

Andere primaire immuundeficiënties (PID) zijn in zeldzame gevallen geassocieerd met neonatale erythrodermie, waaronder hemizygotie deletie van chromosoom 22q11.2 en geassocieerd *DiGeorge syndroom*, met eczematuze huidafwijkingen lijkend op atopisch eczeem, *Wiskott-Aldrich syndroom* (WAS, X-gebonden immuundeficiëntie met trombocytopenie, recidiverende infecties en secundair auto-immuunziekte) waarbij een persistent eczematous huidbeeld bij veel patiënten voorkomt. Bij een pasgeboren jongen, met inflammatoire huidafwijkingen, recidiverende infecties, petechiën en ecchymosen, dient direct verder onderzoek plaats te vinden, waaronder volledig bloedbeeld, en genetisch onderzoek naar onderliggend WAS gen.

Het *immuundysregulatie-polyendocrinopathie-entheropathie X-gebonden (IPEX) syndroom* wordt veroorzaakt door mutaties in het FOXP3 gen, dat een essentiële transcriptie factor codeert noodzakelijk voor reguleren van T-cellen. Naast 'failure to thrive', en de klassieke trias onbehandelbare diarree, diabetes mellitus type 1 en eczeem, zijn diagnostische aanwijzingen onverklaarde multi-auto-immuniteit in combinatie met hyper-IgE en voedselallergie. Therapeutische opties zijn immuunsuppressie en hematopoietische stamceltransplantatie. [3,13]

METABOLE ZIEKTEN

Huidafwijkingen, waaronder periorificiële dermatitis (acrodermatitis dysmetabolica) en erythrodermie, kunnen een vroeg symptoom zijn van metabole aandoeningen, waaronder *Sjögren-Larsson syndroom* (defect in lipiden metabolisme), *holocarboxylase synthetase deficiëntie* (defect in biotine metabolisme), *methylmalon acidemie* (defect in methylmalonzuur en cobalamine metabolisme) en *'Maple syrup' ziekte* (organische amino acidopathie). Tijdige herkenning is van groot belang vanwege een ernstig beloop, met acidose, diarree, neurologische verschijnselen en coma. [1,14]

GENEESMIDDELENREACTIES

Stevens Johnson syndroom en toxisch epidermale necrolyse

zijn zeer zeldzaam bij neonaten, evenals het *'Red man' syndroom*, veroorzaakt door een niet specifieke histamine release door onder andere intraveneuze toediening van vancomycine.

CONCLUSIE

Erythrodermie bij de neonaat kan de eerste manifestatie zijn van verschillende aandoeningen, variërend van benigne voorbijgaand tot potentieel levensbedreigende systemische ziekten. Naast erythrodermie kunnen schilfering, een collodion membaan, petechiën, ecchymosen, haarafwijkingen, alopecia, pustels, blaren, slijmvliesafwijkingen, nagelafwijkingen voorkomen. Extracutane bevindingen omvatten 'failure to thrive', lymfeadenopathie, hepatosplenomegalie, neurologische, cardiovasculaire, oogheekundige symptomen.

Algemene maatregelen, ongeacht de onderliggende oorzaak, betreffen monitoren en behandelen van complicaties als hypothermie, hypernatriëmie, dehydratie en hypoproteïnemie, en voorkomen of tijdig behandelen van infecties.

Immuundeficiënties vormen een belangrijke, niet te missen, oorzaak. Klassiek is het optreden van lymfeadenopathie, hepatosplenomegalie, koorts, diarree en 'failure to thrive', en infecties. [15] Bij het ontbreken van deze alarmsymptomen kan een immuundeficiëntie echter wel aanwezig zijn. Bij een opvallend verhoogd IgE in serum en 'failure to thrive' is immunologisch onderzoek noodzakelijk.

Multidisciplinaire benadering, met samenwerking tussen (kinder)dermatoloog, kinderarts, klinisch geneticus en patholoog, is essentieel voor een tijdige diagnose en kans op een optimale behandeling, voordat secundaire complicaties zich voordoen.

SAMENVATTING

Erythrodermie in de neonatale periode is een potentieel levensbedreigende aandoening. Het etiologische spectrum varieert van onschadelijke, voorbijgaande ziekte tot potentieel dodelijke ziekte, waaronder infectieuze, immunologische, inflammatoire, ichthyosiforme en metabole stoornissen. Ernstige complicaties, waaronder neurologische stoornissen en overlijden, kunnen optreden als de oorzaak niet tijdig wordt gediagnosticeerd en behandeld. Aangezien de onderliggende aandoening vaak moeilijk snel te bepalen is, dient de primaire behandeling zich te richten op het identificeren van mogelijke infecties en het behandelen van levensbedreigende complicaties. Neonatale erythrodermie kan het eerste teken zijn van een aangeboren immuundeficiëntie, die vaak leidt tot extracutane symptomen zoals 'failure to thrive', diarree of atypische infecties.

Een multidisciplinaire benadering is van groot belang, met samenwerking tussen (kinder)dermatoloog, kinderarts, geneticus en patholoog. In het bijzonder neonaten met erythrodermie, 'failure to thrive' en bijkomende infectieuze, neurologische of metabole ziekte zijn afhankelijk van gerichte diagnostische stappen om tijdige symptomatische of causale behandeling mogelijk te maken.

TREFWOORDEN

Neonaat - erythrodermie - 'failure to thrive' - immuundeficiëntie - SCID - ichthyosis

SUMMARY

Erythroderma in the neonatal period is a potentially life threatening condition. The etiological spectrum ranges from harmless, transient illness to potentially lethal disease, including infectious, immunologic, inflammatory, ichthyosiform, and metabolic disorders. Sequelae may include neurologic compromise and death if the cause is not appropriately diagnosed and treated. As the underlying etiology is often difficult to determine promptly, immediate management should focus on identifying potential infections and treating life-threatening complications.

Neonatal erythroderma may be the first sign of a congenital immune deficiency, often leading to extracutaneous symptoms such as marked failure to thrive, diarrhea, or atypical infections.

The differential diagnostic workup should be multiprofessional, including (pediatric) dermatologist, pediatrician, geneticist and pathologist. Particularly, neonates with erythroderma, failure to thrive and concomitant infectious, neurologic, or metabolic disease depend upon targeted diagnostic steps to allow for timely symptomatic or causal treatment.

KEYWORDS

Neonate - erythroderma - failure to thrive - immunodeficiency - SCID - ichthyosis

LITERATUUR

1. Hoeger PH, Harper JL. Neonatal erythroderma: differential diagnosis and management of the 'red baby'. *Arch Dis Child*. 1998;79:186-91.
2. Betti L, Bendandi B, Dondi A, Neri I, Conti F, Lanari M. Neonatal erythroderma as an early sign of primary immunodeficiency. *J Pediatr*. 2021 Mar;230:260-1.
3. Ott H. Guidance for assessment of erythroderma in neonates and infants for the pediatric immunologist. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2019;30(3):259-68.
4. Thomson MA, Moss C. Pityriasis rubra pilaris in a mother and two daughters. *Br J Dermatol*. 2007 Jul;157(1):202-4.
5. Kishibe M. Physiological and pathological roles of kallikrein-related peptidases in the epidermis. *Journal of Dermatological Science*. 2019;95(2):50-5.
6. Chiticari E, Hohl D. Netherton Syndrome: insights into pathogenesis and clinical implications. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020;140:1129-30.
7. Gouin O, Barbieux C, Leturcq F, Bonnet des Claustres M, Petrova E, Hovnanian A. Transgenic kallikrein 14 mice display major hair shaft defects associated with desmoglein 3 and 4 degradation, abnormal epidermal differentiation and IL-36 signature. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020; 140: 1184-94.
8. Hortala M, Vicente A, Abellana C, Suñol M, Fernandez L, González-Enseñat M. Erythroderma in a 1-month-old boy. *European Journal of Pediatrics*. 2007;166(9):979-80.
9. Oranje AP, Soekanto W, Sukardi A, Vuzevski VD, van der Willigen A, Afiani HM. Diffuse cutaneous mastocytosis mimicking staphylococcal scalded-skin syndrome: report of three cases. *Pediatric Dermatol*. 1991;8(2):147-51.
10. Williams KW, Milner JD, Freeman AF. Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(3):523-44.
11. Blom M, van Zanten E, Berghuis D, van de Burg M, Driessen GA, Bredius RGM. Late diagnose van een patiënt met 'severe combined immunodeficiency'. *Ned Tijdschr Allergie & Astma*. 2018;18:16-22.
12. Capo V, Castiello MC, Fontana E, et al. Efficacy of lentivirus-mediated gene therapy in an Omenn syndrome recombination-activating gene 2 mouse model is not hindered by inflammation and immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):928-41.
13. Kruizinga MD, Kuijpers TW, Albers M, Kindermann A, Bredius RGM. Immuundysregulatie, polyendocrinopathie, enteropathie, X-gebonden (IPEX)-syndroom. Kliniek, diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Allergie & Astma*. 2017;17:79-84.
14. Dhar S, Banerjee R, Malakar R. Neonatal erythroderma: diagnostic and therapeutic challenges. *Indian J Dermatol*. 2012 Nov;57(6):475-8.
15. Pruszkowski A, Bodemer C, Fraïtag S, Teillac-Hamel D, Amoric JC, de Prost Y. Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2000 Jul;136(7):875-80.

CORRESPONDENTIEADRES

dr. Flora de Waard-van der Spek
E-mail: f.dewaard@franciscus.nl



De invloed van systeemmedicatie voor huidziekten op de effectiviteit van vaccinatie

R. Speeckaert

De opties voor systeemmedicatie in de dermatologie nemen steeds toe. Gezien de overgrote meerderheid van de huidaandoeningen een inflammatoire oorzaak heeft, is het logisch dat de meest gebruikte behandelingen doelgericht het afweersysteem beïnvloeden. Hoewel sommige medicamenten als immuunmodulerend en andere als immuunsuppressief worden bestempeld, rijst de vraag in hoeverre elk van deze therapieën de effectiviteit van vaccinatie kan verminderen. Een tijdelijke onderbreking van de behandeling kan in bepaalde situaties een optie zijn aangezien de meeste huidaandoeningen geen irreversibele schade geven. [1]

EFFECTIVITEIT VAN VACCINATIE TIJDENS SYSTEEMTHERAPIE

Methotrexaat

Er bestaat overtuigende evidentie dat methotrexaat de bescherming na vaccinatie vermindert. De respons op vaccinatie tegen influenza - gedefinieerd als een tenminste viervoudige stijging in antilichaamtiter na vaccinatie - daalt door methotrexaat met 15-20%. Een interessante studie vond geen verschil in de resultaten na vaccinatie als patiënten gedurende 2 weken na de vaccinatie de behandeling met methotrexaat stopten. [2] Dit resultaat was onafhankelijk van het tijdstip van de laatste dosis. Deze korte onderbreking geeft een verwaarloosbaar risico op opstoten van onderliggende auto-immune aandoeningen. Dit is wel het geval bij pauzes vanaf 4 weken of langer. [2] Methotrexaat vermindert de bescherming na SARS-CoV-2 mRNA vaccinatie (BNT162B2) bij patiënten met immuungemedieerde aandoeningen. [3] Een adequate respons wordt maar aangetroffen bij 62% van de patiënten onder behandeling met methotrexaat ten opzichte van 90% bij patiënten onder behandeling met biologicals (in de geciteerde studie meestal anti-TNF α). [3]

Cyclosporine

De meeste studies met cyclosporine werden bij transplant-patiënten uitgevoerd en toonden een verminderde bescherming na vaccinatie tegen influenza, tetanus en hepatitis B. Cyclosporine blijkt meestal gelijkaardig te scoren in vergelijking met andere immuunsuppressiva. Er zijn evenwel ook rapporten die melden dat cyclosporine de immuunrespons na vaccinatie sterker verlaagt dan tacrolimus of azathioprine. Cyclosporine heeft een relatief korte halfwaardetijd van 18 uur. Hoe lang cyclosporine gestopt moet worden voor een

optimale reactie op vaccinatie, is niet bekend. Men kan evenwel veronderstellen dat een gelijkaardige strategie zoals bij methotrexaat (stop gedurende 2 weken na vaccinatie) een zinvolle optie kan zijn.

Mycofenolaat mofetil (MMF)

MMF is één van de sterkste remmers van de antilichaamvorming na vaccinatie. Dit is absoluut niet verrassend, aangezien MMF specifiek wordt ingezet bij blaarziekten omdat het de pathogene antilichaamvorming vermindert (figuur 1). Aanzienlijk verlaagde antilichaamtiteren na pneumokokken- en influenzavaccinatie werden bevestigd bij patiënten die MMF kregen. [4] MMF heeft een halfwaardetijd van 15,7-17,9 uur. Geen enkel onderzoek heeft onderzocht hoe lang MMF moet worden gestaakt om een verminderde immuniteit na vaccinatie te voorkomen.

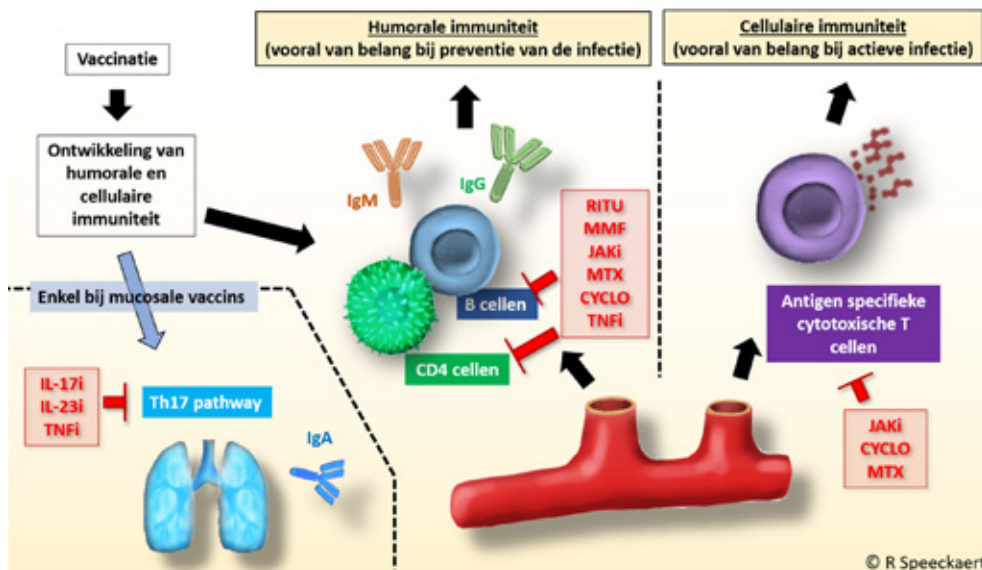
Corticosteroïden

Studies bij kinderen en ouderen bevestigden dat patiënten onder prednisone een voldoende antilichaamrespons opbouwen na vaccinatie tegen influenza. Een dosis prednisone <20 mg/d lijkt niet gelinkt met een gedaalde respons. Varicella zoster vaccinatie was ook succesvol bij patiënten die chronische corticosteroïden gebruikten. [5] Desondanks rapporteerde een studie bij astma een verzwakte reactie op influenza B antigeen bij personen die hoge doses inhalatiesteroïden gebruikten.

Dimethylfumaraat

De resultaten voor dimethylfumaraat zijn geruststellend: de meeste patiënten blijken goed te reageren op tetanus-difterie toxoid, pneumokokken- en meningokokkenvaccins. [6]

Hoogleraar en adjunct-kliniekhoofd, afdeling Dienst Huidziekten, UZ Gent, Gent



Figuur 1. Het ontstaan van humorale en cellulaire immuniteit en de invloed van systeemmedicatie. (CYCLO = cyclosporine; IL-17i = interleukine 17 inhibitor/receptor blokker; IL-23i = interleukine 23 inhibitor; JAKi = JAK inhibitor; MTX = methotrexaat; MMF = mycophenolaat mofetil; RITU = rituximab; TNFi = TNF inhibitor).

Apremilast

Er zijn geen gegevens beschikbaar over apremilast en vaccinatie. Gezien de beperkte immuunsuppressieve eigenschappen van apremilast, zal vaccinatie waarschijnlijk even effectief zijn als bij niet-behandelde personen. Apremilast heeft geen invloed op de deling van B/T-cellen of de productie van immuunglobulines. [7]

Azathioprine

Anti-hepatitis B oppervlakte antigen (anti-HBs) titers waren verlaagd bij patiënten met inflammatoire darmziekten behandeld met azathioprine (anti-HBs > 10 UI/L: 55% in de azathioprine groep vs. 88% bij controles). [8] Over de invloed van azathioprine op de respons na pneumokokkenvaccinatie bestaan tegenstrijdige resultaten. [9] Na griepvaccinatie waren de antilichaamresponsen bij niertransplantpatiënten en patiënten met inflammatoire darmziekten onder behandeling met azathioprine vergelijkbaar met gezonde controles. De meeste studies suggereren dat azathioprine een beter vaccin immuniteitsprofiel heeft dan MMF en cyclosporine.

Janus Kinase inhibitoren

De JAK1/3-remmer tofacitinib heeft belangrijke effecten op de maturatie van naïeve B lymfocyten. Er werd verminderde antilichaamvorming op PPSV-23 pneumokokkenvaccin (tofacitinib: 45,1% vs. gezonde controles: 68,4%) gevonden, vooral bij patiënten die gelijktijdig methotrexaat kregen. Tijdelijke onderbreking van de medicatie gedurende 2 weken (1 week voor en 1 week na vaccinatie) herstelde de doeltreffendheid van het vaccin niet. [10] De meeste psoriasispatiënten behandeld met tofacitinib ontwikkelen evenwel voldoende immuniteit tegen pneumokokkeninfectie (na 13-valente conjugaatvaccin) en tetanus. Men vond vergelijkbare resultaten voor de JAK1-remmer upadacitinib, met een goede antilichaamrespons (ten minste verdubbeling van de antilichaamspiegel) op PCV-13 pneumokokkenvaccin na 12 weken bij 65% van de patiënten behandeld met 15 mg upadacitinib en 55% van de patiënten die 30 mg kregen. [11]

BIOLOGICALS

Tumor necrose factor- α inhibitoren

Er is een algemene consensus dat de immunrespons door anti-TNF α behandeling daalt na griepvaccinatie. Desondanks zijn de meeste mensen wel voldoende beschermd tegen infectie. Bij reumatoïde artritis, vermeldde één studie dat dit effect meer uitgesproken was dan bij methotrexaat. Een ander rapport toonde evenwel het tegenovergestelde aan: normale bescherming bij anti-TNF α -behandelde patiënten en verminderde resultaten bij patiënten onder methotrexaat.

Interleukine 17-inhibitoren en IL-17 receptor blokker

Secukinumab heeft geen invloed op de humorale respons na influenza- of meningokokkenvaccinatie. Vergelijkbare geruuststellende gegevens zijn gerapporteerd voor ixekizumab bij tetanus- en pneumokokkenvaccinatie. Er zijn geen rapporten gepubliceerd over brodalumab en bimekizumab gelinkt aan vaccinatie.

Interleukine 23 inhibitoren

De IL-12/-23 remmer ustekinumab heeft geen nadelige invloed op de immunogeniciteit van vaccinatie tegen influenza, pneumokokken en tetanus. Er zijn geen gegevens gepubliceerd over guselkumab, risankizumab of tildrakizumab, hoewel vergelijkbare resultaten te verwachten zijn.

Dupilumab

De IL-4/-13-remmer dupilumab had geen invloed op de immuniteit bij patiënten met eczeem na tetanus en meningokokken vaccinatie [12]. Een tijdelijke remming van IL-4 en IL-13 met behulp van de decoy receptor IL-13R α 2 wordt zelfs onderzocht als vaccinatiestrategie om de mucosale en systemische immuniteit te versterken. IL-4 en IL-13 verminderen namelijk de aviditeit van CD8⁺ T-cellen.

Omalizumab

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het anti-IgE-antilichaam omalizumab. Men verwacht geen verminderde werk-

zaamheid van vaccins. IgE-antilichamen spelen geen rol bij de ontwikkeling van door vaccinatie uitgelokte humorale immuniteit.

Rituximab

Aangezien rituximab specifiek gericht is tegen CD20+ B-cellen, remt het de vaccin-geïnduceerde bescherming. Minder seroconversie en gedaalde antilichaamtiter tegen pneumokokken-, tetanus- en influenzavaccins zijn gedetecteerd onder rituximab. De reactie herstelt gedeeltelijk vanaf 6-10 maanden na infusie. [13]

RISICO'S BIJ LEVENDE VACCINS

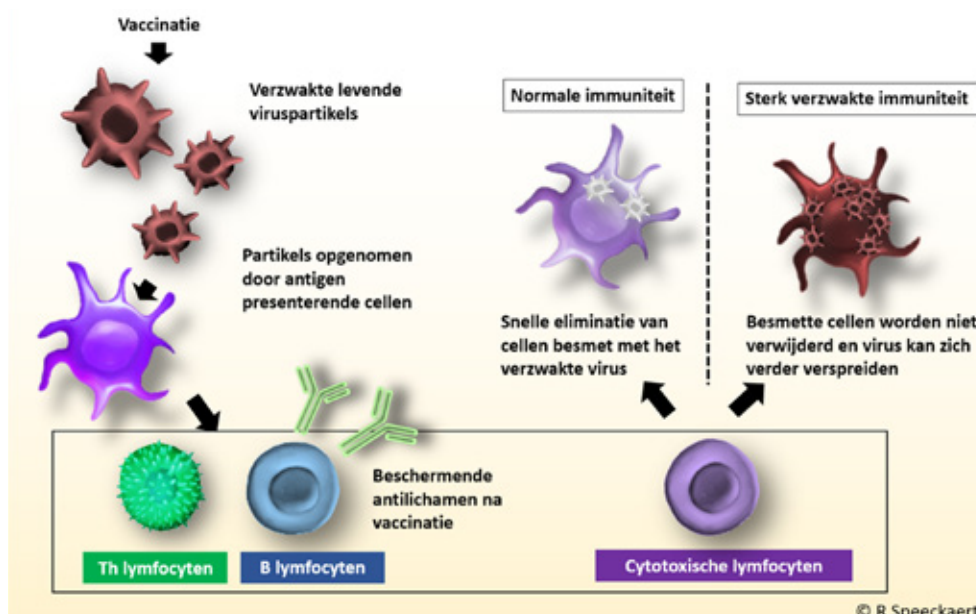
Gezien levende vaccins verzwakte pathogene partikels bevatten, bestaat het risico op een actieve infectie bij ernstige immuunsuppressie (figuur 2). In principe geldt een wachttijd van 4 weken tussen het levend vaccin en het begin van de immuunmodulerende therapie. Corticosteroiden aan lage dosis of korte duur (< 10 mg prednisolone/dag of < 2 weken) vormen geen probleem voor de vaccinatie van mazelen-bof-rubella en varicella. Bij hogere dosis zijn alle levende vaccins verboden. [14] Mazelen-bof-rubella kan men bij lage dosis methotrexaat (≤ 20 mg/week) en mycofenolaat mofetil (≤ 2 g/d) off-label overwegen. Bij hoge dosis is er een strikte contra-indicatie en is het 2 maanden wachten na stop. Bij lage dosis cyclosporine ($\leq 2,5$ mg/kg/dag) kan vaccinatie van mazelen-bof-rubella en varicella overwogen worden (off-label). Bij een hogere dosis zijn levende vaccins altijd gecontra-indiceerd tot 3 maanden na stop. Azathioprine vormt een contra-indicatie voor levende vaccinatie. Volgens de EULAR geeft een dosering van < 3 mg/kg/d milde immuunsuppressie waarbij booster shots voor mazelen toch mogelijk zouden zijn. Men moet tot 3 maanden na stop wachten vooraleer andere levende vaccins mogelijk zijn. Voor apremilast en fumaraten luidt het expertadvies dat men vaccinatie van mazelen-bof-rubella en varicella kan overwegen. Vaccinatie met levende viruspartikels vermijdt men best indien lymfopenie bij fumaraten.

IL-17 en IL-23 inhibitoren/receptor blokkers zijn een contra-indicatie voor levende vaccins. Bij secukinumab, wacht men na therapie 2 maanden vooraleer vaccinatie, voor guselkumab 12 weken, bij risankizumab 21 weken, bij tildrakizumab 17 weken en bij ustekinumab 15 weken. Levende vaccinatie is eveneens tegenaangewezen bij TNF α -blokkers en tot 2 maanden na stop (3 maanden voor infliximab). Voor dupilumab zijn er nog onvoldoende data en geldt momenteel een contra-indicatie voor levende vaccins. Bij rituximab is het 12 maanden wachten en is een recuperatie van de B lymfocyten nodig vooraleer levende vaccinatie te verrichten.

DISCUSSIE

Verschiedende systeembehandelingen voor huidaandoeningen verminderen de werking van vaccins. Voor methotrexaat is er een matig gedaalde effectiviteit van vaccinatie die herstelt bij een tijdelijke onderbreking van 2 weken (na de vaccinatie). Onlangs werd de verminderde effectiviteit van vaccinatie voor COVID-19 ook bevestigd bij methotrexaat. [15] MMF heeft een ernstige invloed op de vorming van antilichamen. Een tijdelijke aanpassing van deze behandeling kan zinvol zijn, hoewel er geen evidentie bestaat voor de juiste duur van de therapiepauze. Voor TNF α -blokkers lijkt onderbreking niet aangewezen. Vaccinatie geïnduceerde immuniteit is niet verminderd bij patiënten die IL-17- of IL-23-remmers krijgen. Dit blijkt ook bevestigd te worden bij COVID-19 vaccinatie. [15] De gegevens over rituximab zijn voldoende onderbouwd om de vaccinatie uit te stellen tot 6 maanden na de laatste dosis rituximab. Vooral bij patiënten die behandeld worden met meerdere immuunsuppressiva moet de vaccinatiestrategie zorgvuldig worden gepland. Biologicals (met uitzondering van rituximab) kunnen zonder aanvullende maatregelen worden voortgezet.

Hoewel de meeste richtlijnen aanraden om immuunsuppressieve/immuunmodulerende behandelingen voor huidaandoeningen niet te onderbreken voor vaccinatie, beïnvloeden heel



Figuur 2. Levend (geattenueerde) vaccinatie bij normale en sterk verzwakte immuniteit.

wat middelen de optimale werking van vaccins. Dit is vooral klinisch relevant bij patiënten ouder dan 65 jaar, patiënten met comorbiditeiten en bij gebruik van meerdere immuun-suppressiva.

TREFWOORDEN

vaccinatie – immuunsuppressie - systeemmedicatie

KEYWORDS

vaccination - immune suppression - systemic medication

LITERATUUR

1. Speeckaert R, Lambert J, Puig L, Speeckaert M, Lapeere H, De Schepper S, et al. Vaccinations in patients receiving systemic drugs for skin disorders: what can we learn for SARS-Cov-2 vaccination strategies? *Drugs R D*. 9 juni 2021.
2. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha Y-J, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. juni 2018;77(6):898–904.
3. Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 25 mei 2021;annrheumdis-2021-220597.
4. Oesterreich S, Lindemann M, Goldblatt D, Horn PA, Wilde B, Witzke O. Humoral response to a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in kidney transplant recipients. *Vaccine*. 9 april 2020;38(17):3339–50.
5. Russell AF, Parrino J, Fisher CL, Spieler W, Stek JE, Coll KE, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/maintenance corticosteroids. *Vaccine*. 17 juni 2015;33(27):3129–34.
6. von Hehn C, Howard J, Liu S, Meka V, Pultz J, Mehta D, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. januari 2018;5(1):e409.
7. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cellular Signalling*. 1 september 2014;26(9):2016–29.
8. Andrade P, Santos-Antunes J, Rodrigues S, Lopes S, Macedo G. Treatment with infliximab or azathioprine negatively impact the efficacy of hepatitis B vaccine in inflammatory bowel disease patients. *J Gastroenterol Hepatol*. november 2015;30(11):1591–5.
9. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, Szabò H, Sociale OR, Vetrano S, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. juni 2012;18(6):1042–7.
10. Rizzi M, Lorenzetti R, Fischer K, Staniek J, Janowska I, Troilo A, et al. Impact of tofacitinib treatment on human B-cells in vitro and in vivo. *J Autoimmun*. februari 2017;77:55–66.
11. Evaluation of response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib: results from a phase 2 open-label extension study [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [giteerd 25 april 2021]. Beschikbaar op: <https://acrabstracts.org/abstract/evaluation-of-response-to-pneumococcal-vaccination-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-receiving-upadacitinib-results-from-a-phase-2-open-label-extension-study/>.
12. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. januari 2019;80(1):158–167.e1.
13. van Assen S, Holvast A, Telgt DSC, Benne CA, de Haan A, Westra J, et al. Patients with humoral primary immunodeficiency do not develop protective anti-influenza antibody titers after vaccination with trivalent subunit influenza vaccine. *Clin Immunol*. augustus 2010;136(2):228–35.
14. Mohme S, Schmalzing M, Müller CSL, Vogt T, Goebeler M, Stoevesandt J. Immunizations in immunocompromised patients: a guide for dermatologists. *J Dtsch Dermatol Ges*. juli 2020;18(7):699–723.
15. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 8 juli 2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Reinhart Speeckaert

E-mail: Reinhart.Speeckaert@uzgent.be



Chronisch spontane urticaria en de auto-immune hypothese

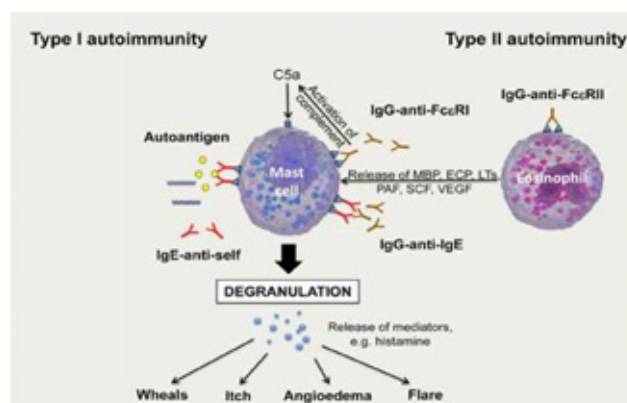
Y. Mostmans

In dit artikel worden de auto-immune (AI) mechanismen weergegeven in chronische spontane urticaria (CSU) en de weerslag hiervan op het (toekomstig) therapeutisch landschap. Op basis van de Gell en Coombs-classificatie voor hypersensitiviteit (HS) worden hiervoor twee fenotypes gepostuleerd. Een type 1 HS reactie waarbij eigen antigenen ('autoantigenen') crosslinken aan IgE op mastcellen met vrijstelling van vasoactieve mediators als gevolg; en een type II HS reactie waarbij antilichamen binden aan het antigen op een target cel. Door de patiënten te classificeren naargelang hun AI-fenotype, kan het mogelijk worden in de toekomst hun respons op een bepaalde behandeling te voorspellen.

Chronische spontane urticaria (CSU) is een veelvoorkomende (prevalentie 0,5-1%), heterogene inflammatoire huidaandoening gekenmerkt door recurrenente, transiënte plaques ('galbulten') en/of angio-oedeem gedurende meer dan 6 weken. In het verleden ging men vaak uit van een onderliggende allergische oorzaak, hoewel een aanvullende allergologische oppuntstelling veelal negatief bleek. De laatste decennia echter is er steeds meer wetenschappelijke evidentie voor een onderliggende auto-immune (AI) oorzaak van de aandoening.

Verschiedende mechanismen zijn in het verleden reeds onderzocht in de pathogenese van CSU, zijnde allergie, infecties, voedselintoleranties, de coagulatiecascade en genetische factoren. [1] De laatste decennia echter, worden AI-mechanismen van mastcelactivatie in de huid vooropgesteld als 1 van de frequentere onderliggende oorzaken. Hierbij worden twee fenotypes op basis van de Gell en Coombs-classificatie voor hypersensitiviteit (HS) vooropgesteld als potentiële AI mechanismen (figuur 1) [2]:

Een type 1 HS reactie waarbij eigen antigenen ('autoantigenen') crosslinken aan IgE op mastcellen en basofielen met vrijstelling van vasoactieve mediators als gevolg. Dit mechanisme van autoallergie werd vooropgesteld na de vondst van IgE autoantilichamen (AAL) tegen microsomale thyroïdantigenen (thyroperoxidase (TPO)) in het serum van CSU patiënten. [3] Een type II HS reactie waarbij antilichamen, meestal IgG of IgM, binden aan het antigen op een target cel. Deze hypothese werd naar voor geschoven na het vinden van IgG-AAL tegen IgE in het serum van patiënten met CSU. [4-6] Meer specifiek werden IgG-anti-FcεRII/CD23-AAL geïdentificeerd die mastceldegranulatie kunnen induceren via activatie van eosinofielen met een vrijstelling van major basic protein (MBP) en andere mastcelsecretagogen als gevolg. [7]



Figuur 1. Potentiële auto-immune mechanismen van mastcelactivatie in chronisch spontane urticaria.

Aangezien de etiologie van CSU onvoldoende gekend is, bestaat er voorlopig nog geen curatieve behandeling. De huidige richtlijnen voor behandeling bestaan erin de symptomen te controleren en te voorkomen, alsook de levenskwaliteit van de patiënten te verhogen (figuur 2). [1,8] Een systematische review en meta-analyse toonde aan dat enkel 39% van de CSU-patiënten op standaard doses H1-antihistaminica reageerden en 63% van de patiënten die niet reageerden, verbeterde na het verhogen van de dosis. Hoewel een aanvulling met omalizumab een goede derdelijns therapie voor CSU is, zien we dat niet alle patiënten even snel en even goed reageren op de behandeling. Door de patiënten te classificeren naargelang hun AI-fenotype (zoals hierboven geschetst), kan het mogelijk worden in de toekomst hun respons op een bepaalde behandeling te voorspellen. Zo heeft men bijvoorbeeld gezien dat meer dan de helft van alle omalizumab-behandelde patiënten met CSU symptoomvrij zijn bin-

Tabel 1. Overzicht van bestaande en actueel onderzochte biologische en niet-biologische immunomodulerende geneesmiddelen voor chronisch urticaria.

Bestaande geneesmiddelen en hun eventueel off-label gebruik in CU

Geneesmiddel	Werkingsmechanisme	Licentie voor CU	Wetenschappelijke evidentie	Dosering in CU	Neveneffecten
Omalizumab	Anti-IgE mAL	Enkel in CSU	RCT's (CSU en CindU), verschillende studies, case series en case reports	150-300 mg SC elke 4 weken (off label studies tot 600mg elke 2 weken)	Reacties thv injectie site, virale infecties, sinusitis, hoofdpijn, faryngitis
Benralizumab	Anti-IL-5 receptor mAL	Nee	'single-blinded' studie, niet gerandomiseerd (CSU)*	30 mg SC elke maand gedurende 3 maanden	Hoofdpijn, faryngitis, pyrexie, HS reacties
Mepolizumab	Anti-IL-5 mAL	Nee	Case report, open-label pilot studie*	100 mg SC elke 4 weken 16 weken of op week 0,2,4,6,8	Reacties thv injectie site, hoofdpijn, HS reacties
Reslizumab	Anti-IL-5 mAL	Nee	Case report (CSU en CIndU)	300 mg/m IV	Orofaryngeale pijn, maligne tumoren, anafylaxie, AL respons op behandeling
Dupilumab	Anti-IL-4/13 mAL	Nee	Case series, RCTs* (CSU en CindU)	600 mg oplaaddosis, nadien 300 mg SC elke 2 weken	HS reacties, eosinofilie, infecties, reacties thv injectie site, conjunctivitis
Adalimumab Etanercept Infliximab	TNA- α inhibitie	Nee	Enkele studies (CSU en CIndU)	Adalimumab: 40 mg SC 2x/m Etanercept: 25-50 mg/w SC of 2x/w voor 3-35 maanden Infliximab 5mg/kg/6w SC	Pyrexie, hepatitis, sarcoidosis, maligniteit, demyelinisatie, DVT, Stevens-Johnson syndroom
Rituximab	Anti-CD20 AL	Nee	Enkele case reports	1000 mg IV 2x met 2-4 weken interval of 375 mg/m ²	Ernstige infusie-gerelateerde reacties, maligniteit, infectie, HBV reactivatie
Canakinumab Rilonacept Anakinra	Anti-IL-1 AL	Nee	RCTs* (CSU en CIndU), case reports	Canakinumab SC 150 mg Rilonacept SC 160-320 mg/w Anakinra SC 100 mg/w	Infecties, reactivatie latente hepatitis, lymfoom, vertigo
Abatacept	T-cell costimulatie modulator	Nee	Open-label pilot studie*	IV 4 dosissen (week 0,2,4,8)	Ernstige infecties, lymfoom
IV Ig	Immunomodulatie	Nee	Case reports, case series	0.2-0.5 mg/kg/d IV 1-5 dagen of 2 g/kg IV elke 4-6 weken	Anafylaxie bij IgA deficienties, nierfalen, trombose, vasculitis, aseptische meningitis, hoofdpijn
Cyclosporine	Calcineurine inhibitie	Nee	RCTs, case-control studies, case series, case report	1-5 mg/kg/d	Nausea, gingivale hypertrofie, nierfalen, perifere neuropathie, hypertensie, hirsutisme, hoofdpijn
Methotrexaat	Dihydrofolaat reductase inhibitie	Nee	RCTs, case series, case reports	15 mg/week of 0.2 mg/kg/week	Leverfalen, nausea, hoofdpijn, infecties
Azathioprine	Inhibitie van purine synthese	Nee	RCTs, case series, case report	1 mg/kg/d (50-150 mg/d)	Infectie, nausea, diarree, cytopenie
Mycofenolaat Mofetil	Inosine-5-monophosphate dehydrogenase inhibitie	Nee	Open-label ongecontroleerde studie, case series, case report	1000-6000 mg/d	Virale gastroenteritis, gastrointestinale intolerantie
Plasmaferese	Immunomodulatie	Nee	Case series, case report	3000-6900 mL/sessie	Hypocalciëmie, urticaria
Tranexamine zuur	Antifibrinolytisch	Nee	Weinig studies (CSU en CIndU), RCTs*	1.25-4 g/d PO	Visuele defecten, tromboembolie en anafylaxie. In >10%: hoofdpijn
Chloroquine	Immunomodulatie	Nee	RCT, case report	?	Nausea, diarree, hoofdpijn
Colchicine	Inhibitie van neutrofielen chemotaxis	Nee	RCT, case report	0.5-1 mg/d	Diarree, hematurie
Sulfasalazine	Anti-inflammatoir/-biotisch, immunosuppressie	Nee	Case series, case report	2000-4000 mg/d	Leukopenie, rabdomyolyse, leverfalen
Dapsone	Diaminodiphenyl sulfone antibiotica	Nee	RCT, case series, case report	50-100 mg/d	Nausea, neuropathie, virale infectie
Montelukast	Leukotriëen-D4-receptor antagonist	Nee	RCT, case series, case report	5-20 mg/d	Duizeligheid, vermoeidheid

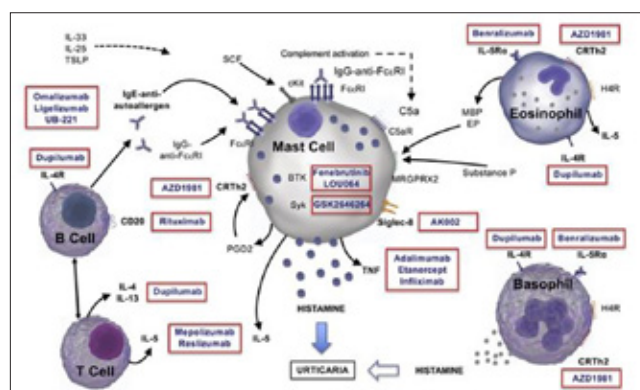
Geneesmiddelen onder investigatie

Geneesmiddel	Werkingsmechanisme	Licentie voor CU	Wetenschappelijke evidentie	Dosering in CU	Neveneffecten
Ligelizumab	Anti-IgE-mAL 40-tot 50x hogere affiniteit voor IgE tov omalizumab	Nee	RCTs*	24 mg, 72 mg, of 240 mg SC elke 4 weken 5 maanden	BLW en OLW infecties, hoofdpijn, reacties thv injectie site
Fenebrutinib	Bruton tyrosine kinase inhibitor mAL	Nee	RCT*	PO, 2x/d 56 dagen	BLW infecties, nausea, hoofdpijn, anemie
UB-221	Anti-IgE-AL 8x hogere bindingsaffiniteit voor IgE tov omalizumab	Nee	Fase-1 open-label studie*	?	?
AK002	Anti-siglec-8-mAL	Nee	Fase-2a open-label studie*	?	?
AZD1981	CRTh2-antagonist	Nee	Fase-2a RCT*	PO	?
GSK2646264	Syk-inhibitor	Nee	RCT*	0.5% en 1% crème	?

*Nog niet afgerond

Afkortingen gebruikt in tabel: AL: antilichaam; BLW: bovenste luchtweginfectie; CindU: chronisch geïnduceerde urticaria; CSU: chronisch spontane urticaria; CU: chronisch urticaria; DVT: diep veneuze trombose; HBV: hepatitis B virus; HS: hypersensitiviteit; Ig: immunoglobulines; IL: interleukine; IV: intraveneus; kg: kilogram; mAL: monokonaal antilichaam; mg: milligram; OLW: onderste luchtweginfectie; PO: per oraal; RCT: randomized controlled trial; SC: subcutaan; TNA: tumor necrosis factor

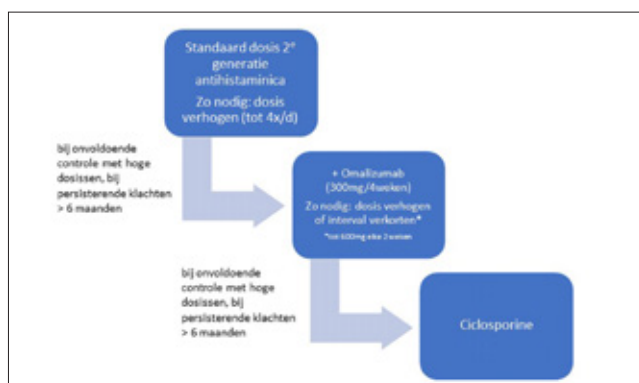
nen de eerste week na eerste injectie. Dit is overeenkomstig de bovenvermelde type I HS reactie waar omalizumab snel bindt aan vrije IgE-AAL, deze neutraliseert en omalizumab-IgE immuuncomplexen vormen die op hun buurt autoantigenen kunnen binden en zo mastcelactivatie kunnen verhinderen. [9] Echter bij de patiënten die niet of traag reageren op omalizumab vermoedt men eerder een type II AI mechanisme in het fysiopathologische proces. Immers deze patiënten verliezen maar traag membraangebonden IgE en bijgevolg ook FcεRI van mastcellen in de huid waardoor ze minder vatbaar zijn voor een mastcelactivatie door IgG-anti-IgE en IgG-anti-FcεRI. Desalniettemin zijn er enkele kanttekeningen bij deze AI-hypothese te maken. Enerzijds zijn er anti-FcεRI AAL gevonden in gezonde vrijwilligers, die dan weer verklaard kunnen worden door het concept van 'conditionele auto-immuniteit'. Hiermee suggereert men dat deze AAL enkel CSU kunnen veroorzaken onder specifieke omstandigheden en dat deze AAL in de toekomst pathogeen kunnen worden, afhankelijk van de FcεRI bezetting door zijn natuurlijk ligand, i.e. IgE. [10]



Figuur 3. Potentiële targets van toekomstige geneesmiddelen in chronische urticaria

Anderzijds weten we ondertussen dat de aanwezigheid van AAL niet noodzakelijk tot klinische manifestaties hoeft te leiden, zoals blijkt uit patiënten met reumatische en allergische aandoeningen en dat deze AAL dus ook als niet-functioneel beschouwd kunnen worden. [11]

Hoewel omalizumab een goede derdelijns therapie voor CSU is, zijn er nog steeds patiënten die een intolerantie blijken te hebben voor de vernoemde medicatie. [12] Daarom zijn veilige en effectieve alternatieven nodig. Tabel 1 is een weergave van alle relevante bestaande en toekomstige immunomodulerende behandelingen voor CSU. [13,14] Hoewel de mastcel steeds beschouwd werd als de effector cel in CSU-pathogenese, blijkt uit recenter onderzoek dat deze cel dermate communiceert met andere cellen waardoor het therapeutisch landschap in de toekomst enorm verruimd kan worden (Figuur 3). [14] Zoals reeds gekend en geïdentificeerd bij andere AI-aandoeningen (lupus, sclerodermie), toont recent onderzoek dat endotheel-



Figuur 2. Huidige behandelingsrichtlijnen van chronisch spontane urticaria.

cellen eveneens een belangrijke rol spelen in de pathogenese van CSU. [15] Ook deze kennis kan in de toekomst leiden naar nieuwe therapeutische targets ter behandeling van CSU. [14]

Desalniettemin zijn alle bestaande behandelingen alsook de actueel onderzochte behandelingen, weergegeven in tabel 1, gericht op het controleren van de symptomen, niet op genezing van de ziekte. Het bereiken van remissie met deze behandelingen ligt meestal aan een spontane resolutie van de ziekte eerder dan aan een curatief, ziekte-modificerend effect van de behandeling. De bovenstaande besproken recente inzichten in etiopathogenese bieden de mogelijkheid nieuwe (mogelijks curatieve) behandelingen te ontwikkelen. In CSU veroorzaakt door IgE-AAL, zou in theorie specifieke immunotherapie met relevante autoantigenen effectief, veilig en curatief kunnen zijn. Er zijn in de toekomst dus studies nodig die deze AI-hypothese verder uitspitten. Op die manier kunnen de targets van de AAL, zijnde de autoantigenen, beter gedefinieerd worden en kan men beginnen met deze antigenen te ontwikkelen voor in vivo applicatie zowel voor diagnostische en therapeutische doeleinden. Concreet opent deze AI-hypothese de weg naar een curatief in plaats van symptomatisch beleid in CSU, wat nog steeds het ultieme doel moet zijn in de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

TREFWOORDEN

chronisch urticaria - auto-immuniteit – therapie

KEYWORDS

chronic urticaria – autoimmunity - therapy

LITERATUUR

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
2. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772-81.e1.
3. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794.
4. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*. 1988;90(2):213-7.
5. Grattan CE, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(6):695-704.
6. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599-604.
7. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, Millo E, Tinazzi E, Beri R, et al. In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc epsilonRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(12):1599-607.
8. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Guterthum J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-33.
9. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):337-42.
10. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68(1):27-36.
11. Hu ZD, Deng AM. Autoantibodies in pre-clinical autoimmune disease. *Clin Chim Acta*. 2014;437:14-8.
12. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-35.
13. Holm JG, Ivyanskiy I, Thomsen SF. Use of nonbiologic treatments in antihistamine-refractory chronic urticaria: a review of published evidence. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):80-97.
14. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):2-12.
15. Mostmans Y, De Smedt K, Richert B, Elieh Ali Komi D, Maurer M, Michel O. Markers for the involvement of endothelial cells and the coagulation system in chronic urticaria: A systematic review. *Allergy*. 2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Yora Mostmans

E-mail: yora.mostmans@chu-brugmann.be



Vaatlaser bij lupus en dermatomyositis

M-E.P.H. Debeuf¹, V.L.R.M. Verstraeten²

In 2019 verscheen een commentaar op de European Dermatology Forum (EDF) richtlijn voor de behandeling van cutane lupus waarbij de auteurs de effectiviteit van vaatlaser benadrukten. Een éénmalige behandeling met vaatlaser kan tot complete remissie leiden en zal op zijn minst gedeeltelijke remissie met vermindering van subjectieve klachten zoals jeuk, pijn en branderigheid bewerkstelligen. Ook bij de behandeling van dermatomyositis is vaatlaser effectief gebleken. Bij een aantal patiënten kan men de systemische immuunsuppressie afbouwen en zelfs overgaan tot vaatlaser als monotherapie. We beschrijven het effect van lasertherapie bij twee patiënten met cutane lupus en geven we een kort overzicht van de beschikbare literatuur.

LASER BIJ LUPUS ERYTHEMATOSIS

Cutane lupus erythematosus (CLE) is een auto-immuunziekte die zich presenteert in een acute (ACLE), subacute (SCLE) of chronische CLE. Chronische CLE omvat discoïde lupus (CDLE), lupus tumidus, chilblain lupus (CHLE) en lupus panniculitis. [1] Naast het belang van maximale zonprotectie, bestaat de behandeling uit lokale of systemische corticosteroïden, calcineurine-remmers, antimalariamiddelen of immuunsuppressie zoals azathioprine, methotrexaat en ciclosporine. [2,3] In ernstige gevallen, en voornamelijk bij systeemlupus (SLE), is behandeling met biologicals zoals rituximab of belimumab geïndiceerd, gericht tegen de B-cel populatie. Zowel de lokale als systemische medicatie kan echter aanzienlijk wat bijwerkingen opleveren. Lasertherapie daarentegen is een veilige behandeling met weinig bijwerkingen die de patiënt goed verdraagt. Tot op heden blijft de inzet van lasertherapie bij de behandeling van (therapieresistente) lupus nog beperkt.

De EDF-richtlijn uit 2017 beschrijft laser als behandelmodus doch zonder weinig stelligheid omdat op dat moment gecontroleerde studies nog ontbraken. Op basis van één enkele casus waarbij men de indruk had dat de argon laser een CDLE-letsel had uitgelokt, werd lasertherapie ontraden. [4] Een commentaar uit 2019 weerlegde dat standpunt. [2] De vaatlaser, meer specifiek de pulsed dye laser (PDL), blijkt effectief in meer dan 60% van de gevallen. De auteurs adviseren één enkele puls van 0,5 ms met de 595 nm PDL, een spot grootte van 7 tot 10 mm en een 'fluence' van 8 J. [1,2,4] Belangrijk om te vermelden is dat PDL ook bij actieve cutane lupus letsels te gebruiken is. Tot op heden werd geen verergering gerapporteerd van cutane lupus letsels of nieuwe opstoten na het gebruik van PDL. De golflengte 595 nm ligt in het zichtbare lichtspectrum in tegenstelling tot UV-licht waarvan bekend is dat het tot exacerbatie van lupus letsels leidt. Een vaatlaser behandeling duurt doorgaans maar enkele minuten en kan men ook bij uitgebreide/multiple lupus letsels op de romp

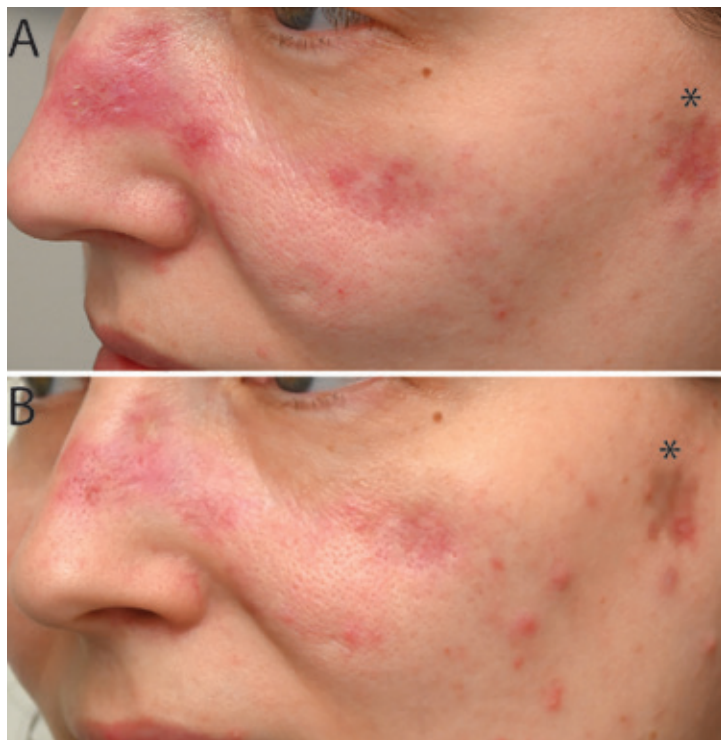
en ledematen toepassen. De behandeling is mild pijnlijk op het moment dat het laserlicht op de huid wordt gericht, doch er is geen verdoving van de te behandelen huidletsels nodig. Na de behandeling verdwijnt het ongemak snel en blijft een purpurische macula zichtbaar die in de daaropvolgende twee weken verdwijnt. Sommige lupus letsels genezen met enige postinflammatoire hypo- of hyperpigmentatie. Dit verdwijnt meestal in de maanden daarna. Toepassing van vaatlaser kan zowel bij nieuwe cutane lupus letsels gebeuren als bij therapieresistente huidletsels (al dan niet in de context van systemische immuun suppressie).

Het 595 nm laserlicht van de PDL heeft oxyhemoglobine in rode bloedlichaampjes als chromofoor. [5,6] Deze geven op hun beurt warmte af aan de bloedvatwand met thermische beschadiging als gevolg. Dit resulteert in een afname van dermale vaatjes en een afname van inflammatie. Uit een prospectieve studie van PDL bij CDLE-letsels en lupus tumidus blijkt een verminderde expressie van adhesiemoleculen VCAM en ICAM, en een significante afname van het ontstekingsinfiltraat na lasertherapie. [7,8] Behandeling met de vaatlaser leidt dus niet alleen tot verminderd erytheem, maar ook tot een afname van lymfocytair infiltraat en cytokines die het lupus letsel in stand houden.

De meeste bewijsvoering voor vaatlaser bij cutane lupus is beschreven voor CDLE-letsels. Uit een gerandomiseerde studie waarbij onderzoekers systeemtherapie vergeleken met systeemtherapie in combinatie met PDL bij 9 patiënten, bleek dat de combinatie zowel klinisch als histologisch voor een beduidend beter resultaat zorgde. [9] Een andere studie rapporteerde een significante afname in de CLASI (Cutaneous Lupus erythematosus disease Area and Severity Index) score na drie behandelingen met PDL. Hoewel de meeste studies lasertherapie enkel bij inactieve discoïde laesies aanraden, behandelde men in deze studie ook actieve lupus letsels succesvol. [10,11]

¹ Student geneeskunde, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht; School for Oncology and Developmental Biology (GROW), Universiteit Maastricht, Maastricht; Dermadok Huidkliniek, Antwerpen



Figuur 1. A. Nummulaire CDLE letsels op de neusrug links en op de linkerwang voor start van de behandeling met PDL. B. Gedeeltelijke remissie van de CDLE-letsels op de neusrug en linkerwang na 2 behandelingen met PDL. Postinflammatoire hyperpigmentatie na PDL van het CDLE-letsel pre-auriculair links (ster).

PDL is de meest gebruikte vaatlaser in de literatuur, maar ook het gebruik van de Neodymium:YAG en intense pulsed light (IPL) laat goede resultaten zien. [12]

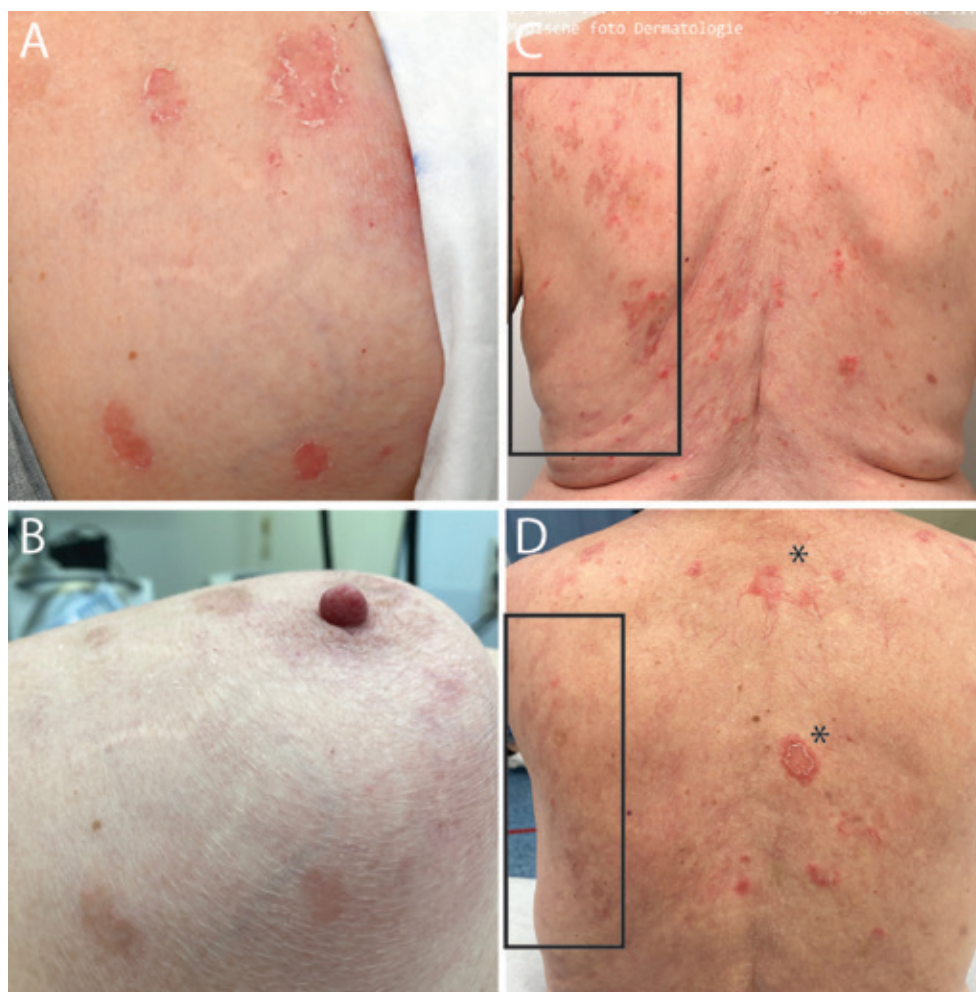
Behandeling met PDL vermindert subjectieve klachten zoals pijn en jeuk, en kan in sommige gevallen leiden tot volledige remissie. Vaatlaser is effectief bij SCLE, CDLE en lupus tumidus, alsook bij de behandeling van persisterend erytheem in het kader van SLE. [12] In sommige gevallen kan één vaatlaser behandeling volstaan om remissie te induceren. Dit is eerder ook bij lupus tumidus zowel klinisch als histologisch bevestigd. [7] Het interval tussen PDL-behandelingen wisselt in de literatuur. In het MUMC+ hanteren we een interval van gemiddeld 6 tot 8 weken.

CASUÏSTIEK

Een 31-jarige patiënte presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met sinds 10 jaar bestaande CDLE-letsels in het gelaat. Bij klinisch onderzoek zagen wij nummulaire, erythemateuze tot livide plaques met centrale atrofie links op de neusrug en de linkerwang (figuur 1A). Anti-nucleaire antistoffen en anti-dsDNA waren negatief. Diverse behandelingen zoals corticosteroidzalven type clobetasolpropionaat, systemisch prednison, azathioprine, tacrolimus en hydroxychloroquine gaven onvoldoende verbetering en werden gestaakt. Gezien het therapieresistente karakter van de laesies werd lasertherapie met de PDL (595 nm) ingesteld. Patiënte gebruikte al enige maanden geen systemische of lokale therapie meer. Onze instellingen waren 7 mm spot grootte, 0,45 ms pulsduur en 8 J. Na de behandeling ontstond vrijwel meteen

purpura dat binnen 1 a 2 weken verdween. Patiënte kreeg het advies de dag van behandeling en de daaropvolgende dag goed te koelen met ijs, en zilver sulfadiazine crème te gebruiken. Na de eerste laserbehandeling ondervond patiënte al een subjectieve verbetering van de jeuk en branderigheid die met de huidletsels gepaard ging, doch bleef het erytheem nog merkbaar aanwezig. Na een periode van 4 weken herhaalden we de laserbehandeling met dezelfde instellingen met zeer gunstig effect. Na 4 weken waren twee van de drie lupus letsels in remissie en het letsel op de neus eveneens een stuk rustiger (figuur 1B). Het letsel pre-auriculair liet enige postinflammatoire hyperpigmentatie zien (figuur 1B, ster). De verwachting is dat dit in de komende maanden verdwijnt. Patiënte was erg gelukkig om na al die jaren zonder gebruik van systemische of lokale medicatie toch een staat van gedeeltelijke remissie te hebben bereikt. Binnen 2 maanden zien we patiënte terug en zullen we zo nodig de laserbehandeling herhalen. De verzonken restletsels zullen we dan door middel van een gefractioneerde CO₂ laserbehandeling trachten te nivelleren.

PDL kan ook bij SCLE-letsels succesvol zijn. Zo presenteerde een 77-jarige patiënte zich op de polikliniek dermatologie met sinds 20 jaar bestaande Morbus Sjögren en cutane letsels klinisch passend bij SCLE. Bij klinisch onderzoek zagen wij op de bovenste ledematen, het coeur, de rug en proximaal op de dijbenen multiple, matig scherp omschreven, nummulaire erythematosquameuze plaques met een annulaire fijne randschilfering. Histopathologie toonde een slanke epidermis, focaal enigszins atrofisch, basale vacuolisatie, een subepidermaal perivascuair lymfocytair infiltraat en dermaal mucine passend bij cutane lupus. Eerdere behandelingen met diverse lokale corticosteroid preparaten en calcineurine remmers, en systemische medicatie met onder meer dapson, prednison en hydroxychloroquine brachten weinig soelaas. Ook het anti-CD20 gerichte rituximab kon geen beterschap brengen. Hydroxychloroquine 2dd 200 mg en 5 mg prednison 1dd werden gecontinueerd. Op dit moment stelden we een proefbehandeling in met pulsed dye laser (595 nm) op enkele hardnekkige laesies op de heup en de rechter mamma (figuur 2A). Hier werd met een 7 mm spot grootte, 1,5 ms pulsduur en 7,5 tot 8J gewerkt, waarop vrijwel onmiddellijk een purpurische reactie ontstond. Patiënte kreeg het advies de dag van behandeling en de daaropvolgende dag goed te koelen met ijs en naar believen zilver sulfadiazinecrème te gebruiken. Bij follow-up 4 weken later waren de gelaserde letsels in remissie, en was enige postinflammatoire hyperpigmentatie zichtbaar (figuur 2B). Patiënte was zelf zeer tevreden met het resultaat en daarop volgde behandeling van de overige SCLE-letsels (figuur 2C, rechthoek) met dezelfde instellingen. Ook hier was na één laserbehandeling sprake van remissie in het gelaserde gebied (figuur 2D, rechthoek). Doch, zoals te verwachten bij de circulerende anti-SSA, anti-SSB en anti-Ro52 autoantistoffen, was er na 6 weken ook sprake van enkele nieuwe huidletsels elders, buiten het gelaserde gebied (figuur 2D, ster). Gezien het gunstige effect van PDL op de lupus letsels wenste patiënte de vaatlaserbehandeling voort te zetten.



Figuur 2. A. SCLE-letsels op de rechter mamma voor PDL-behandeling. B. Postinflammatoire hyperpigmentatie en volledige remissie na een eenmalige behandeling van de SCLE-letsels op de rechter mamma. C. Multiple nummulaire SCLE-letsels op de rug voor PDL-behandeling (rechthoek). D. Follow-up 6 weken later toont remissie van de SCLE-letsels op de rug na een eenmalige behandeling met PDL (rechthoek), tevens nieuwe SCLE-letsels buiten het gelaserde gebied (ster). Bij verdere follow-up 2 maanden later waren de postinflammatoire hyperpigmentatie op mamma en rug verdwenen.

LASER BIJ DERMATOMYOSITIS

Cutane manifestaties van dermatomyositis zijn niet alleen cosmetisch storend maar geven vaak ook klachten van branderigheid en jeuk. Jammer genoeg reageren de heliotrope poikilodermie, het shawl sign en de Gottronse papels slechts matig op conventionele therapie. Voor de heliotrope poikilodermie en Gottronse papels is vaatlasetherapie met de pulsed dye laser nuttig gebleken in twee gepubliceerde casusbeschrijvingen. [5,6] In het MUMC+ zagen we ook een gunstig effect van PDL op de livide poikiloderme huidafwijkingen in de nek waar patiënten branderigheid van ondervinden. Eén enkele vaatlaser behandeling kon de branderigheid en jeuk fors doen afnemen en induceerde remissie na twee behandelingen.

CONCLUSIE

Vaatlaser is een effectieve behandeling voor zowel actieve lupus en dermatomyositisletsels als voor restletsels. Behandeling met PDL kan een uitkomst bieden bij therapieresistente cutane manifestaties van deze auto-immuunziekten. Dit levert niet alleen een cosmetische meerwaarde op maar, nog veel belangrijker, geeft een duidelijke verbetering van de jeuk en branderigheid die gepaard gaan met deze huidafwijkingen. Dit laatste is meer dan waarschijnlijk een gevolg van een verminderd ontstekingsinfiltraat en geassocieerde cytokines en groeifactoren. Behandeling met PDL leidt tot par-

tiële of complete remissie van de huidletsels. Het effect van de laserbehandeling stelt dermatologen in staat de ziekte te controleren, additionele immuunsuppressie te vermijden en zelfs bestaande immuunsuppressie af te bouwen. Vaatlaser is een belangrijke, nog verder te exploreren behandeloptie voor deze auto-immuunziekten.

TREFWOORDEN

lupus – dermatomyositis - pulsed dye laser - behandeling

KEYWORDS

lupus – dermatomyositis - pulsed dye laser - therapy

LITERATUUR

1. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. *S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017;31(3):389-404.*
2. Pindado-Ortega C, Alegre-Sánchez A, Pérez-García B, Boixeda P. Reply

to: S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(2):e70-e1.

3. Winkelmann R, Kim GK, Del Rosso JQ. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: review and assessment of treatment benefits based on Oxford centre for evidence-based medicine criteria. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2013;6(1):27.
4. Wolfe JT, Weinberg JM, Elenitsas R, Uberti-Benz M. Cutaneous lupus erythematosus following laser-induced thermal injury. *Archives of dermatology*. 1997;133(3):392-3.
5. Calvo Pulido M, Boixeda De Miquel P, Martín Saez E, Fernandez Guarino M, García-Millán C. Treatment of Gottron papules of dermatomyositis with pulsed dye laser. *EJD European journal of dermatology*. 2006;16(6):702-3.
6. Yanagi T, Sawamura D, Shibaki A, Shimizu H. Treatment for poikilodermatous erythema of dermatomyositis with the pulsed dye laser. *Br J Dermatol*. 2005;153(4):862-4.
7. Díez MTT, Boixeda P, Moreno C, González JA, Zamorano M-L, Olasolo PJ. Histopathology and immunohistochemistry of cutaneous lupus erythematosus after pulsed dye laser treatment. *Dermatologic surgery*. 2011;37(7):971-81.
8. Truchuelo M, Boixeda P, Alcántara J, Moreno C, de Las Heras E, Olasolo P. Pulsed dye laser as an excellent choice of treatment for lupus tumidus: a prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(10):1272-9.
9. Rerknimitr P, Tekacharin N, Panchaprateep R, Wititsuwannakul J, Tangtanatakul P, Hirankarn N, et al. Pulsed-dye laser as an adjuvant treatment for discoid lupus erythematosus: a randomized, controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(1):81-6.
10. Erceg A, Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM. Efficacy and safety of pulsed dye laser treatment for cutaneous discoid lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(4):626-32.
11. Brás S, Gonzalez B, Segurado-Miravalles G, Boixeda P. Treatment of lupus erythematosus of the eyelids with pulsed dye laser. *Lasers in medical science*. 2018;33(1):215-9.
12. Creadore A, Watchmaker J, Maymone MB, Pappas L, Lam C, Vashi NA. Cosmetic treatment in patients with autoimmune connective tissue diseases. Part I. Best practices for patients with morphea/systemic sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020.

CORRESPONDENTIEADRES

Valerie Verstraeten

E-mail: valerie.verstraeten@mumc.nl



Patiënten met gedissemineerde superficiële actinische porokeratosi: een sprankeltje hoop?

A. Aben¹, H. De Leye¹, K. Vossaert², E. Coussens², S. Desmet³, S. Lanssens²

De huidige lokale behandelopties van gedissemineerde superficiële actinische porokeratosi (DSAP), het meest frequente subtype onder de porokeratosen, omvatten cryotherapie, 5-fluorouracil, imiquimod, retinoiden, fotodynamische therapie, CO₂-laser, vitamine-D-analogen en corticoiden. De resultaten zijn wisselend. Retinoiden worden ook systemisch toegepast. Nochtans wordt DSAP dikwijls als esthetisch storend ervaren door de patiënt en is de vraag naar een goede behandeling groot. [1,2] Welnu, er is hoop voor deze patiënten. In een case series illustreren wij dat simvastatine, een gekende cholesterolremmer, aan het begin van een nieuwe carrière staat binnen de dermatologie.

DSAP EN DE MEVALONAAT PATHWAY

Recent werd ontdekt dat porokeratosen, waaronder DSAP, geassocieerd zijn met mutaties in genen betrokken in de mevalonaat pathway. Deze pathway is belangrijk in onder andere celdgroei en celdifferentiatie. [1,3] Mutaties resulteren in een verminderde hoeveelheid eindproducten van de mevalonaat pathway, waaronder cholesterol. [1-5] Cholesterol speelt een belangrijke rol in de extracellulaire lipidenmatrix van het stratum corneum en dus in de barrierefunctie van de huid. Bij cholesteroltekort zouden keratinocyten gevoeliger worden voor apoptose. Histologisch zijn in DSAP premature apoptose en een verstoorde differentiatie van keratinocyten vastgesteld. Dit ondersteunt de hypothese van een cholesteroltekort in een door porokeratose aangetaste huid. [1-3]

Anderzijds resulteren deze genmutaties ook in een accumulatie van toxische intermediaire metabolieten. Die zetten aan tot een immuunrespons en toegenomen cytokineproductie en creëren dus een auto-inflammatoire micro-omgeving. [1-5]

Deze inzichten hebben geleid tot het vooropstellen van een pathogenese-gerichte behandeling van porokeratosen. Er zijn case reports verschenen waarin een lovastatine 2%/cholesterol 2% crème met succes toegepast wordt bij verschillende types van porokeratosen. [1,4] Het doel was simultaan de accumulatie van toxische metabolieten te voorkomen met een statine, én het tekort aan eindproducten van de mevalonaat pathway aan te vullen met cholesterol. [1-4] Topisch cholesterol 2% alleen bleek geen effect te hebben na vier weken behandeling, wat suggereert dat porokeratosen niet enkel het gevolg zijn van cholesteroldepletie. [1] Lovastatine 2% crème in monotherapie blijkt wel effect te

hebben, vermoedelijk door gebruik te maken van de anti-inflammatoire gevolgen van mevalonaat pathway inhibitie. [5] Lovastatine is in België moeilijk verkrijgbaar. Simvastatine



Afbeelding 1: De 46-jarige patiënte met DSAP op onderarmen en handruggen. Er werd een klinisch opvallende verbetering gezien van de DSAP na 2 en 3 maanden behandeling met simvastatine 2% crème (rechterkant). De DSAP ter hoogte van de linkerkant, behandeld met ureum 1% crème, toonde weinig verandering.

¹ Dermatoloog in opleiding, Dermatologie Maldegem

² Dermatoloog, Dermatologie Maldegem

³ Dermatoloog, AZ Alma Eeklo



Afbeelding 2: Side-to-side vergelijking bij dezelfde 46-jarige patiënte na 3 maanden behandeling. De rechterkant werd behandeld met simvastatine 2% crème, de linkerkant met ureum 1% crème.

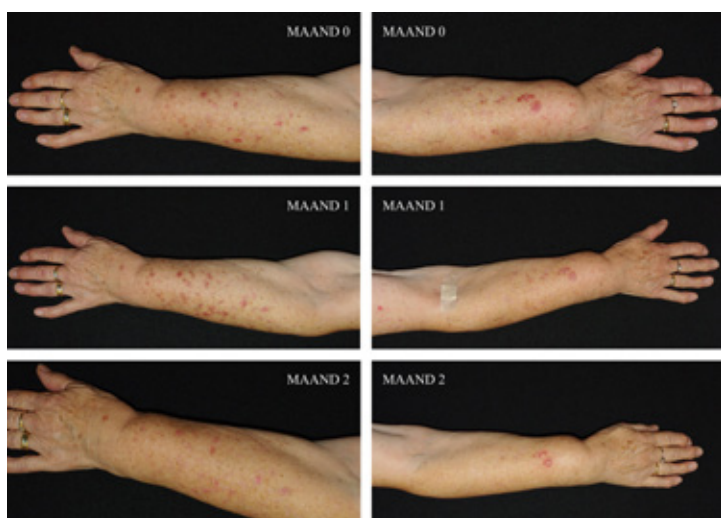
werd reeds als evenwaardig alternatief vooropgesteld in een case report [2], maar placebogecontroleerde studies hierover ontbreken vooralsnog.

STELLING

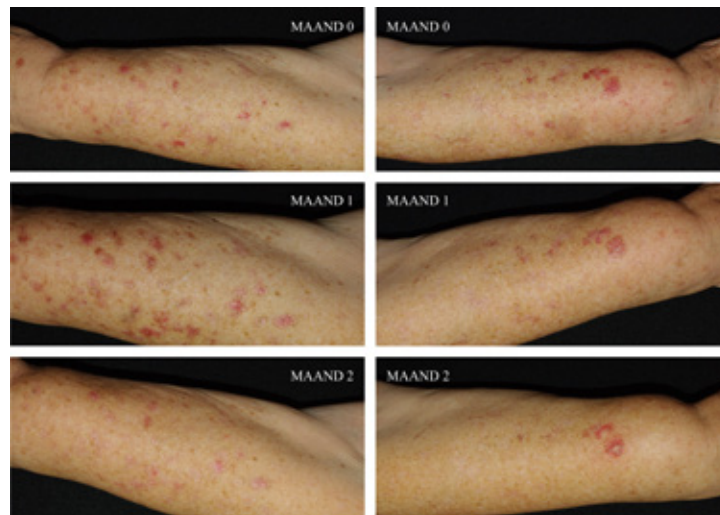
Onze stelling is dat topisch simvastatine 2% in monotherapie effectief is in de behandeling van DSAP, door accumulatie van mevalonaat pathway metabolieten te voorkomen zonder dat de deficiëntie van het eindproduct moet aangevuld worden.

METHODE

Vier patiënten (twee mannen, twee vrouwen, gemiddelde leeftijd van 54 jaar) met de klinische diagnose van DSAP ter hoogte van armen en handen werden behandeld. De rechterarm en -handrug werden behandeld met simvastatine 2% in beeler basis, de linkerarm en -handrug met ureum 1% in beeler basis. Patiënten werden geïnstrueerd om tweemaal per



Afbeelding 3: 71-jarige patiënte met DSAP op beide onderarmen. We zien reeds een beginnende verbetering van de DSAP op de rechterarm na 1 maand behandeling met simvastatine 2% crème. Deze verbetering wordt nog duidelijker na 2 maanden behandeling. De DSAP op de linkerarm vertoont weinig verandering onder behandeling met ureum 1% crème.



Afbeelding 4: Vergelijking in detail bij dezelfde 71-jarige patiënte. De rechterkant werd behandeld met simvastatine 2% crème, de linkerkant met ureum 1% crème. Het persisterende letsel ter hoogte van de rechterarm betreft een actinische keratose. Deze werd in de winterperiode behandeld met cryotherapie.

dag te smeren en per applicatie 1 gram crème te gebruiken voor één arm en handrug. Er werd behandeld tot een totaal van drie maanden met tussentijdse maandelijkse klinische controles en fotografische documentatie, om zo de evolutie van de letsels te beoordelen.

Het potentiële effect van een topische simvastatinebereiding op serumlipiden werd nagegaan aan de hand van een nuchtere bloedafname bij aanvang en na drie maanden behandeling.

RESULTATEN

Na twee maanden behandeling werd een klinisch opvallende verbetering gezien van de DSAP ter hoogte van de rechterarm en -hand, behandeld met simvastatine 2% crème. Deze gunstige evolutie werd nog duidelijker na drie maanden behandeling, met een quasi complete clearance van de DSAP. De DSAP ter hoogte van de kant behandeld met ureum 1% crème, toonde weinig verandering (zie afbeelding 1 tot en met 4). Er waren geen bijwerkingen. Na drie maanden behandeling werd geen significant verschil waargenomen in serumlipiden, in vergelijking met de startwaarden.

LIMITATIES

Case series design met beperkt aantal patiënten, en niet dubbelblind. Er werd geen genotypering verricht voorafgaand aan de behandeling.

CONCLUSIE

Topisch simvastatine 2% in monotherapie kan men als een effectieve én veilige behandeling van DSAP inzetten. Topische statines werken wellicht als een inhibitor van de lokale overactivatie van het immuunsysteem door mevalonaataccumulatie te voorkomen. De bevindingen suggereren dus dat een geactiveerde immuunrespons door accumulatie van mevalonaat pathway toxische metabolieten het primaire ontstaansmechanisme van porokeratosen vormt, en niet de cholesteroldeficiëntie. [5] Deze bevindingen zullen verder

onderzocht worden in een dubbelblinde gerandomiseerde studie met een grotere patiëntenpopulatie.

TREFWOORDEN

gedissemineerde superficiële actinische porokeratosis - mevalonaat pathway – simvastatine therapie

KEYWORDS

disseminated superficial actinic porokeratosis - mevalonate pathway – simvastatin therapy

2. Jerjen R, Koh W-L, Sinclair R. Effective treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis using a novel topical cholesterol/simvastatin combination cream. *Australas J Dermatol.* 2020;62(1):93-94.
3. Zhu T, Tian D, Zhang L, et al. Novel mutations in mevalonate kinase cause disseminated superficial actinic porokeratosis. *Br J Dermatol.* 2019;181:241.
4. Maronese C, Genovese G, Genovese C, Marzano A. Refractory disseminated superficial actinic porokeratosis effectively treated with cholesterol/lovastatin cream: A case report. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14583.
5. Ugwu N, Choate K, Atzmony L. Two percent lovastatin ointment as a pathogenesis-directed monotherapy for porokeratosis. *JAAD Case Rep.* 2020;6:1110-2.

LITERATUUR

1. Atzmony L, Lim YH, Hamilton C, et al. Topical cholesterol/lovastatin for the treatment of porokeratosis: A pathogenesis-directed therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):123-31.

CORRESPONDENTIEADRES

Aurélien Aben

E-mail: aurelieaben@gmail.com



Blauwe vlekjes, niet altijd even (on)schuldig!

A. Belpaire, E. van Autryve, L. Temmerman

Een pasgeboren meisje werd geboren met opvallende, blauwkleurige omschreven laesies van wisselende grootte verspreid over het lichaam. Zij vertoonde geen andere huidafwijkingen of systemische symptomen. Het klinisch onderzoek bij de geboorte was verder volledig geruststellend en de zwangerschap was ongecompliceerd verlopen. In de familiale voorgeschiedenis werden geen bijzonderheden weerhouden. Het neonatje werd opgenomen voor verdere diagnostische uitwerking.

Klinisch vonden we in een asymmetrische distributie meerdere niet-wegdrukbaar blauw-rode maculae tot bolvormige papels in het gelaat, de nek, de flanken en in mindere mate ter hoogte van de extremiteiten. De diameter van de letsels varieerde tussen één en enkele millimeters. Dermatoscopisch onderzoek toonde matig scherp begrensde, erythematuze homogene structuren. De huidafwijkingen deden een *blueberry muffin*-syndroom vermoeden. Overig lichamelijk onderzoek vertoonde verder geen bijzonderheden. Op advies van de dermatologen werd een huidbiopsie genomen. Dit toonde een nodulair immatuur myeloïd infiltraat met immuunfenotype CD45+, CD68+, MPO+ alsook een klein percentage CD34+, c-KIT, TdT, CD56 en granzymeB kleurden negatief. Het mor-

fologisch beeld bleek suggestief voor een cutane lokalisatie van een acute myeloïde leukemie of myeloïd sarcoom. Verder uitgebreid bloedonderzoek met screening naar congenitale en perinatale infecties bleek geruststellend. Omdat de vader één maand voorheen bij terugkeer van een reis naar Brazilië griepige symptomen had vertoond, werd een bijkomend staal afgenomen voor screening naar tropische verwekkers (dengue, chikungunya, West Nile). Aanvullende beeldvorming (RX + echografie) vertoonde tenslotte geen afwijkingen. In kader van verdere diagnostische uitwerking werd de pasgeborene vervolgens overgeplaatst naar het gespecialiseerd hemato-oncologisch centrum van het universitair ziekenhuis Gent. Aldaar toonde morfologische en immunoflow-analyse op perifeer

Dermatoloog, AZ Maria Middelaers, Gent



Klinische presentatie van het 'blueberry muffin'-syndroom: niet-weg-drukbare blauw-rode maculae tot bolvormige papels in het gelaat, de nek, de flanken en in mindere mate ter hoogte van de extremititeiten.

bloed afwezigheid van blasten. Ook moleculaire analyses en aanvullend cytogenetisch onderzoek konden geen afwijkingen aantonen. Er werd geen beenmergaspiraats afgenomen.

Een aantal weken na de geboorte werd een spontane remissie van de huidletsels gezien, met afname in grootte, dikte en kleur van de huidletsels. Gezien uitgebreide bloedonderzoeken geen afwijkende bevindingen vertoonden, werd een afwachthouding aangenomen, onder strikte maandelijkse klinische en biochemische opvolging. Eén jaar na het stellen van de diagnose bleef de ziekte in remissie.

DISCUSSIE

Neonatale (of congenitale) leukemie is een uiterst zeldzame hematologische aandoening met een geschatte incidentie van ongeveer 1-5/1.000.000 pasgeborenen (<1% van alle leukemien op kinderleeftijd). De diagnose wordt binnen de termijn van 28 dagen na de geboorte gesteld. Ondanks de relatieve zeldzaamheid is congenitale leukemie de tweede meest voorkomende maligniteit bij pasgeborenen en de belangrijkste doodsoorzaak door kanker in de eerste levensmaand. In tegenstelling tot leukemie bij oudere kinderen, is aangeboren leukemie vaker van myeloïde dan van lymfoïde oorsprong; waarbij acute myeloïde leukemie (AML) voorkomt in 56-64% van de gevallen. De totale overleving na twee jaar bedraagt ongeveer 25%, wat in vergelijking met de overlevingscijfers bij oudere kinderen een bedroevende vaststelling is. [1]

De meest voorkomende ziekte tekens zijn hepatosplenomegalie, petechiën, lymfadenopathie en het karakteristieke *blueberry*

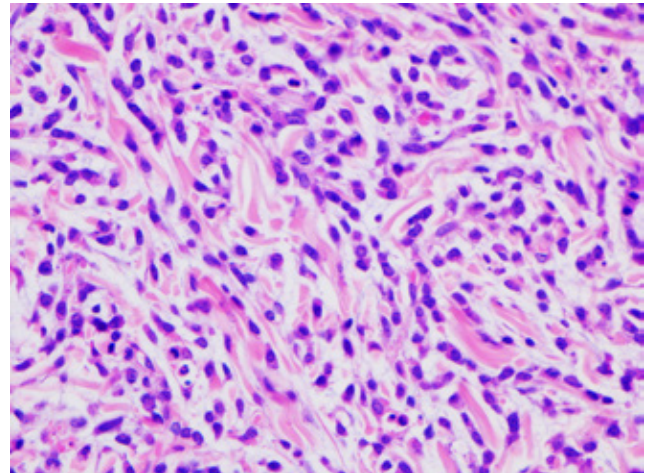
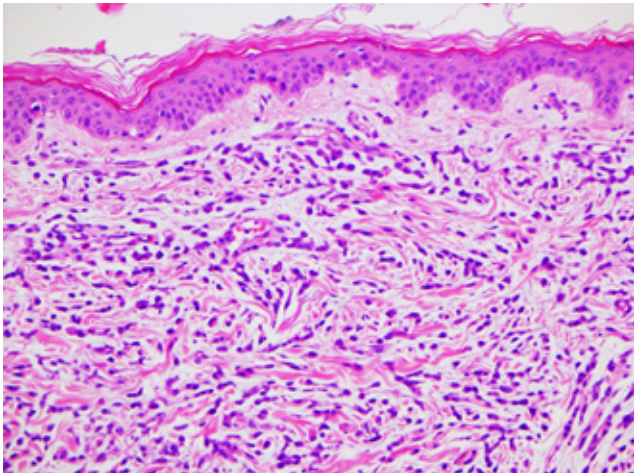
muffin-syndroom (BMS) dat voorkomt in 30-63,5% van beschreven gevallen in de literatuur. BMS presenteert zich klinisch als niet-wegdrukbare blauwachtige tot paarskleurige maculae, papels of noduli in een gegeneraliseerde distributie. De voorkeurslocaties omvatten de romp, het hoofd en de nek. [2]

De blauw-paarse laesies waren in deze casus te wijten aan de proliferatie van blasten in de huid wat wordt aangeduid met de term 'leukemia cutis'. Het verschijnen van dergelijke letsels heeft geen enkele prognostische betekenis en kan een stijging van blasten in bloed en beenmerg voorafgaan. Echter, er bestaat ook een zuivere cutane vorm van congenitale leukemie (zonder blastose in perifeer bloed of beenmerg). Deze variant is extreem zeldzaam, waarbij slechts een aantal casussen in de literatuur beschreven zijn. [4] Of onze patiënte al dan niet getroffen werd door deze uitzonderlijke variant, kon niet bevestigd worden vermits geen beenmergaspiraats werd uitgevoerd en een toename van blasten in het beenmerg hierdoor niet viel uit te sluiten.

Naast congenitale leukemie zijn ook andere neoplasieën met een beeld van BMS beschreven, waaronder neuroblastoma, rhabdomyosarcoma en Langerhanscel histiocytose. BMS kan ook het gevolg zijn van de dermale erythropoëse die optreedt bij congenitale virale infecties zoals toxoplasmose, hepatitis B, coxsackie virus, syphilis, varicella-zoster virus, parvovirus/erythrovirus B19, rubella, cytomegalovirus en herpes simplex virus (samengevat onder het acroniem TORCHes). Verder zijn er ook casus beschreven waarbij een ernstige hemolytische anemie, hereditaire sferocytose of een twin-twin transfusie syndroom aanleiding gaven tot een BMS. Tenslotte kan BMS het gevolg zijn van een transiënte abnormale myelopoëse bij patiëntjes met het syndroom van Down (trisomie 21). [4]

Omwille van het risico op potentieel levensbedreigende oorzaken, is een huidbiopsie van cruciaal belang in de diagnostische uitwerking van het *blueberry muffin*-syndroom. Afhankelijk van de bevindingen dienen aanvullende onderzoeken aangevraagd te worden, waaronder een bloedonderzoek, serologische screening naar congenitale infecties, culturen of een Coombs' test. Wanneer een neoplastisch infiltraat wordt aangetroffen, zullen bijkomende histologische en immunohistochemische kleuringen uitgevoerd worden. Aanvullend moleculair en cytogenetisch onderzoek op perifeer bloed, alsook een beenmergaspiraats of beeldvorming. [2]

Bij onze patiënte zijn de huidletsels over het verloop van enkele weken zonder verdere interventies spontaan verdwenen. Spontane remissie bij congenitale leukemie is een relatief zeldzaam fenomeen, maar is beschreven bij aleukemische congenitale leukemie en specifieke cytogenetische subtypes van AML (zoals t(8;16)). [3,5] Het mechanisme van spontane remissie is tot op heden onvoldoende onderzocht, alhoewel er in de literatuur verschillende verklaringen naar voren worden geschoven. [5] Er werd in deze casus gekozen voor een *watchful waiting* beleid, met uitstel van chemotherapie. Rekening houdende met de hoge mortaliteit, ernstige sekwellen en het risico op herval na chemotherapeutische behandeling, kan deze



Histomorfologie (hematoxyline-eosine, links 200x, rechts 400x) ter hoogte van het reticulair derm wordt een nodulair infiltraat opgebouwd uit weinig cohesieve cellen die ingebed liggen in myxoid stroma gezien. Ze liggen deels geschikt in rijtjes. Cytologisch detail toont een hoge kern/cytoplasma verhouding. (Dr. Marc Haspeslagh – Dermopat).

beslissing verdedigd worden. Tot op heden zijn er echter geen onderscheidende kenmerken om het optreden van spontane remissie op het moment van de diagnose te voorspellen. De behandeling van congenitale leukemie roept daarom uitdagende diagnostische, therapeutische en ethische vragen op. [6]

CONCLUSIE

Het verschijnen van een BMS bij een pasgeborene kan een eerste teken zijn van een potentieel levensbedreigende aandoening met mogelijk ernstige gevolgen, zoals een onderliggende congenitale leukemie. De dermatoloog heeft een sleutelrol in het tijdig herkennen van dit fenomeen en zal in eerste instantie zo snel mogelijk een diagnostische huidbiopsie uitvoeren. Wanneer leukemia cutis vastgesteld wordt, is verwijzing naar een tertiair hemato-oncologisch centrum voor verdere uitwerking aangewezen.

TREFWOORDEN

blueberry muffin-syndroom – congenitale leukemie – leukemia cutis

KEYWORDS

Blueberry muffin syndrome – congenital leukemia – leukemia cutis

LITERATUUR

1. Green K, Tandon S, Ahmed M, Toscano W, O'Connor D, Ancliff P, et al. Congenital acute myeloid leukemia: challenges and lessons. A 15-year experience from the UK. <https://doi.org/10.101080/1042819420201845335>. 2020;62(3):688–95.
2. Hsiao YW, Tseng FW, Shih YL, Kuo TT, Jaing TH, Hui RCY. Blueberry muffin baby with acute myeloid leukemia and spontaneous remission. *Dermatologica Sin.* 2011 Jun 1;29(2):47–9.
3. Eberst E, Michel B, Stoebner P, Dandurand M, Meunier L. Lésions cutanées à type de leucémie congénitale « aleucémique » de rémission spontanée. *Ann Dermatol Venerol.* 2011 Aug 1;138(8–9):586–90.
4. Mehta V, Balachandran C, Lonikar V. Blueberry muffin baby: a pictorial differential diagnosis. *Dermatol Online J.* 2008 Feb;14(2):8.
5. Roberts I, Fordham NJ, Rao A, Bain BJ. Neonatal leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2018;182:170–184.
6. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau P-H, Tsatsaris V, Baruchel A, Zerah M, Seigneur E, Peuchmaur M, et al. Neonatal cancer. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):e609–20.

CORRESPONDENTIEADRES

Arno Belpaire

E-mail: arno.belpaire@ugent.be



Nodulaire secundaire syfilis

L. De Laet¹, F.S. van Leersum², M.V. Heitink³

Een 36-jarige vrouw presenteerde zich op de poli dermatologie met opvallende erythemateuze noduli in het gelaat en op de bovenste lichaamshelft sinds 3 weken, gepaard gaande met koortspieken. Histologisch onderzoek en serologische testen bevestigden de diagnose van secundaire syfilis. Literatuuronderzoek leert ons dat nodulaire secundaire syfilis een atypische cutane presentatie is, waarbij frequent handpalmen en voetzolen gespaard blijven en histologisch granulomateuze inflammatie wordt gezien. Dermatologen dienen steeds bedacht te zijn op atypische cutane presentaties van 'the great imitator'.

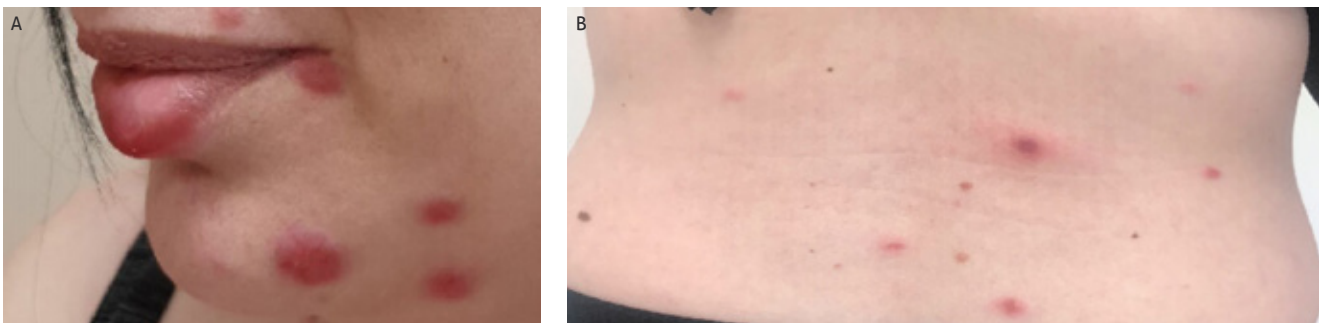
CASUS

Een 36-jarige vrouw presenteerde zich op de poli dermatologie wegens een opvallende dermatose sinds 3 weken, gepaard gaande met koortspieken tot 38,5° C. Bij klinisch onderzoek zagen we in het gelaat, op de romp en bovenste ledematen erythemateuze subcutane noduli van maximaal 2 cm groot met 'apple jelly' aspect (gelige verkleuring bij aandrukken met glaasje). Zie figuur 1. Sommige laesies bevatten duidelijke teleangiëctasieën. Er waren geen laesies palmoplantair noch mucosaal. In de differentieel diagnose includeerden we lymfoom, sarcoïdose, granuloma annulare of een andere vorm van (infectieuze) granulomateuze inflammatie. We namen een biopt van een erythemateuze nodulus op de linkerschouder. Histologisch onderzoek toonde een fors infiltraat van lymfocyten en plasmacellen in de dermis. CD138 kleuring toonde talrijke plasmacellen die polyklonaal kappa en lambda positief waren, waardoor een infectieuze origine werd vermoed. Borrelia IgG antistoffen waren negatief. Syfilisserologie toonde een Rapid Plasma Reagin-titer (RPR) van 1:64 en T. pallidum particle agglutination-titer (TPPA) van 1:163.840. Deze serologie werd bevestigd door een positieve fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-Abs). Overige SOA-screening was negatief voor HIV, chlamydia, gonorrroe, trichomonas vaginalis en hepatitis B en C. Bij navraag bij de huisarts bleek bij patiënte nooit eerder SOA-screening te zijn

verricht. Anamnestic had patiënte een laatste seksueel contact gehad ongeveer 15 maanden geleden. Uitgebreide anamnese weerhield geen cardiale noch neurologische klachten. Door ons verricht klinisch neurologisch onderzoek was niet afwijkend. Op basis van kliniek en serologie besloten we tot een actieve secundaire syfilis infectie. Wegens een penicilline-allergie kreeg patiënte behandeling met doxycycline 200 mg daags gedurende 14 dagen, met goede opklaring van het huidbeeld met overblijven van gehyperpigmenteerde, atrofie littekens.

KLINIEK

Syfilis wordt opgedeeld in vroege en late syfilis, met volgens de Europese richtlijnen de grens op 1 jaar na besmetting en volgens de World Health Organization (WHO) op 2 jaar na besmetting, wat grotendeels overeenkomt met de periode waarin personen seksueel besmettelijk zijn. [1] Vroege syfilis omvat het primair en secundair stadium en de vroege latente fase. Late syfilis omvat de late latente fase en het tertiair stadium. Het primair stadium heeft een incubatietijd van 10-90 dagen en wordt gekenmerkt door het ulcus durum. [2] Dit is een pijnloos, geïndureerd ulcus dat voorkomt op de plaats van het infectieus contact zoals de anogenitale regio of de orale caviteit. Een ulcus durum is vaak atypisch in presentatie, waardoor het onderscheid met herpetische ulcera



Figuur 1. Klinisch onderzoek toont geïnfilteerde erythemateuze papulonodules in het gelaat (A) en op de bovenste lichaamshelft (B).

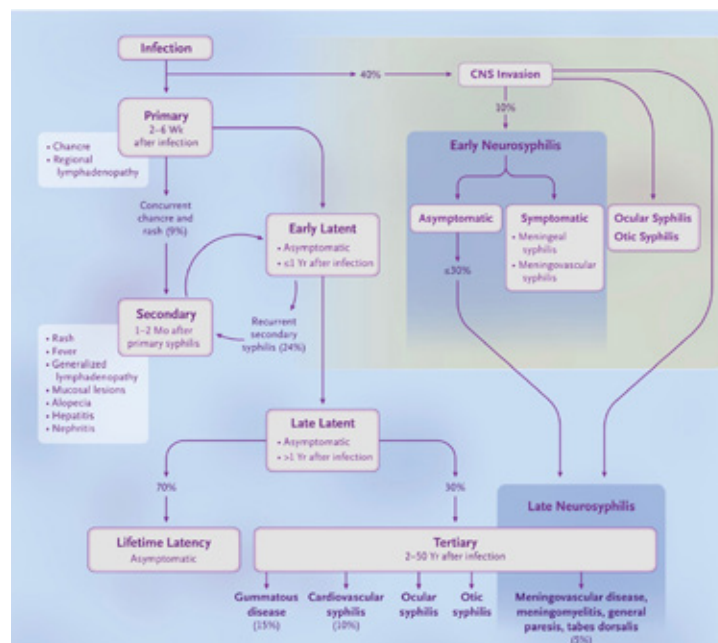
¹ Aios, afdeling Dermatologie, Zuyderland Medisch Centrum Heerlen en Universitair Ziekenhuis Leuven

^{2,3} Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen

klinisch niet te maken is. [1] Elk anogenitaal ulcus moet als een mogelijke syfilis beschouwd worden tot het tegendeel bewezen is. Gezien serologie in het begin vaak inconclusief is, wordt dit bij een hoge verdenking op syfilis best herhaald na 1, 2 en 6 weken. Eén derde van de onbehandelde populatie evolueert naar een secundair stadium met (multi) systeemaantasting door een onderliggende bacteriëmie. [2] Secundaire syfilis ontstaat meestal in het eerste jaar na infectie, maar kan een incubatietijd tot 24 maanden hebben. Het secundair stadium omvat een heel scala aan klinische beelden zoals een maculopapuleus exantheem met palmoplantaire betrokkenheid (roseolen), condylomata lata, alopecie, koorts, lymfadenopathieën, periostitis en zelden hepatitis of nefritis. Dermatologen moeten steeds bedacht zijn op atypische cutane presentaties. Onze casus betrof een atypisch beeld van geïndureerde erythematuze noduli verspreid op de bovenste lichaamshelft. Nodulaire secundaire syfilis is een zeldzame maar gekende klinische entiteit met typisch palmoplantaire sparing en histologisch aanwezigheid van granulomateuze inflammatie en een variabel aantal lymfocyten en plasmacellen, hoewel een granulomateuze ontsteking eerder gekend is voor een tertiair stadium. [3] Het histopathologisch beeld kan net als de kliniek zeer sterk variëren, waardoor de diagnostiek voor dermatopathologen eveneens uitdagend is. Klassiek wordt een dermaal infiltraat van talrijke plasmacellen beschreven in combinatie met endotheelcelproliferatie en -zwelling, al is geen enkel van deze bevindingen pathognomonisch voor de diagnose. Recent werd een gelijkaardig nodulair cutaan beeld beschreven bij een jonge, immuuncompetente vrouw met secundaire syfilis gecombineerd met neurosyfilis en auriculaire syfilis. [4] Het is belangrijk om te weten dat neurosyfilis, oculaire syfilis en auriculaire syfilis in elk stadium kunnen voorkomen (figuur 2). Tien procent van de onbehandelde populatie kan na enkele jaren evolueren naar een tertiair stadium gekenmerkt door neurologische en/of cardiovasculaire aantasting en gummata. Gummata is een klinische term voor noduli, plaques en ulcera die zowel cutaan, mucosaal als visceraal kunnen voorkomen en het resultaat zijn van een proliferatieve granulomateuze reactie.

EPIDEMIOLOGIE

Syfilis wordt veroorzaakt door de bacterie *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*. De bacterie wordt overgedragen door direct, meestal seksueel, contact met geïnfecteerde mucosa. In Europa wordt sinds 2000 een stijgende incidentie waargenomen van syfilis en dit voornamelijk in West- en Centraal-Europese landen bij mannen die seks hebben met mannen (MSM). [5] In Nederland toonde het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in een rapport van 2015 dat het aantal nieuwe syfilis diagnoses de voorbije jaren duidelijk is gestegen zowel onder hiv-negatieve als hiv-positieve MSM. [6] Het rapport toonde in 2015 een stijging van 27% in het aantal nieuwe syfilis diagnoses (942 in totaal), waarvan 95,7% bij MSM, 2,1% bij heteroseksuele mannen en 2,2% bij vrouwen werd gediagnosticeerd. Een Sciensano rapport van 2013 toonde in België gelijkaardige cijfers met een gemiddelde jaarlijkse stijging van 25% van 2002 tot en met 2013. [7] De man/vrouw-verhouding in dit rapport bedroeg 4,9:1.



Figuur 2. Overzicht van de klinische stadia van syfilis met percentages van personen die onbehandeld naar deze stadia evolueren. Neurosyfilis, oculaire en auriculaire syfilis kunnen in elk stadium voorkomen. Bron: Ghanem, et al. [2]

SEROLOGISCHE TESTEN

Serologische diagnostiek gebeurt met non-treponemale en treponemale testen. Deze testen worden doorgaans positief vanaf week 6 na besmetting. Non-treponemale testen zijn de Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL) en de RPR-test. [8] De VDRL- en RPR-test geven een indicatie over de ziekteactiviteit. Ze bereiken een piek-titer tussen 1 en 2 jaar na besmetting en dalen naar zeer lage titers in een onbehandeld, langdurig ziektestadium. [1] Na adequate behandeling zal de titer van non-treponemale testen eveneens verlagen en in de meerderheid van de gevallen negatief worden, waardoor ze hun nut hebben in de opvolging van het therapeutisch effect. Treponemale testen bevatten screeningstesten zoals de *T. pallidum* haemagglutination assay (TPHA) en TPPA-test. [8] Wanneer de screeningstest positief is, wordt dit resultaat bevestigd met een FTA-ABS test of een IgG/IgM immunoblot voor *T. pallidum*. Treponemale testen negativeren niet na behandeling en hebben dus geen nut in de opvolging.

BEHANDELING VOLGENS EUROPESE RICHTLIJNEN VAN 2020

Een vroege syfilis infectie wordt behandeld met benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen eenheden intramusculair op dag 1. [1] Bij een late syfilis infectie dient dezelfde dosis herhaald te worden op dag 8 en dag 15. Indien benzathinebenzylpenicilline niet voorradig is, gaat de voorkeur uit naar procaine penicilline intramusculair, 600.000 units per dag, gedurende 10-14 dagen bij vroege syfilis en 17-21 dagen bij late syfilis. Bij voorkeur voor orale behandeling of bij een penicilline-allergie wordt doxycycline 200 mg per dag geadviseerd gedurende 14 dagen bij vroege syfilis en 21-28 dagen bij late syfilis. De evidentie voor het gebruik van doxycycline bij late syfilis is echter zwak. Na de behandeling dient opvolging klinisch en

serologisch te gebeuren op maand 1, 3, 6 en 12. Men beschouwt een behandeling als succesvol bij een minstens viervoudige titerdaling in de VDRL- of RPR-test op maand 6 tot 12. Bij onvoldoende titerdaling wordt een bijkomende behandeling geadviseerd met benzathinebenzylpenicilline 2,4 miljoen eenheden op dag 1, 8 en 15, ondanks ontbreken van sterke evidentie hiervoor. Bij late syfilis liggen de richtlijnen anders omdat de VDRL-en RPR-titer hierbij vaak stabiel blijven ondanks adequate behandeling. Hierdoor is een strikte opvolging bij late syfilis niet noodzakelijk, tenzij er sprake is van hoog-risico gedrag.

BESLUIT

We presenteerden een zeldzaam cutaan beeld bestaande uit erythemateuze noduli op de bovenste lichaamshelft bij een immuuncompetente vrouw met secundaire syfilis.

Nodulaire secundaire syfilis is een atypische cutane presentatie, waarop dermatologen steeds bedacht moeten zijn. Daarnaast moet er aandacht zijn voor andere manifestaties van syfilis met name neurologische, oculaire, auriculaire en cardiale klachten.

TREFWOORDEN

syfilis - cutaan - nodulair

KEYWORDS

syphilis - skin - nodular

LITERATUUR

1. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potocnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;35:574–88.
2. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. *N Engl J Med*. 2020;382:845–54.
3. Rysgaard C, Alexander E, Swick BL. Nodular secondary syphilis with associated granulomatous inflammation: case report and literature review. *J Cutan Pathol*. 2014;41:370–79.
4. Traidl S, Angela Y, Stender A, et al. A rare case of neuro- and otosyphilis in secondary syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021 Jul 9. doi: 10.1111/jdv.17512.
5. Spiteri G, Unemo M, Mardh O, Amato-Gauci AJ. The resurgence of syphilis in high-income countries in the 2000s: a focus on Europe. *Epidemiol Infect*. 2019; 147:e143. <https://doi.org/10.1017/>
6. Van den Broek I, van Aar F, van Oeffelen AAM, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015. *RIVM Rapport 2015-0026*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2016.
7. Verbrugge R, Moreels S, Crucitti T, et al. Surveillance van seksueel overdraagbare aandoeningen bij de algemene bevolking. Gegevens van 2013 voor België en de 3 regio's. WIV-ISP, Volksgezondheid en Surveillance, Epidemiologie van infectieziekten, 2013.
8. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. LCI-richtlijn syfilis. Bijlage 2: Syfilisdiagnostiek. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/syphilis>.

CORRESPONDENTIEADRES

Lara De Laet

E-mail: lara.delaet@student.kuleuven.be



Gelokaliseerd bulleus pemfigoïd van de penis bij een 5-jarige jongen

A.B.H. Hompesch¹, M. Prins²

Bulleus pemfigoïd (BP) is een auto-immuun bulleuze huidziekte die meestal voorkomt bij oudere patiënten. Het ontwikkelt zich zelden bij kinderen. Gelokaliseerde BP van de penis is nog vele malen zeldzamer.

CASUS

In dit case report beschrijven we een jongen van 5 jaar oud die zich bij de uroloog presenteerde met phimosis. Na het starten van clobetasolcrème ontwikkelden zich pral gespannen bulleuze laesies gelokaliseerd op de penisschacht en de glanspenis. Na het switchen naar mometasoncrème en ook na het volledig stoppen van lokale corticosteroiden, bleven er nieuwe, stevige blaren ontstaan, gevuld met helder vocht op erythemateuze bodem. Elders op het lichaam was er geen blaarvorming. Lateraal op de penis en op de rand van het preputium werden grote bullae gezien. Tot nu toe is enkel één eerdere casus beschreven met dit specifieke huidbeeld bij een kind. [1]

DIAGNOSTIEK

Een kweek toonde coagulase negatieve staphylococccen (normale huidflora). Een biopt toonde een subepidermaal klievingsvlak met oppervlakkig dermaal gering ontstekingsinfiltraat waarin enkele polynucleaire en lymfocyten en verspreid een matige hoeveelheid eosinofielen. Immunofluorescentieonderzoek toont forse aankleuring van de basaalmembraan voor IgG, IgA en C3; in mindere mate

voor IgM en C1q. Een beeld passend bij een celarme variant van bulleus pemfigoïd. Gezien het relatief weinig uitgesproken ontstekingsinfiltraat ging de voorkeur uit naar een celarme variant van bulleus pemfigoïd boven een lineaire IgA dermatose.

BULLEUS PEMFIGOÏD

Diagnose: gelokaliseerd bulleus pemfigoïd van de penis. Bulleus pemfigoïd is een auto-immuunziekte van de epitheel-celadhesie, waarbij antilichamen zich keren tegen twee hemidesmosomen van het basaalcelmembraan, namelijk BP180 en BP230. [2,3] De antilichamen binden aan de basaalcelmembraan die het complement systeem activeert. Gesplitste producten van het complement systeem binden aan mestcellen, waardoor proteasen en cytokines vrijkomen die eosinofielen en andere ontstekingscellen aantrekken. Door de proteolytische splitsing vindt er loslating van de dermis en epidermis plaats. De incidentie van BP neemt toe naarmate de leeftijd toeneemt. De meeste gevallen van BP komen voor na het 70^e levensjaar. De meest voorkomende regio's op het lichaam zijn de onderbuik, dijbenen, liezen, onderarmen en oksels. [3]



Figuur 1. Grote bulla met losgelaten blaardak. 26/03/2021



Figuur 2. Wond goed genezen na fusidinezuurcrème en flucloxacilline, ontstaan nieuwe bullae. 29/03/2021

¹ Anios dermatologie, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven

² Dermatoloog, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven



Figuur 3. Nieuwe bullae ontstaan alvorens starten tacrolimus 0,1% zalf. 30/03/2021



Figuur 4. Littekens oude bullae, genezen onder tacrolimus 0,1% zalf. Echter, nieuwe bullae onder tacrolimus 0,1% zalf, overstap op clobetasolcrème. 22/04/2021

BEHANDELING

Initieel kreeg patiënt flucloxacilline 40mg/kg/dag in drie doses voor 7 dagen zonder effect. Na afname van het biopt werd er gestart met tacrolimus 0,1% zalf tweemaal daags dagelijks voor twee weken, nadien eenmaal daags dagelijks. Aanvankelijk ontstonden er geen nieuwe blaren onder tacrolimuszalf. Echter, na twee weken recideerden de blaren ondanks therapie. Er werd gestopt met tacrolimuszalf en gestart met clobetasolcrème 2 maal daags. Een week na start clobetasolcrème had de patiënt geen nieuwe blaren en de reeds ontstane blaren gingen in regressie. Clobetasolcrème werd afgebouwd naar één maal daags en fusidinezuurcrème twee maal daags werd toegevoegd aan de therapie wegens loslatend blaardak. Clobetasolcrème werd vervolgens afge-

bouwd naar eenmaal daags om de dag. Bij controle 2 maanden nadien wordt er slechts milde verlittekening na blaarvorming gezien en de phimosis die al aanwezig was. De uroloog behandelde de phimosis met circumcisie. Aansluitend was er nogmaals recidief van enkele kleine bullae. Hierna is er geen recidief meer opgetreden. Door de ouders is ook homeopathische therapie gestart.

LITERATUUR

1. Mirza M, Zamilpa I, Wilson JM. Localized penile bullous pemphigoid of childhood. *J Pediatr Urol.* 2008;4(5):395-7.
2. Mounsey SJ, Heelan K, Hughes S, Fawcett H, Bunker CB. Localized genital bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(7):810-2.
3. Montagnon CM, Tolkachjov SN, Murrell DF, Camilleri MJ, Lehman JS. Subepithelial autoimmune blistering dermatoses: Clinical features and diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):1-14.

TREFWOORDEN

bulleus pemphigoid – gelokaliseerd – penis – genitaal - kind

KEYWORDS

bullous pemphigoid – localized – penile – genital - child

CORRESPONDENTIEADRES

Anne Hompesch

E-mail: anne.hompesch@hotmail.com



Neutrofiele dermatose en heterozygote FMF: verband, associatie of toeval?

S. Kerre¹, K. Ghys¹, I. Somers², C. Bourgain³, O. Aerts⁴, B. Ogunjiimi⁵, V. Siozopoulou⁶

Een Turks jongetje met een heterozyte MEFV-mutatie presenteert zich met koorts en inflammatoire rash. Zijn deze kliniek en de mutatie gelinkt? Deze casus behandelt moeilijkheden bij interpretatie van geno- en fenotype.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

T.G. is een 5 jarig jongetje van Turkse origine dat opgenomen wordt in het ziekenhuis vanwege sedert twee avonden koorts met vervolgens ontwikkeling van gezwollen enkels, wat buikpijn en een matig jeukende rash. Deze rash bestaat uit weinig verheven urticariële plaques op de romp, de rug en het rechterbovenbeen. Op het moment van de opname is er geen duidelijke koorts, tijdens de opname wordt er 1 maal 39,4° vastgesteld.

Klinisch onderzoek door de kinderarts toont geen lymfadenopathie, artralgie, geen abdominale of thoracale pijn. Er worden geen aanwijzingen gevonden voor een focale infectie.

Laboratoriumonderzoek toont aanvankelijk een CRP van 22 oplopend tot 77, leukocytose is bij de start 11000 en wordt

maximaal 14000. Verder zijn er geen serologische afwijkingen; urineonderzoek blijft negatief.

De aanvankelijk urticariële letsels evolueren na een dag naar meer purpurische letsels. Een biopsie hiervan toont een neutrofiel infiltraat zonder tekenen van vasculitis, histologisch passend bij een Sweet syndroom.

De dermatose en de andere klachten klaren snel op waarop patiëntje ontslagen wordt.

Een jaar voordien werd patiëntje gezien met een probleem van gezwollen, pijnlijke voetjes, koorts en een purpurische rash met biochemisch gestegen inflammatoire parameters, waarbij de diagnose van een Henoch-Schönlein gesteld werd (echter zonder histologische bevestiging). Tevens heeft



Purpurische letsels romp en abdomen.

¹ Dermatologie, Imeldaziekenhuis Bonheiden
² Pediatrie, Imeldaziekenhuis Bonheiden
³ Pathologie, Imeldaziekenhuis Bonheiden

⁴ Dermatologie, UZ Antwerpen
⁵ Pediatrie, UZ Antwerpen
⁶ Pathologie, UZ Antwerpen

patiëntje het jaar voordien zich tweemaal gepresenteerd op de spoedgevallen met onverklaarde pijn in de onderbenen. Familiaal is er een broer langs moederszijde met FMF. Genetisch onderzoek toont bij ons patiëntje een heterozygote Met 694 Val MEFV-mutatie.

BESPREKING

Dit patiëntje stelt een aantal fundamentele problemen bij de diagnostiek van hereditaire auto-inflammatoire aandoeningen. Is een heterozygote mutatie voldoende om een FMF-beeld te ontwikkelen en kan het klinische (in het bijzonder het dermatologische) beeld passen bij een auto-inflammatoire aandoening van het type FMF?

De klassieke presentatie van een FMF behelst herhaaldelijke 1 tot 3 dagen durende koortsoptosten, samen met een steriele peritonitis, pleuritis, artritis en bij 25% van een erysipelas-achtig erytheem. Er is een goede respons op behandeling met colchicine en langetermijengevolgen kunnen een renale amyloidosis zijn. Vervolgens kan de mutatie opgespoord worden via genetische testen (mutaties in het MEFV-gen, gelokaliseerd op chromosoom 16). [1]

Diagnostische criteria zijn vastgelegd in meerdere criteria (Tel Hashomer, Livneh, Turkse pediatrie criteria). De diagnose wordt bemoeilijkt omdat er naast de hoger beschreven klassieke presentatie die de fenotypische uiting is van patiënten met een homozygote exon 10 mutatie, ook patiënten bestaan die hetzij heterozygoot zijn, hetzij niet exon 10 mutaties vertonen (exon 3, exon 5, exon 2). [2]

Tot 30% van de patiënten zijn heterozygoot en kunnen zich atypisch met een mildere vorm presenteren. Bovendien kan dit type geassocieerd zijn aan andere inflammatoire aandoeningen zoals ankyloserende spondylitis, M. Behçet. [3]

Mutaties in andere exonen kunnen resulteren in een verschillend klinisch beeld zoals het recent beschreven PAAND (periodieke koorts met autoinflammatie en neutrofiele dermatosen, ten gevolge van een exon 2 mutatie). [4]

De enige pathognomonische dermatologische presentatie bij FMF is het erysipelas-achtig erytheem. Hoewel neutrofiele dermatosen (waaronder neutrofilaire urticaria, Sweet) wel werden beschreven (en gecontesteerd) bij FMF, maken ze eerder

deel uit van de kliniek bij andere hereditaire autoinflammatoire aandoeningen zoals Paand (exon 2 pyrin mutatie) of CAPS (cryopyrin mutatie). Bij neutrofiele dermatosen dient dan ook eerder aan andere oorzaken dan FMF gedacht te worden.

Er bestaat een vergelijkbare controversie aangaande het verband vasculitis (met name Henoch-Schönlein en PAN) en FMF. IgA vasculitis is de meest voorkomende vorm van vasculitis bij FMF, hetgeen nog niet een oorzakelijk verband bewijst, noch duidelijk een invloed heeft op de klinische presentatie.

De kliniek van een PAN, de tweede meest voorkomende vasculitis bij FMF, zou mogelijk op jongere leeftijd optreden en met meer renale en CNS complicaties gepaard kunnen gaan. [5]

TREFWOORDEN

FMF heterozygoot neutrofiel

KEYWORDS

FMF heterozygote neutrophilic

LITERATUUR

1. Inanc M, Baykal C. Familial mediterranean fever. Skin manifestations in Rheumatic disease. Springer 2014.
2. Schappauf O, Chae J. The pyrin inflammasome in health and disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10.
3. Hentgen V, Grateau G. Familial Mediterranean Fever in heterozygotes. *Arthritis Rheum Dis*. 2013;65(6):1654-62.
4. Moghaddas, Llamas R. A novel pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis mutation further defines 14-3-3 binding of pyrin and distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2085-2094.
5. Abarra S., Grateau G. Association of vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Frontiers in immunology*. 2019;10.

CORRESPONDENTIEADRES

Stefan Kerre

E-mail: stefankerre@gmail.com



Eerste trimester *pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy*

L. Wang¹, L. Dierckxsens²

Een zwangere dame presenteerde zich met een acuut jeukende huiduitslag. Tijdens de verdere opvolging evolueerde de morfologie naar een confluërende rash van annulaire laesies met een livide tint centraal. En vervolgens tot aaneensluitende erythemateuze papuleuze maculae op de proximale ledematen en erythemateuze papels op de romp. Wij beschrijven een eerste gerapporteerde, eerste trimester PUPPP succesvol behandeld met ciclosporine.

CASUS

Een zwangere dame van 30 jaar presenteerde zich op onze polikliniek met een acuut jeukende huiduitslag. De patiënt was bij de eerste consultatie 12 weken zwanger, primigravida. Uit de anamnese weerhouden wij een huiduitslag initieel ontstaan in de rechter axilla met progressie naar de volledige romp en ledematen zonder vluchtig aspect, de letsels bleven meer dan 24 uur aanwezig. Klinisch bemerkten we een lenticulaire papuleuze huiduitslag verspreid over de romp, lede-

maten en hals. Tijdens de verdere opvolging evolueerde de morfologie naar een confluërende rash van annulaire laesies met een livide tint centraal en vervolgens tot aaneensluitende erythemateuze papuleuze maculae op de proximale ledematen en erythemateuze papels op de romp (figuur 1-8).

DIAGNOSTIEK

Ons diagnostisch landschap bestond uit alle eerste trimester zwangerschapsdermatosen (atopic eruption of pregnancy,



Figuur 1. Onder medrol 16 mg: rug.



Figuur 2. Onder medrol 16 mg: rug.



Figuur 3. Onder medrol 16 mg: borst.



Figuur 4. Onder medrol 16 mg: buik.



Figuur 5. Onder medrol 8 mg: rug.



Figuur 6. Onder medrol 8 mg: borst.

¹ Aios dermatologie, AZ Sint-Lucas, Gent

² Dermatoloog, AZ Sint-Lucas, Gent

intrahepatic cholestasis of pregnancy en pemfigoïd gestationis), giant urticaria en urticariële vasculitis. Verdere onderzoeken werden verricht met biopsname, directe immunofluorescentie (DIF) en labonderzoeken. Biops toonde een discrete spongiose met perivasculaire lymfocytinfiltraat en enkele eosinofielen met bijkomend discrete extravasatie van rode bloedcellen: voorkeur voor pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP). DIF was negatief met een niet-specifiek beeld. Labuitslagen toonden geen bijzonderheden en anti-BP180/230 was negatief. Gezien de afwezigheid van eerste trimester PUPPP in de literatuur was er enig weerhouden tot het stellen van deze diagnose. Derhalve werd een tweede biops genomen voor een second opinion bij een gespecialiseerd dermatopathologielaboratorium met bevestiging van het initieel verslag.

BEHANDELING

Een behandeling met antihistaminica en topische corticosteroiden werden opgestart zonder gunstig effect. Associatie met Medrol 16 mg gaf een positieve evolutie proximaal op het lichaam met afvlakking van de letsels. Door de intensieve behandeling met corticosteroiden zowel per os als topisch ontwikkelde de patiënt een folliculitis op de romp en ledematen waarvoor er een erythromycine 4% bereiding werd gegeven met opklaring van de klachten. Bij de afbouw naar Medrol 8-0 mg alternerend, bemerkten we een stagnatie met nadien recidief op de proximale ledematen en romp. UVB-therapie werd opgestart doch gestaakt na 2 weken omwille van toenemende klachten. In overleg met de dienst gynaecologie werd er besloten om ciclosporine op te starten gezien het sterk invaliderend karakter van de aandoening bij onze

patiënt. Een startdosis ciclosporine 2x150 mg werd gegeven met nagenoeg volledige regressie van de jeukklachten en het klinisch beeld op dag 5. (Figuur 9, 10) Na 1 maand stabiliteit werd er een poging ondernomen om af te bouwen (figuur 11,12). Bij een dagdosis van 150 mg trad er een recidief op. Er werd besloten om een dosis van 2x100 mg te behouden tot de bevalling. Op 9 mei 2021 werd de zwangerschap ingeleid. Na de geboorte van haar dochter meldde patiënte een blijvende regressie van haar klachten tot op heden.

DISCUSSIE

PUPPP is een benigne inflammatoire zwangerschapsdermatose die voorkomt bij 1/160 zwangerschappen in het derde trimester. [1,2] In zeldzame gevallen kan dit voorkomen in het tweede trimester en postpartum. [1] Het komt frequenter voor bij primigravida en meerlingenzwangerschap. [1] Een associatie tussen hoog materneel gewicht en PUPPP is omstrepen. [1,2] Pathofysiologisch is de etiologie niet volledig gekend. Een aantal theorieën worden geponereerd: abdominale distensie, circulatie van foetaal DNA, placentaire en hormonale factoren. [1,2,4] Een associatie met atopie werd ook gezien, in een studie met 155 patiënten had 55% een voorgeschiedenis van atopie, bijkomend hadden deze patiënten een langere ziekte-duur. [1]

Klinisch zien we een klassiek patroon van intens jeukende, erythemateuze papels en plaques abdominaal, meest frequent in de striae. Deze papels kunnen confluëren tot grotere plaques en uitbreiden naar de proximale ledematen. In latere stadia zien we ontwikkeling van een polymorf beeld met aanwezigheid van multiple kenmerken: erytheem, papels, vesi-



Figuur 7. Onder medrol 8 mg: borst.



Figuur 8. Onder medrol 8 mg: buik.



Figuur 9. Na 1 week ciclosporine 300 mg: rug.



Figuur 10. Na 1 week ciclosporine 300 mg: buik.



Figuur 11. Na 1 maand ciclosporine 300 mg: rug.



Figuur 12. Na 1 maand ciclosporine 300 mg: buik.

kels, urticariële lesies en plaques. [1,2,5] Aanwezigheid van een polymorf beeld en voor PUPPP atypische kenmerken zijn geassocieerd met een langere ziekte duur. [1] Bij patiënten met een early onset PUPPP werd er een associatie gezien met een initiële presentatie op niet-abdominale lokalisaties zoals bij onze patiënt. [1] In contrast met de andere zwangerschapsdermatosen, is er bij PUPPP een karakteristieke uitsparing umbilicaal. De initiële presentatie bij onze patiënt toonde een uitsparing umbilicaal, doch bij progressie van de ziekte bemerkten we daar ook enkele letsels (figuur 4,8).

Histopathologische diagnose is zelden specifiek met afwezigheid van karakteristieke of pathognomonische kenmerken. Histologie toont frequent een perivascuair infiltraat met lymfocyten en eosinofielen in wisselende mate. Dit infiltraat kan oppervlakkig en diep dermaal liggen. Epidermale afwijkingen zijn zeer variabel en niet specifiek met wisselende aanwezigheid van parakeratose, spongiose, epidermale hyperplasie en acanthose. [1,6,7] De diagnose berust op de uitsluiting van andere (zwangerschaps)dermatosen en het klinisch beeld. [1,8] De behandelingsmogelijkheden bij zwangere patiënten zijn gelimiteerd. Initieel wordt de nadruk gelegd op een topische en symptomatische behandeling met corticosteroiden en antihistaminica. [2,5,6,8] Bij therapieresistente of ernstige casus kunnen er systemische corticosteroiden worden gegeven. [5,7,8] Onze patiënt was refractair na de afbouw van corticosteroiden en gezien de early onset werd er besloten om ciclosporine op te starten. Ons inziens is dit de eerste beschreven PUPPP casus die werd behandeld met ciclosporine. Ciclosporine geeft geen verhoogd foetaal risico op afwijkingen of mortaliteit, maar er is een associatie met laag geboortegewicht en prematuriteit. [9,10] Gebruik van ciclosporine bij

zwangerschapsdermatosen wordt gerapporteerd bij pemfigoïd gestationis. [10] Prognostisch verwachten we een volledige regressie van de klachten bij afloop van de zwangerschap en in zeldzame gevallen enkele weken postpartum. [1,2]

CONCLUSIE

Een eerste trimester PUPPP die succesvol werd behandeld met ciclosporine.

LITERATUUR

1. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, Müllegger RR, Kerl H, Black MM. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol*. 2006;Jan 154(1):54–60.
2. Sävervall C, Sand FL, Thomsen SF. Dermatological diseases associated with pregnancy: pemphigoid gestationis, polymorphic eruption of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, and atopic eruption of pregnancy. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:979635.
3. Regnier S, Ferman V, Levy P, Uzan S, Aractingi S. A case-control study of polymorphic eruption of pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;Jan 1:58(1):63–7.
4. Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Oleś E, Rogala B. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2007;Jan-Feb;52(1):44–8.
5. Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy - clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol*. 2011;Aug;23(3):265.
6. Massone C, Cerroni L, Heidrun N, Brunasso AM, Nunzi E, Gulia A, Ambros-Rudolph CM. Histopathological diagnosis of atopic eruption of pregnancy and polymorphic eruption of pregnancy: a study on 41 cases. *Am J Dermatopathol*. 2014;Oct;36(10):812–21.
7. Chouk C, Litaïem N. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2021:Aug 6.
8. Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther*. 2013;Jul-Aug;26(4):274–84.
9. Heilskov S, Deleuran MS, Vestergaard C. Immunosuppressive and immunomodulating therapy for atopic dermatitis in pregnancy: an appraisal of the literature. *Dermatology Ther*. 2020;Nov 2;10(6):1215–28.
10. Sävervall C, Thomsen SF. Managing pemphigoid gestationis. *EMJ*. 2020;5[2]:125–135.

TREFWOORDEN

Zwangerschapsdermatosen - *polymorphic eruption of pregnancy* - *pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy* - ciclosporine

KEYWORDS

pregnancy dermatoses - *polymorphic eruption of pregnancy* - *pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy* - ciclosporin

CORRESPONDENTIEADRES

Lu Wang

E-mail: lu.wang@ugent.be



Paraneoplastische systemische sclerodermie op basis van een recidief melanoom

Q. Yin¹, E.A.M. van der Voort²

Een 77-jarige man presenteert zich op de polikliniek met huidverstrakking van de onderbenen, voeten, onderarmen en handen sinds 4 maanden. Tractus anamnese vermeldt gewichtsverlies van circa 6 kg afgelopen jaar. Een biopst laat een beeld zien passend bij sclerodermie. Aanvullend laboratoriumonderzoek laat onder andere positieve anti-RNA polymerase III zien, passend bij systemische sclerodermie (SSc). Er is sprake van snelle progressie bij een man van oudere leeftijd, met bovendien een melanoom in de voorgeschiedenis. Die combinatie vormt een uitdaging.

Systemische sclerose (SSc) of sclerodermie is een zeldzame auto-immuunziekte onder meer gekenmerkt door fibrosering van de huid en interne organen. De diagnose kan worden gesteld op basis van de nieuwe ARA-criteria namelijk proximale sclerose van vinger tot voorbij metacarpophalangeale gewrichten, of minimaal negen punten bij elkaar op de volgende onderdelen: huidverdickening van de vingers, 'digital pitting scars', teleangiëctastieën, abnormale nagelriem capillairen, pulmonale arteriële hypertensie en/of interstitiële longziekte, fenomeen van Raynaud of SSc-gerelateerde auto-antistoffen (anti-Scl-70, anti-RNA polymerase III). [1] Meestal begint deze aandoening tussen de 30 en 50 jaar, voornamelijk bij vrouwen. Een klein percentage presenteert zich op hogere leeftijd als paraneoplastische uiting. SSc als paraneoplastische uiting van een melanoom is zeldzaam.

CASUS

Een 77-jarige man presenteert zich op de polikliniek met toenemende pijnklachten aan de onderbenen, voeten, onderarmen en handen sinds 4 maanden (figuur 1). Tractusanamnese vermeldt gewichtsverlies van 6 kg in het afgelopen jaar. De voorgeschiedenis vermeldt onder andere een T3aN2b melanoom in 2014 met in-transit metastasen in 2016 en 2017. Op een PET CT-scan en MRI cerebrum waren er toen geen aanwijzingen voor metastasering op afstand. Bij lichamelijk onderzoek is er sprake van een stug aanvoelende, strakke huid van de onderarmen, handen, voeten en onderbenen. Er is sprake van sclerodactylie, maar geen littekentjes of weefselverlies aan de vingertoppen. Huidbiopst laat een beeld zien passend bij sclerodermie. Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een positieve anti-RNA polymerase III, passend bij SSc. Verder levert screenend algemeen laboratoriumonderzoek geen relevante afwijkingen op. Hiermee voldoet patiënt aan 1

major ARA-criterium (proximale sclerose) en 1 ander criterium (sclerodactylie) voor de diagnose SSc.

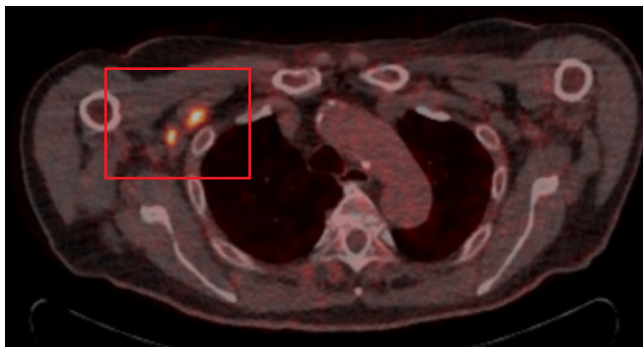
In verband met de leeftijd van patiënt, snelle progressie, positieve anti-RNA polymerase III en de voorgeschiedenis van het melanoom wordt onder verdenking van een paraneoplastische SSc een PET-CT scan verricht. Deze toont vier licht vergrote, sterk hypercapterende klieren hoog in de rechter axilla (figuur 2a en 2b). Echogeleide biopsie van de rechter axilla bevestigt dat er sprake is van een metastase van het melanoom. Moleculaire diagnostiek laat geen mutaties in de BRAF of KIT genen zien. Er zijn geen aanwijzingen voor afstandsmetastasen. Na multidisciplinair overleg wordt een re-okselsklieretoilet geadviseerd. Histologie na klierextirpatie bevestigt nogmaals de diagnose. Vanwege toenemende klachten van huidverstrakking worden lokale klasse 4 corticostero-



Figuur 1. Huidverstrakking van de vingers.

¹ Anios dermatologie, Bravis Ziekenhuis Roosendaal

² Dermatoloog, Bravis Ziekenhuis Roosendaal



Figuur 2a.

iden en methotrexaat gestart, waarop het beeld stabiliseert. Bespreking volgt in het regionaal melanoom MDO. Er wordt afgezien van adjuvante immunotherapie vanwege de mogelijke verhoogde kans op bijwerkingen in verband met de aanwezige sclerodermie. Drie maanden later wordt opnieuw een PET-CT-scan verricht in verband met de opgelopen tumor-marker S-100B. De PET-CT-scan laat een persisterende lymfekliermetastase zien ter plaatse van het eerdere operatiegebied en mogelijk een nieuwe lymfekliermetastase retroclaviculair rechts. Men zal opnieuw proberen deze operatief te verwijderen. Afhankelijk van de nieuwe bevindingen stemmen we binnenkort nieuw beleid af.

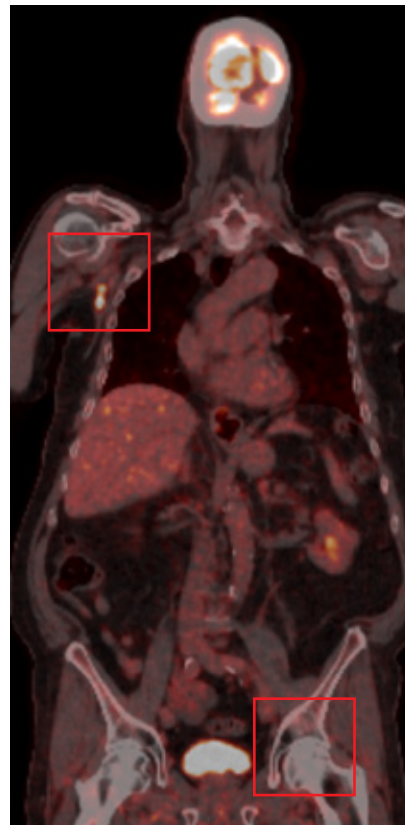
BESPREKING

Epidemiologie

Een systematische review met meta-analyse liet zien dat SSc geassocieerd is met maligniteiten (RR 1,75; 95% BI 1,41-2,18), waarbij met name een verhoogd risico bestaat op longcarcinomen (RR 4,35; 95% BI 2,08-9,09) en hematologische maligniteiten (RR 2,24; 95% BI 1,53-3,29). [2] Voor de associatie met melanomen werden in een retrospectieve studie prevalentiecijfers van 2012 tot 2019 verzameld van het *gelijktijdig* voorkomen van melanomen en SSc. Vergeleken met de algemene populatie in het ziekenhuis hadden patiënten met SSc een 3,4 keer hogere kans op een melanoom (OR 3,4, 95% BI 2,1-5,5; $P < .0001$). [3]

Bij onze patiënt werd de zeldzame diagnose 'SSc als paraneoplastische uiting van een recidief melanoom' gesteld, een beeld dat slechts enkele keren in de literatuur is beschreven. [4-7] Zo werden in een retrospectieve cohortstudie met 153 patiënten twee patiënten geïdentificeerd met een maligne melanoom van de huid en in het oog die een SSc ontwikkelden, 1 respectievelijk 14 jaar na de primaire diagnose melanoom. [7] Naast deze studie zijn er in de literatuur slechts enkele casusbesprekingen over SSc als paraneoplastische uiting, ontstaan na een eerder gediagnosticeerd melanoom. [4-6]

Andersom hebben patiënten bij wie men in eerste instantie de diagnose SSc stelt ook een verhoogd risico op het later ontwikkelen van een melanoom en andere maligniteiten. In een Australisch cohort van 1727 SSc patiënten was de jaarlijkse incidentie voor het ontwikkelen van een maligniteit 1,3% en de prevalentie 14,2%. Het risico op een maligniteit was hier-



Figuur 2b. PET-CT met lymfekliermetastasen rechts axillair.

mee meer dan tweemaal zo groot als dat van de Australische populatie als controlegroep, met een gestandaardiseerde incidentieratio (SIR) van 2,15 (93% BI 1,84-2,49). De meest voorkomende maligniteiten in dit cohort waren het mammacarcinoom, melanoom, hematologische maligniteiten en longcarcinomen. De prevalentie van melanoom was in dit cohort met 2,1% (37 patiënten) niet significant hoger vergeleken met de controlegroep, met een SIR van 1,3 (95% BI 0,59-2,46). [8] Echter bleek de kans op het ontwikkelen van een melanoom binnen vijf jaar na onset van SSc wel tot meer dan drie keer verhoogd (SIR van 3,40 (95% BI 2,39-4,02)), vergelijkbaar met eerder gepubliceerde resultaten. [3,8] In het Australische cohort was bij 14,0%, het RNA-polymerase III positief, een bevinding geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van een maligniteit binnen vijf jaar na onset van SSc (OR 2,0 $p = 0,044$). Verder bleek uit deze studie dat de mortaliteit onder SSc patiënten met een maligniteit meer dan tweemaal zo groot is als bij SSc patiënten zonder maligniteit. [8] In een kleiner Frans cohort van 210 patiënten die men tussen 2004 en 2017 volgde, werden 21 patiënten (10%) gediagnosticeerd met een maligniteit, voornamelijk mammacarcinoom en longcarcinoom. [7] In de follow-up werd één melanoom geïdentificeerd. In deze studie vond men, in tegenstelling tot het Australische cohort, geen significant verschil in de overleving tussen SSc patiënten met en zonder een maligniteit. 75% van de patiënten van de SSc patiënten met een maligniteit waren na 12 jaar nog in leven en voor 75% van de patiënten zonder maligniteit was dit 11,6 jaar ($P = 0,9$). [9]

Pathofysiologie

Er zijn meerdere hypothesen over de verklaring voor het verband tussen SSc en maligniteiten. Zo zou SSc als paraneoplastische uiting kunnen ontstaan als gevolg van een auto-immunreactie getriggerd door de immunorespons tegen de (primaire) maligniteit. [3,5] Een verklaring voor het ontwikkelen van maligniteiten bij (primaire) SSc is de chronisch inflammatie met onder andere verhoogde TGF- β waarden en de behandeling van SSc met systemische immunosuppressiva. [3] Verder wordt de inductie van DNA-schade in mesenchymale en epitheliale cellen door vrije zuurstofradicalen als oorzaak genoemd voor de associatie tussen SSc en maligniteiten. In chromosomen van fibroblasten en lymfocyten treden breuken op, waarna waterstofperoxide wordt vrijgegeven dat vervolgens DNA-schade veroorzaakt. Epitheliale cellen gaan hierdoor in apoptose en mesenchymale cellen stoppen met delen en committeren zich tot de terminale differentiatie in myofibroblasten, resulterend in fibrose. [2] In onze casus zou het eerstgenoemde mechanisme de meest passende verklaring kunnen zijn, aangezien de maligniteit al aanwezig was voor het optreden van de klachten van de sclerodermie.

Behandeling

De behandeling van patiënten met SSc en een maligniteit is gericht op de twee aandoeningen afzonderlijk. Hierbij moeten rekening houden met de interactie van de behandelingen op beide aandoeningen. [10] Bij onze casus wordt de behandeling van het gemetastaseerde melanoom bemoeilijkt door het gelijktijdig voorkomen van SSc. Zo kan adjuvante immunotherapie normaliter worden toegepast bij het lymfogene gemetastaseerde BRAF-negatieve melanoom na lymfeklierresectie. Bij immunotherapie wordt het eigen immuunsysteem versterkt en daardoor getriggerd om maligne cellen de bestrijden. Hierdoor bestaat er ook een verhoogd risico op het ontstaan van auto-immun aandoeningen of kunnen deze sterk progressief worden. Anderzijds wordt ook gezien dat een paraneoplastisch beeld kan verbeteren of zelfs kan verdwijnen na de behandeling van de onderliggende maligniteit. [11] Omdat de immunotherapie de sclerodermie zou kunnen verergeren, is bij onze patiënt afgezien van deze behandeling en is ervoor gekozen zoveel mogelijk chirurgisch te behandelen.

CONCLUSIE

Het gelijktijdig voorkomen van SSc en een maligniteit, met melanoom in het bijzonder, is zeldzaam. De therapeutische mogelijkheden zijn beperkt wanneer deze aandoeningen gelijktijdig aanwezig zijn. Meer kennis van de pathofysiologie van beide aandoeningen en onderlinge beïnvloeding is noodzakelijk om stappen vooruit te kunnen zetten in de behandeling.

LITERATUUR

1. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria of systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65:2737-47.
2. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology*. 2013;52:143-54.
3. Boozalis E, Shah AA, Wigley F, Kang S, Kwatra SG. Morphea and systemic sclerosis are associated with an increased risk for melanoma and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1449-51.
4. Thoeke A, Schmid H, Fighl R, Schadendorf D, Ugurel S. Jo-1 positive paraneoplastic systemic sclerosis in a patient with metastatic melanoma. *Eur J Dermatol*. 2006;16:428-30.
5. Schwartz RA, Burgess PH, Fox MD. Sclerodermoid changes in a patient with metastatic malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1980;6:112-4.
6. Videtic GM, Lopez PG, Jones JV. A case of melanoma concurrent with progressive systemic sclerosis. *Cancer Invest*. 1997;15:224-6.
7. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21:1093-7.
8. Morrisroe K, Hansen D, Huq M, et al. Incidence, risk factors and outcomes of cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. 2020;72:1625-35.
9. Catano J, Guedon A, Riviere S, et al. Cancers in systemic sclerosis: risk factors, impact on survival and literature review. *La Revue de médecine interne*. 2019;40:637-44.
10. Kubiawski T, Nicos M, Krawczyk P. Lung cancer immunotherapy in transplant patients and in patients with autoimmune diseases. *Front Oncol*. 2020;10:568081.
11. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:838-54.

CORRESPONDENTIEADRES

Qiqi Lin

E-mail: q.lin@bravis.nl



Post-scabiës pyoderma gangrenosum: een case report

A. Van Reempts¹, I. Chevolet¹, L. Dierckxsens¹, K. Van Den Bossche²

Een 50-jarige man meldt zich aan met sinds kort veralgemeende jeuk en crusteuze wonden verspreid over het lichaam. In eerste instantie wordt gedacht aan een scabiësinfectie met gesurinfekteerde krabletsels en secundair eczeem. De ingestelde behandeling geeft geen effect. Integendeel, er ontstaan nieuwe diepe ulcera. Was de eerste diagnose correct of gaat het om een nieuw huidprobleem?

CASUS

Een 50-jarige man meldt zich voor het eerst aan op dienst dermatologie met veralgemeende jeuk en crusteuze wonden verspreid over het lichaam sinds een maand. De jeuk is zowel overdag als 's nachts aanwezig. Systeemanamnestic we houden we bij deze patiënt diabetes mellitus type 1 die moeilijk reguleerbaar is. Hij geeft aan een trage wondgenezing te hebben: ooit had hij een ulcus op het voorhoofd dat pas na één jaar volledig genas. Bij klinisch onderzoek is er een uitgebreid veralgemeend eczeem met krabletsels en zijn er enkele necrotische crustae met livide rand, verspreid over de romp en ledematen. Bij dermatoscopisch onderzoek zien we tussen de vingers multipale scabiësgangetjes met delta sign. De diagnose van scabiës met gesurinfekteerde krabletsels en secundair eczeem wordt gesteld. Meerdere kweken tonen aanwezigheid van *Staphylococcus aureus*. Als behandeling wordt gestart met ivermectine per os, flucloxacilline per os gedurende 7 dagen en fusidinezuurcreme lokaal. Onder deze behandeling klaart de jeuk volledig op, maar blijven er multipale necrotische letsels aanwezig (figuur 1: foto 1 en 2). Intensieve lokale

wondzorg door een thuisverpleegkundige met hydroactieve colloïdale gel op basis van alginaten onder occlusie, gedurende 2 maanden, geeft weinig beterschap. Integendeel, bij een volgende klinische controle merken we dat er nieuwe pijnlijke, irreguliere, diepe ulcera zijn opgetreden.

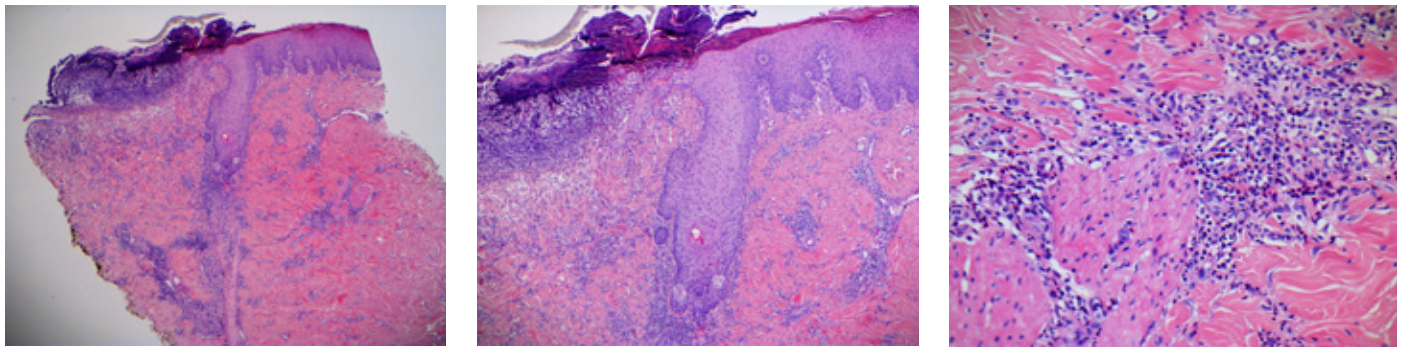
Gezien het afwijkend verloop van het helingsproces en het ontstaan van nieuwe letsels, vermoeden we dat er een andere (eventueel bulleuze) huidpathologie aanwezig is. Ter verdere uitwerking wordt een biopsie genomen in de rand van een letsel waarbij een zeer discreet perivascuair lymfocytair infiltraat wordt waargenomen. Als empirische behandeling wordt, gezien het inflammatoir aspect van de letsels, gestart met tetracyclines per os gedurende meerdere weken, zonder beterschap. Een tweede biopsie perilesioneel in een recent letsel toont een oppervlakkige perivasculaire en interstitieel uitbreidende acanthotische en hyperkeratotische dermatitis met sclerose van de bovenste dermale helft. Binnen de klinisch opgegeven differentiaaldiagnose is er voorkeur voor een oppervlakkige vorm van morfea met bovenliggende eczema-



Figuur 1: klinische evolutie voor start van de behandeling met topische corticosteroiden klasse IV (foto 1 en 2) en na 4 weken

¹ Dermatologie, AZ Sint-Lucas

² Dermopat, Gent



Figuur 2: Het derde biopst toont een oppervlakkige ulceratie met fibrinopurulent beslag en aangrenzend wat psoriasiforme acanthose en hyperkeratose. Het derm bevat een matig dens, perivascuair en interstitieel, neutrofielrijk infiltraat. Er is exocytose van neutrofielen in een hyperplastische haarfollikel. Vasculitis is afwezig. Het beeld is niet specifiek en kan passen bij pyoderma gangrenosum. [1] vergroting x25 (2) x50 en (3) x 200.

tisatie, waarbij ook differentiaaldiagnostisch aan reactieve fibrose met eczematisatie wordt gedacht. Directe immuunfluorescentie is aspecifiek. Aangezien het anatomopathologisch resultaat weinig past bij het klinisch beeld, wordt in overleg met de patholoog nog een derde biopsie genomen in de rand van een nieuw necrotisch fibrineus ulcus met een discreet opgeworpen rand. Microscopisch is er een ulceratie met perivasculaire, perifolliculaire en interstitiële neutrofiële inflammatie (figuur 2). Na clinicopathologische correlatie wordt voorkeur gegeven aan pyoderma gangrenosum (PG), vermoedelijk secundair op de eerdere scabiësinfectie. Een pathergietest is evenwel negatief.

Als behandeling wordt voorlopig nog niet gestart met corticosteroiden per os gezien de comorbiditeit van moeilijk regelbare diabetes mellitus type 1. Een lokale behandeling met een klasse IV corticosteroid onder occlusie, met behulp van thuisverpleging, wordt voorgeschreven. Herevaluatie na 4 weken toont beperkte beterschap met heling van enkele letsels (figuur 1: foto 3 en 4) en opgroei van verschillende erosies. Verder wordt de patiënt doorverwezen naar de endocrinoloog voor een herevaluatie van de diabetesbehandeling. Hierbij blijkt dat er een slechte glycemiecontrole is door het niet opvolgen van de bloedsuikerspiegels en door een slechte therapeutische compliantie.

Een nieuwe dermatologische evaluatie toont onvoldoende evolutie onder behandeling met lokale corticosteroiden. Er wordt voorgesteld om corticosteroiden per os te starten tijdens een opname, onder strikte controle van de glycemie. De patiënt overweegt dit voorstel en wordt ondertussen verder lokaal behandeld.

DISCUSSIE

Pyoderma gangrenosum (PG) is een zeldzame en complexe autoinflammatoire neutrofiële dermatose met een nog onvolledig gekende pathofysiologie. De term werd voor het eerst in 1930 gebruikt. Men dacht in die tijd verkeerdelijk aan een bacteriële oorzaak aangezien dieren die geïnjecteerd werden met materiaal van ulcera van patiënten, gelijkaardige letsels kregen. 'Pyoderma' staat voor 'purulente huidinfectie veroorzaakt door pyogene agentia' en 'gangrenosum' verwijst naar het destructieve en necrotische aspect van de letsels. [1]

De incidentie wordt geschat op 3-10 per miljoen met een piekincidentie tussen 20 en 50 jaar, alsook een discrete vrouwelijke predominantie. Klinisch presenteert de aandoening zich meestal als een inflammatoire papel of pustel die zich snel ontwikkelt tot een pijnlijk ulcus met opgeworpen rand en perifeer erytheem. Powell et al. suggereerden een classificatie met 4 klinische subtypes: ulceratieve, pustuleuze, bulleuze en vegetatieve PG (tabel 1). [2] De meest voorkomende lokalisatie van het klassieke, ulceratieve type zijn de onderbenen, vooral het pretibiale gebied. PG komt ook op andere plaatsen voor en wordt onder meer beschreven ter hoogte van de romp, de borsten, de handen en het hoofd. Pathergie is frequent (20 à 30% van de gevallen) en verklaart het voorkomen van PG rond een stoma (peristomale PG) en na chirurgie (post-chirurgische PG). Ook extracutane manifestaties zijn beschreven met aantasting van de ogen (scleritis, corneale ulceratie), de longen (aseptische pulmonaire nodules), de milt en het musculoskeletaal systeem (steriele polyarthrose, neutrofiële myositis, steriele corticale osteolyse). [3]

In 50-75% van de gevallen is er een onderliggende systemische aandoening; inflammatoire darmaandoeningen, reumatoïde artritis en hematologische aandoeningen zijn de meest voorkomende. Ook diabetes mellitus wordt als comorbiditeit van PG beschreven. Geassocieerde ziekten kunnen voor, tijdens of na het verschijnen van de ulcera optreden. [4]

De pathofysiologie van PG is nog onvolledig gekend.

Tabel 1: klinische subtypes van pyoderma gangrenosum (PG) [2]

Klinisch subtype	Kenmerken
Ulceratieve PG	- Pijnlijke ulceraties met opstaande paarsrode ondermijnde wondranden en purulente exsudatieve wondbodem - Meest voorkomende vorm
Pustuleuze PG	- Kleine, oppervlakkige, steriele pustels - Vaak geassocieerd met inflammatoire darmziekten
Bulleuze PG	- Pijnlijke inflammatoire bullae die overgaan in snelle, progressieve, maar oppervlakkige erosies - Meest gerelateerd aan een hematologische aandoening/maligniteit
Vegetatieve PG	- Een zeldzame, oppervlakkige variant die vaker op de romp wordt aangetroffen als enkelvoudige of meervoudige, niet-pijnlijke laesies - Meestal geen geassocieerde onderliggende systemische ziekte

Genetische factoren lijken bij te dragen tot een abnormale respons van het innate en adaptief immuunsysteem met als gevolg abnormale activatie van inflammasomen, toename van bepaalde cytokines en infiltratie door neutrofielen. [5]

De diagnose van PG is moeilijk gezien het ontbreken van een specifieke laboratoriumtest en de specifieke histologie. Een biopsie wordt vooral genomen om andere oorzaken van ulcera uit te sluiten. Het morfologisch beeld is variabel, meestal is een neutrofielrijk infiltraat te zien. [4] In 2018 werden aan de hand van een Delphi consensus diagnostische criteria voor ulceratieve PG opgesteld. Er moet aan 1 major criterium (biopsie in de rand van een ulcus die een neutrofielrijk ontstekingsinfiltraat toont) en 4 of meer minor criteria voldaan worden (tabel 2). De sensitiviteit is 86%, de specificiteit 90%. [6] Andere entiteiten die tot ulceraties leiden, moeten worden uitgesloten: infectieuze oorzaken, vaso-occlusieve aandoeningen, vasculitis, maligniteit, artefacten en geneesmiddelenreacties. [3]

Tabel 2: diagnostische criteria voor ulceratieve pyoderma gangrenosum. Er moet naast het major criterium ook aan minstens 4 minor criteria voldaan worden. [6]

Kenmerken	
Major criterium	Biopsie ter hoogte van rand van ulcus met beeld van een neutrofielrijk ontstekingsinfiltraat
Minor criteria	• Exclusie van infectie • Pathergiefenomeen • Voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte of inflammatoire arthritis • Voorgeschiedenis van een papel, pustel of vesikel die zich binnen 4 dagen ontwikkelt tot een ulcus • Perifeer erytheem, ondermijnde wondranden en zacht aanvoelend op de plaats van de ulceratie • Multipole ulceraties waarvan minstens 1 op de anterieure zijde van het onderbeen • Cribiforme of "verrimpelde" littekens na genezen van de laesies • Afname in grootte van het ulcus binnen 1 maand na start van immunosuppressieve medicatie

In onze casus wordt voldaan aan het major criterium en aan 4 minor criteria (uitsluiting infectie, pathergiefenomeen, voorgeschiedenis van papel die zich ontwikkelt tot een ulcus, cribiforme littekens). Pathergie wordt vermoed door de aanwezigheid van het *butterfly sign* (uitsparing op de hoge rug) en door de parallelle oriëntatie van meerdere letsels (figuur 2). Het krabben tijdens de scabiësinfectie zou dan tot kwetsen van de huid en tot pyodermaletsels hebben geleid. In de literatuur is er slechts één case report te vinden over twee gevallen van pyoderma gangrenosum postscabiosum. [7]

Biochemisch waren er in onze casus geen aanwijzingen voor een infectie. Op basis van wondkweken werden meerdere antibioticakuren gestart, maar deze gaven geen beterschap. Op basis van het biopsie zijn er geen argumenten voor vaat-aandoeningen of maligniteit. Artefacten en geneesmiddelenreacties kunnen niet met zekerheid uitgesloten worden, maar lijken minder waarschijnlijk.

De behandeling van PG bestaat uit het afremmen van de inflammatie, optimaliseren van de wondheling en identificeren en behandelen van onderliggende aandoeningen.

Afhankelijk van de ernst kan gekozen worden om lokaal (bijvoorbeeld lokale corticosteroiden of tacrolimus) of systemisch (bijvoorbeeld systemische corticosteroiden of ciclosporine) te behandelen. Tweedelijns therapieën omvatten anti-TNF-medicatie (infliximab), intraveneuze immunoglobulines, methotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide, dapson, thalidomide of mycophenolaatmofetil. Zoals hierboven vermeld, overwegen we om bij deze patiënt toch een behandeling met systemische corticosteroiden te starten via een opname, met strikte controle van de glycemie.

TREFWOORDEN

pyoderma gangrenosum – scabiës – diabetes mellitus – pathergie

KEYWORDS

pyoderma gangrenosum – scabies – diabetes mellitus – pathergy

LITERATUUR

1. Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC, Gonçalo M. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions [Internet]. Vol. 8, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. Dove Press; 2015 [cited 2021, Sep 6]:285–93. Available from: <https://www.dovepress.com/pyoderma-gangrenosum-challenges-and-solutions-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>.
2. Powell FC, Su WPD, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1996 [cited 2021, Sep 5];34(3):395–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8609250/>.
3. Wollina U. Pyoderma gangrenosum - A review [Internet]. Vol. 2, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central; 2007;2[cited 2021, Sep 5]:19. Available from: <https://pmc/articles/PMC1857704/>.
4. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: An updated review [Internet]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. John Wiley & Sons, Ltd; 2009(23)[cited 2021, Jul 21]:1008–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x>.
5. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma Gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment [Internet]. Am J Clin Dermatol; 2017 [cited 2021 Sep 8]:355–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28224502/>.
6. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, et al. Diagnostic criteria of ulcerative Pyoderma Gangrenosum: a delphi consensus of international experts. JAMA Dermatology. 2018(154):461–6.
7. Dvorsky K. Pyoderma gangraenosum postscabiosum két esete [Two cases of pyoderma gangrenosum postscabiosum]. Borgyogy Venerol Sz. 1957;11(2-3):119–22.

CORRESPONDENTIEADRES

Astrid van Reempts

E-mail: astrid.vanreempts@azstlucas.be

[illegible]