



# Dermatologie & Venereologie

## Artikelen

Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes in de etnische huid; een kenmerk van primaire gelokaliseerde cutane amyloidose

Allergisch contacteczeem door veevoederadditieven

Huidaandoeningen bij hiv-infectie: de situatie sinds antiretrovirale therapie

Etnische dermatologie, een nieuwe uitdaging

Is controle van patiënten met lichen planus en lichenoïde afwijkingen van het mondslijmvlies zinvol?

## Leerzame ziektegeschiedenissen

Syfilis en 'sudden deafness': otitis luetica?

Decubitus graad 4 (diepe decubitus) met intacte huid bij een dwarslaesiepatiënt

Metastatische Morbus Crohn

Een probleem op de mons veneris



cover II

adv Wyeth Enbrel fc

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.



Het NTDV is vanaf 1 januari 2004 geïndexerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

**HOOFDREDACTIE**

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur  
Dr. A.C. de Groot

**REDACTIE**

Dr. R.C. Beljaards  
Dr. J.J.E. van Everdingen  
Dr. C.J.W. van Ginkel  
Dr. M.J. Korstanje  
Dr. A.P. Oranje  
Dr. R.L.F. van der Waal  
Dr. P.C. van Voorst Vader

**REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING**

Dr. R.L. van Leeuwen, Referaten  
Dr. M.C.G. van Praag, namens de SNNDV  
Dr. F. Vermader, namens de SNNDV  
Dr. J.V. Smit, Onderzoek van Eigen Bodem  
Dr. E.M. van der Snoek, Onderzoek van Eigen Bodem  
Dr. T.J. Stooft, Referaten  
Dr. J. Toonstra, Leerzame Ziektegeschiedenissen

**REDACTIEADRES**

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud  
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel.: 024-3613724  
Fax: 024-3541184, E-mail: redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

**INZENDING VAN KOPIJ**

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.



[www.elseviergezondheidszorg.nl](http://www.elseviergezondheidszorg.nl)

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv.  
Postbus 1110, 3600 BC MAARSSEN  
Uitgever: M. Blanc  
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

**ABONNEMENTEN**

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 138,- per jaar voor specialisten. € 67,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen. € 170,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

**ADVERTENTIE-EXPLOITATIE**

Commercieel Manager: Jan Hendrik Fleury,  
e-mail: janhendrik.fleury@reedbusiness.nl  
Senior Accountmanager: Carlo Nieuwlands,  
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl  
Telefoon: 0346-577250

**COPYRIGHT**

© 2006 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

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

**BIJLAGEN**

Indien een bijlage wordt verstuurd, valt deze niet onder de verantwoordelijkheid van de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, tenzij anders vermeld.

**ALGEMENE VOORWAARDEN**

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponcerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

**WET BESCHERMING PERSOONSgegevens**

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt voor het toezenden van informatie en/of speciale aanbiedingen door Reed Business Information bv en speciaal geselecteerde bedrijven. Indien u hier tegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



**INHOUD**

**ARTIKELN**

- 66 **Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes in de etnische huid; een kenmerk van primaire gelokaliseerde cutane amyloïdose**  
*H.E. Menke, V. Noordhoek Hegt, I. Zuijdwijk, D.G.C.T.M. Snels, W. Westerhof*
- 72 **Allergisch contacteczeem door veevoederadditieven**  
*B.A. Jagtman*
- 76 **Huidaandoeningen bij hiv-infectie: de situatie sinds antiretrovirale therapie**  
*H.J.C. de Vries*
- 82 **Etnische dermatologie, een nieuwe uitdaging**  
*H.E. Menke, H.A.M. Neumann*

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

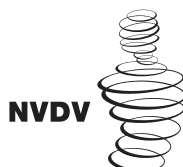
- 85 **Syfilis en 'sudden deafness': otitis luetica?**  
*A.H. van Houten, P.C. van Voorst Vader, N. van Crujisen, H.G. Sprenger, J.T.M. van Leeuwen, R.H. Enting, L.I. Los, B. Meyer*
- 90 **Decubitus graad 4 (diepe decubitus) met intacte huid bij een dwarslaesiepatiënt**  
*C.C.W. Theunissen, J.T. Zeilstra, P.C. van Voorst Vader, S.H. Kardaun, F.W.J. Leeman*
- 93 **Metastatische Morbus Crohn**  
*R.R. van den Bos, A.J.P. van Tilburg, D.G.T.C.M. Snels, V. Noordhoek Hegt, M.C.G. van Praag*
- 97 **Een probleem op de mons veneris**  
*A.P.J. Vlaar, R.J.J. Koopman, F.F.J.M. Sutorius, H.R. Franke, R.G.J. Frank*

**100 BOEKBESPREKING**

**100 INGEZONDEN**

**REACTIES**

- 102 **Reactie op het artikel 'klassieke' lichen planus van het mondslijmvlies is niet premaligne**  
*R. Laeijendecker*
- 103 **Is controle van patiënten met lichen planus en lichenoïde afwijkingen van het mondslijmvlies zinvol?**  
*E.H. van der Meij, K.P. Schepman, I. van der Waal*



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

# Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes in de etnische huid; een kenmerk van primaire gelokaliseerde cutane amyloidose\*

H.E. Menke<sup>1</sup>, V. Noordhoek Hegt<sup>2</sup>, I. Zuidwijk<sup>3</sup>,  
D.G.C.T.M. Snels<sup>1</sup>, W. Westerhof<sup>4</sup>

## INLEIDING

Met de term gelokaliseerde primaire cutane amyloidose ('primary localized cutaneous amyloidosis') – hierna aangeduid als PGCA – wordt een groep van dermatosen bedoeld, die gekenmerkt wordt door deposities van amyloid in de huid, zonder dat er sprake is van een andere huidziekte of systemische aandoening die met deze deposities in verband gebracht kan worden. Amyloid is een verzamelnaam voor een groep eiwitachtige substanties die bepaalde ultrastructurele kenmerken en histologische kleureigenschappen gemeen hebben. Elektronenmicroscopisch wordt amyloid gekenmerkt door een los netwerk van lineaire niet-vertakkende tubulaire fibrillen van 7,5–10 nm diameter. Histologisch is amyloid specifiek aan te kleuren met diverse kleurstoffen, waaronder Congo Rood.<sup>1</sup>

Tot PGCA behoren 2 soorten aandoeningen, die verschillen in pathogenese, klinische verschijningsvorm, histologie en prognose. In de eerste plaats kennen wij de zeldzame, niet-jeukende, nodulaire amyloidose, waarbij het amyloid ontstaat uit lichte ketens van immunoglobulinen, die in de huidafwijking zelf worden geproduceerd. Dit type PGCA kan soms na jaren overgaan in systemische amyloidose.<sup>2</sup> Het tweede type PGCA komt veel vaker voor en manifesteert zich klinisch als een meestal jeukende huidaandoening, gekenmerkt door gehyperpigmenteerde maculae (maculaire amyloidose), huidkleurige of gehyperpigmenteerde papels (lichen amyloidosis), of een mengvorm van maculae en papels (bifasische amyloidose). Deze drie vormen van PGCA worden beschouwd als varianten van een zelfde patho-

## Samenvatting

In een retrospectief onderzoek werden 13 patiënten met primaire gelokaliseerde cutane amyloidose (PGCA) bestudeerd. Allen hadden de aan keratine gerelateerde vorm: maculaire amyloidose, lichen amyloidosis en bifasische amyloidose. Elf van de 13 (85%) vertoonden gehyperpigmenteerde golvende lijntjes. Dit fenomeen is zeer karakteristiek, wellicht pathognomonisch voor PGCA. Negen van de 13 (69%) waren van Indiase afkomst, terwijl deze etnische groep slechts 5% van onze patiëntenpopulatie uitmaakt. PGCA kan histologisch bevestigd worden door middel van aankleuring van weefsel met monoklonaal antikeratine. Een curatieve therapie voor PGCA is niet bekend; met behulp van lokale corticosteroïden kunnen de jeukklachten worden onderdrukt.

## Summary

In a retrospective study 13 patients with primary localised cutaneous amyloidosis (PLCA) were investigated. All appeared to have the keratin related type of this disorder (macular, lichen and biphasic). Eleven out of 13 (85%) showed rippled pigmentation, which is considered highly characteristic if not pathognomonic for PLCA. Nine out of 13 (69%) were of Indian origin, whereas this ethnic group constitutes only 5% of our patient population. The clinical diagnosis of PGCA can histologically be confirmed by tissue staining with monoclonal anti-keratin antibodies. There is no effective therapy available for PLCA, but itch can be suppressed with topical steroids.

**amyloidose, hyperpigmentatie, etniciteit**

**amyloidosis, hyperpigmentation, ethnicity**

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

<sup>2</sup> Pathologie Laboratorium (PATHAN), Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

<sup>3</sup> Destijds co-assistent afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

<sup>4</sup> Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen en Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

## Correspondentieadres:

Dr. H.E. Menke, Sint Franciscus Gasthuis, Afd. Dermatologie, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam, E-mail: henk@hemenke.demon.nl.

\* Over de titel: hoewel blank (Kaukasisch) ook een etniciteit is, is in overeenstemming met de huidige trend in de literatuur (Halder RM et al. (Eds.). *Ethnic Skin Diseases. Dermatologic Clinics* 2003; 21, no 4) gekozen voor de term etnisch voor 'niet-Kaukasisch'.

genetisch proces, waarbij keratine wordt omgezet in amyloid.<sup>3</sup> Deze aan keratine gerelateerde vormen van PGCA hebben een chronisch beloop, maar gaan nooit over in een systemische ziekte.<sup>4</sup>

In Westerse landen, waaronder Nederland, behoort PGCA tot de zeldzame aandoeningen. De laatste jaren hebben wij deze diagnose echter met enige regelmaat gesteld. In dit artikel zullen wij de resultaten van een door ons verricht retrospectief onderzoek over PGCA presenteren en bespreken, met de nadruk op etniciteit, klinische verschijnselen en histologie. Tevens zullen pathogenese en therapie kort worden besproken.

**RETROSPECTIEF ONDERZOEK; MATERIAAL EN METHODE**

In dit onderzoek werden alle patiënten betrokken die tussen 1993 en 2003 de Polikliniek Dermatologie van het Sint Franciscus Gasthuis bezochten in verband met een huidandoening die op grond van klinisch beeld en histologische kenmerken in de HE-kleuring van een huidbiopt werd geduid als PGCA en bij wie deze diagnose naderhand werd bevestigd door een positieve Congo Rood-kleuring en/of een positieve keratinekleuring en/of een positief elektronenmicroscopisch onderzoek. De in de databank van de Afdeling Pathologie van het Sint Franciscus Gasthuis opgeslagen gegevens werden gebruikt als uitgangspunt bij de opsporing van de patiënten. Op grond van bovenstaande criteria werden 13 patiënten in het onderzoek betrokken.

Het histologisch onderzoek werd verricht op de Afdeling Pathologie van het Sint Franciscus Gasthuis in Rotterdam en het elektronenmicroscopisch onderzoek op de Afdeling Elektronenmicroscopie van het AMC in Amsterdam (Dr. K. Dingemans). HE-kleuring, Congo Rood-kleuring en elektronenmicroscopie vonden plaats volgens standaard procedures. Bij de keratinekleuring werd gebruik gemaakt van cytokeratine 34be12, een monoklonale antistof (DAKO, Denemarken).



Figuur 1. Maculair type PGCA bij een 48-jarige Hindoestaanse man (huidtype V) met gehyperpigmenteerde golvende lijntjes in de linkerflank en op de rug en een meer reticulair patroon naar de mediaanlijn toe.



Figuur 2. Maculair type PGCA bij een 33-jarige Hindoestaanse man (huidtype V), met gehyperpigmenteerde golvende lijntjes op de volaire zijde van de rechter onderarm (ponsbiopsie laesie zichtbaar centraal in de huidafwijking).

**RESULTATEN**

**Etniciteit**

Van de 13 onderzochte patiënten waren er 7 (54%) van het vrouwelijk en 6 (46%) van het mannelijk geslacht. De gemiddelde leeftijd was 47 jaar, met een spreiding van 31 tot 79 jaar. Hun etniciteit - een vaag gedefinieerd begrip dat staat voor een combinatie van raciale en culturele achtergronden - is weergegeven in tabel 1. Negen patiënten hadden huidtype V volgens de indeling van Fitzpatrick, 3 hadden huidtype IV en 1 had huidtype III.

**Klinische bevindingen**

Onder de 13 patiënten met PGCA bevond zich geen enkele met nodulaire amyloïdose. De waargenomen amyloïdose plekken werden gekenmerkt door verschillende typen gehyperpigmenteerde maculae, huidkleurige en/of gehyperpigmenteerde meestal bijeengelegde papels (lichenificatie), of een combinatie van deze verschijnselen (tabel 2; figuren 1-4). De afwijkingen, in grootte variërend van enkele centimeters tot enkele decimeters, waren meestal gelokaliseerd op de rug en de onderbenen, zelden op de armen.

**Histologische bevindingen**

Alle 13 patiënten vertoonden histologische afwijkingen passend bij de aan keratine gerelateerde vorm van



Figuur 3. Bifasisch type PGCA bij een 36-jarige Hindoestaanse vrouw (huidtype IV) met gehyperpigmenteerde golvende lijntjes en lichenoid papels op het linker onderbeen.

PGCA: de HE-kleuring toonde homogeen eosinofiel materiaal in sommige papiltoppen (figuur 5), suggestief voor aanwezigheid van amyloïd, hetgeen werd bevestigd door Congo Rood-kleuring (figuur 6) en/of keratine-kleuring (figuren 7 en 8) en/of elektronenmicroscopie. De resultaten van deze methoden zijn samengevat in tabel 3. Van de 13 patiënten werden bij 11 een Congo Rood- en antikeratine-kleuring verricht, terwijl bij 2 van deze 11 tevens elektronenmicroscopisch onderzoek werd gedaan. De Congo Rood-kleuring viel bij 7 van de 11 patiënten (64%) positief uit en de antikeratine-kleuring bij 9 van de 11 (82%). Bij de 2 patiënten bij wie zowel Congo Rood als antikeratine negatief uitviel, kon amyloïd worden aangetoond met behulp van elektronenmicroscopie. Naast deposities van amyloïd was er meestal sprake van pigmentincontinentie met dermale melanofagie. Een ontstekingsreactie werd slechts bij uitzondering gevonden.

## BESPREKING

In dit onderzoek werden 13 patiënten onderzocht, bij wie wij de diagnose primaire gelokaliseerde cutane amyloïdose (PGCA) hebben gesteld. Wij vermoeden echter dat het aantal patiënten dat ons in de onderzoeksperiode van 10 jaar met PGCA heeft geconsulteerd, groter moet zijn geweest. Aanvankelijk waren wij namelijk niet bekend met alle klinische manifestaties van deze aandoening. Daarnaast kon niet bij alle patiënten het histologisch onderzoek, dat deels achteraf werd verricht, plaatsvinden wegens gebrek aan huidweefsel. Ook kan helaas niet worden gemeld hoeveel patiënten in de onderzoeksperiode op klinische gronden door ons verdacht werden van PGCA.

### PGCA is een 'etnische dermatose'

Dat PGCA door ons in 12 van de 13 gevallen (92%) is vastgesteld bij niet-Westerse (etnische) allochtonen komt overeen met gegevens uit de literatuur: de aandoening is vooral beschreven bij mensen uit Azië, het

Midden Oosten en Latijns Amerika. Literatuurgegevens doen vermoeden dat de aandoening niet voorkomt bij mensen met een zeer lichte huid (huidtypen I en II) of mensen met een zwarte huid (huidtype VI). Wij hebben PGCA inderdaad nooit vastgesteld bij mensen met deze huidtypen, maar goede klinische observatie en aanvullend histologisch onderzoek zullen moeten uitwijzen of amyloïdose inderdaad niet bij hen voorkomt, of dat de amyloïddeposities klinisch niet tot uitdrukking komen.<sup>5</sup>

### Maculaire vorm van PGCA vooral bij mensen van Indiase origine ('Hindoestanen')

Het valt op dat 9 van de 13 patiënten met amyloïdose (69%) van Indiase afkomst (Hindoestanen) zijn (tabel 1). Deze groep vertegenwoordigt naar schatting slechts 5% van onze poliklinische patiëntenpopulatie, terwijl de Creoolse, Turkse en (autochtoon) Nederlandse groepen respectievelijk 10%, 15% en 60% van het totaal aantal patiënten uitmaken. PGCA komt dus in dit onderzoek vaker voor bij mensen van Indiase origine. Over de werkelijke verdeling van deze aandoening onder de verschillende in Nederland wonende etnische groepen kan uiteraard op grond van dit onderzoek geen definitieve uitspraak worden gedaan.

Maculaire amyloïdose is in onze populatie (en mogelijk ook in Nederland) de meest voorkomende vorm van PGCA (tabel 2). Ook dit hangt wellicht samen met het feit dat de meeste van onze patiënten met PGCA van Indiase afkomst zijn. In een Indiase studie van 25 patiënten met PGCA hadden 13 de maculaire vorm, 7 hadden lichen amyloïdosus en 5 hadden de bifasische vorm. Onder Indiërs lijkt de maculaire vorm dus de meest voorkomende te zijn.<sup>6</sup> De maculaire vorm komt verder vaak voor in het Midden-Oosten en in Centraal- en Zuid-Amerika.<sup>7-12</sup> Lichen amyloïdosus wordt vaker gezien bij Chinezen en in Indonesië.<sup>13-15</sup>

### Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes zijn wellicht pathognomonisch voor PGCA

Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes (figuren 1 en 2) zijn waargenomen bij 11 van de 13 patiënten (85%), te weten bij alle 7 patiënten met maculaire amyloïdose en bij alle 4 patiënten met bifasische amyloïdose (figuur 3).



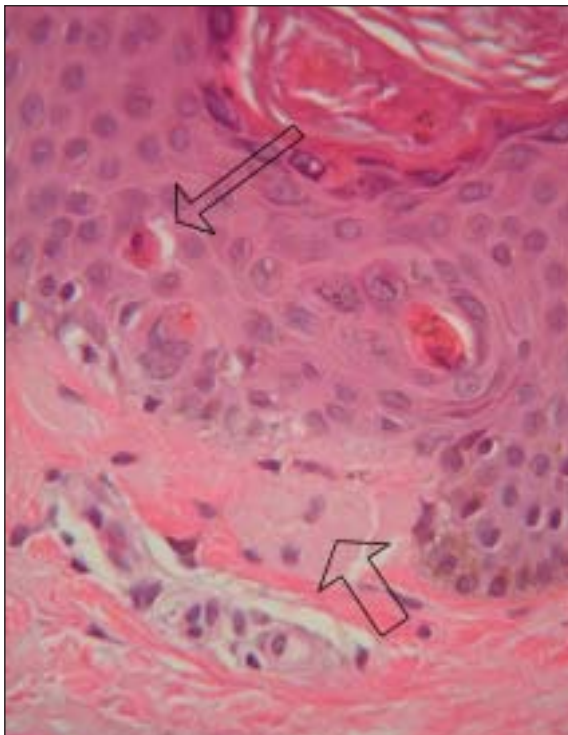
Figuur 4. Maculairtype PGCA bij een 50-jarige Hindoestaanse man (huidtype V). De gehyperpigmenteerde golvende lijntjes bestaan uit dicht bijeengelegen, soms samenvloeiende "puntvormige" gehyperpigmenteerde maculae.

Tabel 1. Etniciteit van 13 patiënten met cutane amyloïdose (PGCA).

Etniciteit	Aantal patiënten	Percentage
Hindoestaans	9	69%
Creools	2	15%
Turks	1	8%
Nederlands	1	8%
Hindoestaan: personen van Indiase afkomst		
Creools: personen van blanke en negroïde afkomst		
Turks: personen van Turkse afkomst		
Nederlands: autochtone blanke Nederlanders		

Dit is dus het meest voorkomende morfologische fenomeen in onze serie. Volgens diverse auteurs zou dit fenomeen karakteristiek zijn voor PGCA.<sup>1,16,17</sup> Wij hebben inderdaad bij alle patiënten met gehyperpigmenteerde golvende lijntjes, ook buiten dit onderzoek, amyloïd kunnen aantonen in de huidafwijking.

Toch zou men op grond van enkele publicaties kunnen betwijfelen of dit fenomeen van ‘rippled pigmentation’ alleen maar voorkomt bij PGCA. Hughes en Cunliffe beschrijven ‘rippled pigmentation’ bij een patiënt met atopisch eczeem, waarbij zij geen amyloïd konden aantonen met behulp van Congo Rood-kleuring en elektronenmicroscopie.<sup>18</sup> Het betrof echter slechts 1 patiënt en hun beschrijving van het klinisch beeld is eerder dat van gelichenificeerd eczeem met hyperpigmentatie dan enkel maculaire gehyperpigmenteerde golvende lijntjes. Ook Manabe et al. konden geen amyloïd aantonen bij 3 atopische patiënten met ‘rippled pigmentation’ in de hals (het zogenaamde ‘dirty neck’-syndroom) met behulp van de Congo Rood-kleuring bij alle 3 en elektronenmicroscopie bij een van hen.<sup>19</sup> Kritiek op deze 2 studies is dat niet uitputtend naar amyloïd is gezocht en dat het bovendien om een zeer klein aantal patiënten gaat. Bovendien konden Humphreys et al. met behulp van elektronenmicroscopisch onderzoek wel degelijk amyloïd aantonen in de ‘rippled pigmentation’ van 3 patiënten met een ‘dirty neck’, waardoor de bevinding van Hughes & Cunliffe en van Manabe et al. verder op losse schroeven komt te staan.<sup>20</sup>



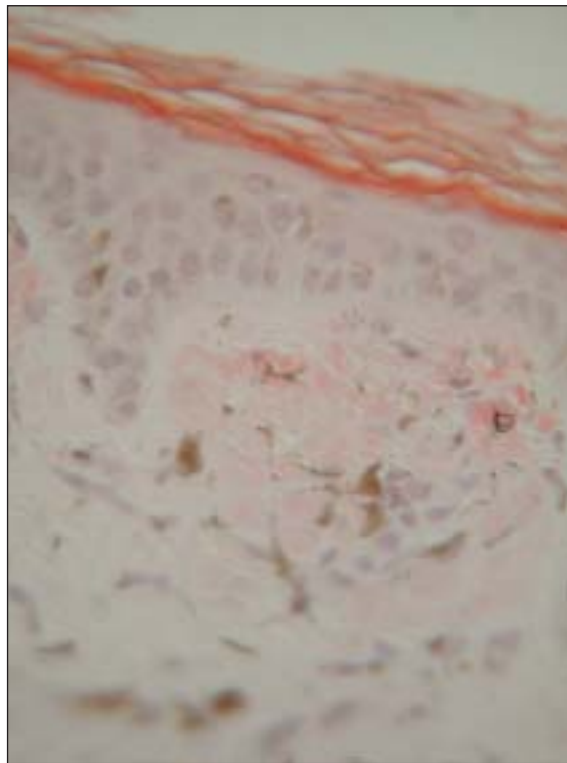
Figuur 5. Maculaire amyloidose: transepidermale eliminatie van apoptotische keratinocyten (smalle pijl) door de basaal-membraan naar de papillaire dermis, waar omvorming plaatsvindt tot eosinofiel globulair materiaal (amyloïd; brede pijl), nauwelijks te onderscheiden van het omringende collageen (HE kleuring 160x).

Tabel 2. Klinische bevindingen bij 13 patiënten met cutane amyloidose (PGCA).

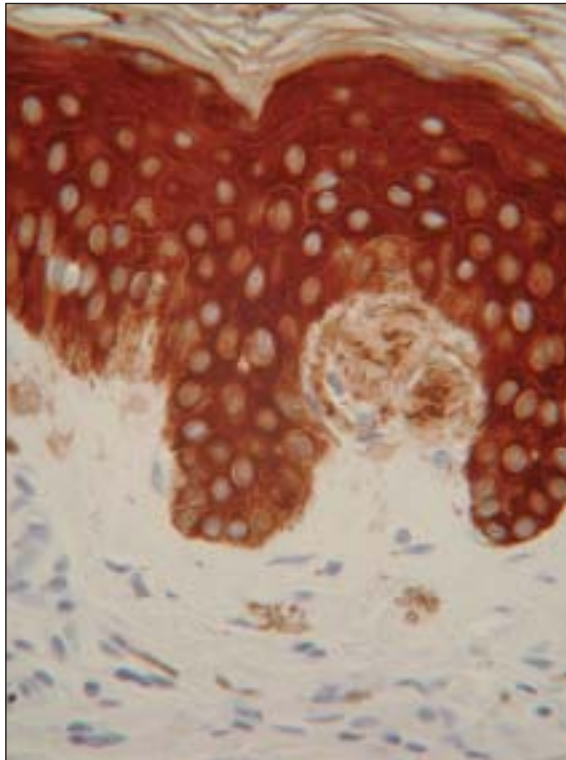
Klinische verschijnselen	Aantal patiënten
Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes	4
Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes + reticulaire hyperpigmentatie	1
Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes + egale hyperpigmentatie	2
Lichenoïde papels (huidkleurig en gehyperpigmenteerde)	2
Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes + papels (bifasisch)	4

Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes zijn ook beschreven bij frictie melanosis. Volgens de auteurs moet deze aandoening worden onderscheiden van amyloidose, maar zij meldden toch dat bij één van de 23 door hen beschreven patiënten amyloïd werd aangetroffen in de dermis; verder gaven zij niet aan welke detectiemethoden zijn gebruikt, zodat geen zekerheid bestaat of de meest sensitieve methoden zijn toegepast.<sup>21</sup> Gezien de treffende gelijkenis wat betreft oorzaak en klinisch beeld, kan worden aangenomen dat frictiemelanose identiek is aan maculaire amyloidose.<sup>22,23</sup>

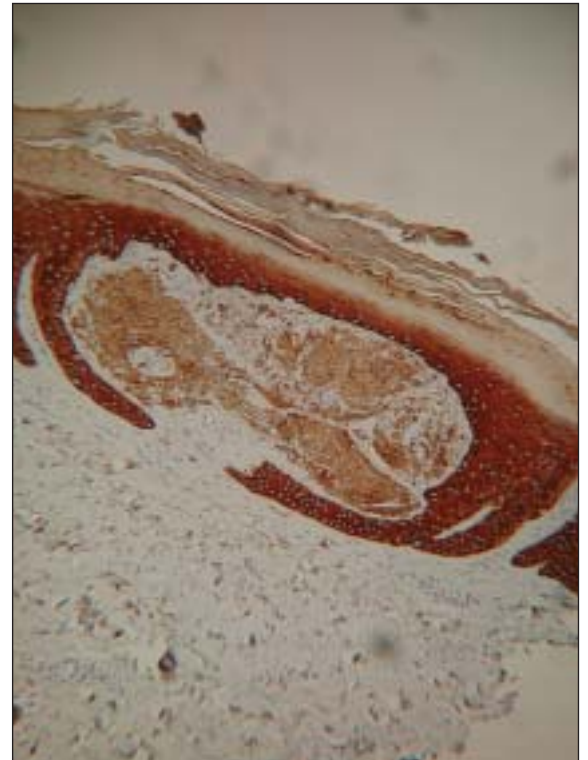
Wij concluderen op grond van eigen bevindingen en literatuuronderzoek dat gehyperpigmenteerde golvende lijntjes in de etnische huid zeer karakteristiek en waarschijnlijk zelfs pathognomonisch zijn voor het aan kera-



Figuur 6. Maculaire amyloidose: Congo Rood positief aankleurend globulair materiaal (amyloïd) in de papillaire dermis met bruin korrelig melaninepigment daartussen. De hoornlaag, ook een product van keratinocyten, kleurt eveneens positief met Congo Rood (Congo Rood 64x).



Figuur 7. Maculaire amyloïdose: de epidermis en het globulaire materiaal in de papillaire dermis kleuren positief met anti-keratine (cytokeratine 34 be12-peroxydase; 120x).



Figuur 8. Lichen amyloïdosus: grote deposities van amyloid expanderen de epidermale papillen en drukken de retelijsten uiteen (cytokeratine 34 be12-peroxydase; 40x).

tine gerelateerde type PGCA. Wij hebben helaas geen verklaring kunnen vinden voor het golvende verloop van de 'lijntjes', die overigens bij nauwkeurige inspectie blijken te bestaan uit naast elkaar gelegen puntvormige maculae (figuur 4).

Het is echter na bovenstaand betoog belangrijk dat men zich realiseert dat PGCA ook andere klinische verschijningsvormen kent, namelijk de ook in onze serie waargenomen reticulair en egale hyperpigmentatie. Het reticulair patroon kan wellicht gezien worden als identiek aan de golvende lijntjes, omdat immers golvende lijntjes die niet evenwijdig aan elkaar lopen, maar in fase verschillen, elkaar kruisen en zo als een netwerk imponeren.

Tenslotte zijn er naast de hierboven besproken vormen nog een aantal bijzondere en zeer zeldzame vormen van PGCA beschreven, zoals maculaire vormen die een naevoïd karakter hebben, een perioculaire maculaire vorm,

een op poikiloderma gelijkende vorm, een op incontinentia pigmenti gelijkende vorm en de gegeneraliseerde lichen amyloïdosus.<sup>24-28</sup> Primaire cutane amyloïdose is dus een huidaandoening met vele gezichten, maar de maculaire vorm volgens het patroon van de gehyperpigmenteerde golvende lijntjes is blijkens ons onderzoek momenteel in onze patiëntenpopulatie en wellicht in Nederland de meest voorkomende vorm.

#### Aankleuring met monokonaal antikeratine is de aangewezen diagnostische methode

Hoewel het een klein aantal patiënten betreft, geven de resultaten van ons histologisch onderzoek aan dat de antikeratine-kleuring een gevoeliger methode is dan de Congo Rood-kleuring voor het aantonen van amyloïd bij de aan keratine gerelateerde vormen van PGCA. Elektronenmicroscopie lijkt de meest gevoelige methode maar is ongeschikt voor routinegebruik. Onze bevindingen worden gesteund door die uit de literatuur.<sup>29</sup> Wij adviseren om bij verdenking op PGCA gebruik te maken van de keratinekleuring en de Congo Rood-kleuring. De keratinekleuring kan worden aangevraagd als de Congo Rood negatief uitvalt, maar beide methoden zouden ook tegelijk aangevraagd kunnen worden. Bij een negatief resultaat van beide kan bij sterke klinische verdenking het onderzoek herhaald worden op een tweede biopt. Volledigheidshalve wordt opgemerkt dat er nog diverse andere kleurstoffen zijn waarmee amyloïddesposities kunnen worden aangetoond, maar voor de routinepraktijk volstaat over het algemeen de aankleuring met

Tabel 3. Histologisch onderzoek bij 13 patiënten met cutane amyloïdose (PGCA).

	Congo Rood positief	Congo Rood negatief	Congo Rood niet verricht
Cytokeratine positief	5	2	2
Cytokeratine negatief	0	2*	0
Cytokeratine niet verricht	2	0	0

\* elektronenmicroscopie positief



Congo Rood en antikeratine. Bij de nodulaire vorm van PGCA, waarbij het amyloïd niet afgeleid is van keratine maar van immuunglobulinen, is immunohistochemisch onderzoek, gericht op het aantonen van gamma of lichte kappa-ketens, de aangewezen methode.

### De pathogenese van PGCA

Wij beperken ons tot de pathogenese van de aan keratine gerelateerde vormen van amyloïdose. Volgens Hashimoto is het apoptotisch te gronde gaan van epidermale keratinocyten het primaire proces, gevolgd door 'afdruppeling' van deze cellen naar de dermis in plaats van 'afstoting' naar boven in de richting van de hoornlaag (wat gebruikelijk is bij 'celdood' van keratinocyten).<sup>3</sup> Keratine van tonofilamenten van deze apoptotische cellen wordt via zogenaamde filamenteuze degeneratie door dermale fibroblasten en/of macrofagen omgezet in amyloïd. Het proces zou in gang gezet worden door beschadiging van de epidermis door chronisch wrijven en krabben als gevolg van jeuk. Volgens sommigen zouden maculaire amyloïdose en lichen amyloïdosus geen primaire huidziekten zijn, maar een fenomeen secundair aan jeuk, al dan niet op grond van allergie.<sup>12,30</sup> In de literatuur wordt ten slotte een voor PGCA predisponerende genetische factor gepostuleerd.<sup>1,4</sup>

Veel vragen blijven onbeantwoord: waarom ontwikkelen niet alle mensen die chronisch wrijven en krabben PGCA? Waarom ontwikkelen sommigen die chronisch krabben prurigo nodularis en anderen gelichenificeerd eczeem? Waarom ontwikkelen sommige patiënten die geen jeuk hebben en niet wrijven of krabben toch PGCA? Het zal duidelijk zijn dat het laatste woord over de pathogenese van deze aandoening nog niet is gezegd.

### De therapie van PGCA

Helaas is er geen effectieve therapie voor PGCA bekend. De jeukklachten konden bij onze patiënten worden onderdrukt met lokale corticosteroiden, maar de huidafwijkingen bleven onveranderd aanwezig. In de literatuur worden diverse andere therapieën genoemd, waaronder topicale immunomodulatoren, DMSO, fototherapie, systemische retinoiden, cyclofosfamide en ciclosporine. Chirurgische methoden zijn beschreven voor lichen amyloïdosus.<sup>31</sup> Dit zijn alle 'non evidence-based' therapieën, die desgewenst toegepast kunnen worden, maar het succes van deze behandelingen is geenszins verzekerd.

### LITERATUUR

1. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:149-71.
2. Moon AO, Calamia KT, Walsh JS. Nodular amyloidosis: review and long-term follow-up of 16 cases. *Arch Dermatol* 2003; 139:1157-1159.
3. Hashimoto K. Progress on cutaneous amyloidosis. *J Invest Dermatol* 1984; 82:1-3.
4. Breathnach MA. Amyloid and amyloidosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1-16.
5. Rietschel RL, Lewis CW. Invisible dermatoses. *Cutis* 1978; 21:378-380.

6. Pandhi R, Kaur I, Kumar B. Lack of effect of dimethylsulfoxide in cutaneous amyloidosis. *J Dermatolog Treat* 2002;13:11-4.
7. Kibbi AG, Rubeiz NG, Zaynoun ST, Kurban AK. Primary localized cutaneous amyloidosis. *Int J Dermatol* 1992; 31:95-8.
8. al-Ratrout JT, Satti MB. Primary localized cutaneous amyloidosis: a clinicopathologic study from Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 1997;36:428-34.
9. Ortiz-Romero PL, Ballestin-Carcavilla C, Lopez-Estebarez JL, Igle Diez L. Clinicopathologic and immunohistochemical studies on lichen amyloidosis and macular amyloidosis. *Arch Dermatol* 1994; 130:1559-60.
10. Brownstein MH, Hashimoto K. Macular amyloidosis. *Arch Dermatol* 1972; 106:50-7.
11. Wolf M, Tolmach JA. Macular amyloidosis. *Arch Dermatol* 1969; 99:373-4.
12. Leonforte JF. Sur l'origine de l'amyloïdose maculeuse. Apropos de 160 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1987; 114:801-6.
13. Wong CK. Lichen amyloidosis. A relative common skin disorder in Taiwan. *Arch Dermatol* 1974; 110:438-40.
14. Wang WJ, Chang YT, Huang CY, Lee DD. Clinical and histopathological characteristics of primary cutaneous amyloidosis in 794 Chinese patients. *Chinese Medical Journal (Taipei)* 2001;64:101-7.
15. Djuanda A, Wiryadi BE, Sularsito SA, Hidayat D. The epidemiology of cutaneous amyloidosis in Jakarta (Indonesia). *Ann Acad Med Singapore* 1988; 17:536-40.
16. Bleehen SS. Cutaneous amyloidosis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (Eds.). Textbook of dermatology. 3rd Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979: 2063-5.
17. McDonad DM, Fergin PE, Black MM. Localized cutaneous amyloidosis. A clinical review of 100 cases including immunofluorescent study. In: Glenner GG, et al. (Eds.). Amyloid and amyloidosis. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980:239-42.
18. Hughes BR, Cunliffe WJ. Rippled hyperpigmentation resembling macular amyloidosis – a feature of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:380-1.
19. Manabe T, Inagaki Y, Nakagawa S, Miyoshi K, Ueki H. Rippled pigmentation of the neck in atopic dermatitis. *Am J Dermatopathol* 1987;9:301-7.
20. Humphreys F, Spencer J, McLaran K and Tidman MJ. A histological and ultrastructural study of the "dirty neck" appearance in atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:17-9.
21. Hidano A, Mizuguchi M, Higaki Y. Melanose de friction. *Ann Dermatol Venerol* 1984; 111:1063-71.
22. Wong CK, Lin CS. Friction amyloidosis. *Int J Dermatol* 1988; 27:302-7.
23. Siragusa M, Ferri R, Cavallari V, Schepis C. Friction melanosis, friction amyloidosis, macular amyloidosis, towel melanosis: many names for the same clinical entity. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 545-8.
24. Black MM, Maibach HI. Macular amyloidosis simulating naevoid hyperpigmentation. *Br J Dermatol* 1974; 90:461-4.
25. Van den Bergh WHHW, Starink TM. Macular amyloidosis presenting as periocular hyperpigmentation. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8:195-7.
26. Ogino A, Tanaka S. Poikiloderma-like cutaneous amyloidosis. Report of a case and review of the literature. *Dermatologica* 1977; 155:301-9.
27. Tan H, Han KH, Cho KH. Macular amyloidosis with an incontinentia-like pattern. *Br J Dermatol* 2000; 142: 370-3.
28. Tursen U, Kaya TI, Dusmez D, Ikizoglu G. Case of generalized lichen amyloidosis. *Int J Dermatol* 2003; 42:649-51.
29. Maize J, Metcalf J. Metabolic Diseases of the skin. In: Elder D, et al. (Eds.). Lever's histopathology of the skin. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 369-402.
30. Weyers W. Lichen amyloidosis- Krankheitsentität oder Kratzeffekt. *Hautarzt* 1995; 46:165-72.
31. Black MM, Albert S. Amyloidosis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds.). Dermatology. Londen: Mosby, 2003: 663-4.

# Allergisch contacteczeem door veevoederadditieven

Berend A. Jagtman

## INLEIDING

In de veehouderij worden allerlei stoffen aan veevoeder toegevoegd. Zo worden antimicrobiële middelen gebruikt als groeibevorderaar. Deze middelen veranderen de darmflora van het dier en verhogen daardoor de vleesopbrengst. Groeibevorderaars stimuleren namelijk de aanmaak van spier vlees in plaats van vet. Helaas kunnen veevoederadditieven bijwerkingen veroorzaken bij veehouders, zoals allergisch contacteczeem en soms fotoallergisch contacteczeem.<sup>1-12</sup> Ook zijn er zorgen over bacteriële resistentie-ontwikkeling door antimicrobiële veevoederadditieven. Daarom worden mogelijk alle antibiotica als groeipromotor per 2006 in de EU verboden.<sup>13-14</sup>

De rol van veevoederadditieven als contactallergeen werd onderzocht in een groep van 52 werkers in de veehouderij (vooral varkenshouders), die zich presenteerden met eczeem van de handen en/of het gelaat.

## MATERIAAL EN METHODEN

Van 1989 tot 2002 werden 52 personen (37 mannen en 15 vrouwen) werkzaam in de veehouderij (vooral varkensbedrijven, koeien, pluimvee) in Noord-Limburg met eczeem van de handen, het gelaat (oogleden) of de hals epicutaan allergologisch getest met een veevoederadditievenreeks zoals weergegeven in tabel 1. De selectie van de stoffen van de veevoederadditievenreeks kwam tot stand op grond van literatuurgegevens en de beschikbaarheid van de grondstoffen. De grondstoffen werden verkregen van verschillende leveranciers, vooral van een premix-fabriek voor veevoeder Landbouw Belang te Beringe. Salinomycine werd beschikbaar gesteld door de firma Hoechst.

Van avoparcine, carbadox, flavofosfolipol, halofuginon, nicarbazine, robenidine en salinomycine waren geen testconcentraties uit de literatuur bekend. Bij deze stoffen werden bij minstens 10 controlepersonen de gekozen testconcentraties getest en naar aanleiding hiervan eventueel verlaagd (zoals bij halofuginon). Naast de veevoederadditievenreeks werd steeds de Europese

## Samenvatting

In dit artikel wordt een aantal gevallen van contactallergie voor veevoederadditieven bij werkers in de veehouderij in Noord-Limburg beschreven. Vooral de antibiotica flavofosfolipol, spiramycine en tylosine en de groeibevorderaars carbadox/mecadox en olaquinox bleken bij een aantal veehouders relevante contactallergieën te veroorzaken.

De EU heeft het voornemen om alle antimicrobiële middelen in veevoederadditieven die dienen als coccidiostaticum en groeipromotor te verbieden. Momenteel mogen alleen niet-humane antimicrobiële middelen als coccidiostatica worden gebruikt in veevoeder.

## Summary

In this paper cases of contact dermatitis due to animal food additives are described in cattle breeders in the northern part of the province of Limburg in the Netherlands. In particular antibiotics (flavofosfolipol, spiramycin, and tylosin) and growth promoters (carbadox/mecadox and olaquinox) caused relevant contact allergy in cattle breeders. The EU intends to prohibit the use of all antimicrobials in animal food additives, which are used as coccidiostatics and growth promoters. Currently, only non-human antimicrobials are allowed as food additives.

## allergisch contacteczeem, veevoederadditieven, antimicrobiële middelen

## contact dermatitis, animal feed additives, antimicrobial growth promoters

Standaardreeks getest. De plakproeven werden afgelezen na 2 en 3 dagen. Er werd gescoord volgens de richtlijnen van de ICDRG. Alleen +- en ++-reacties werden beschouwd als positieve reacties.

Tevens werden RAST tests en/of priktests gedaan op huisstofmijt, pollen en dierenepitheel en werd de eigen en de familieanamnese m.b.t. atopie uitgevraagd.

## RESULTATEN

De resultaten van het epicutaan allergologisch onderzoek zijn samengevat in tabel 1. Hierbij is de indeling aangehouden van groepen toevoegingsmiddelen zoals die op de lijst staan van de Europese Commissie in het kader van richtlijn 70/524/EEG.<sup>13</sup>

Bij 30 van de 52 geteste personen werd een positieve epicutane test voor één of meer van de veevoederad-

Correspondentieadres:

Vie Curi Medisch Centrum voor Noord-Limburg, B.A. Jagtman, Postbus 1926, 5900 BX Venlo, Tel.: 077-3206848, E-mail: [bjagtman@viecuri.nl](mailto:bjagtman@viecuri.nl).

ditieven gevonden. Antimicrobiële middelen bleken het meest frequent contactallergieën te veroorzaken, andere toevoegingen zoals conserveermiddelen en sporenelementen nauwelijks. De relevantie van de positieve tests, d.w.z. of de allergieën de oorzaak waren van of bijdroegen aan het eczeem van de patiënten, was niet altijd duidelijk. In een groep van 13 veehouders die positieve reacties hadden op de antibiotica of de groeibevorderaars carbadox/mecadox en olaquinox was de relatie tussen het varkensvoer en het eczeem wel duidelijk bij alle veehouders. Bij deze groep ging het vooral om eczeem van handen en onderarmen, zeven veehouders hadden tevens eczeem in het gelaat en de hals. Bij al deze patiënten verdween of verbeterde het eczeem na vermijden van het bewuste veevoederadditief. Drie veehouders uit deze groep waren allergisch voor meerdere veevoederadditieven. Van de 5 veehouders met een contactallergie voor

olaquinox en het verwante carbadox/mecadox waren er twee met een fotoallergisch contacteczeem, hetgeen bevestigd werd met behulp van met UVA (5 J/cm<sup>2</sup>) belichte epicutane tests. Bij de groep van de coccidiostatica was de relevantie veel minder duidelijk. Van deze groep van 11 veehouders waren er zeven atopisch. Allen hadden handeczeem, twee vertoonden tevens eczeem in het gelaat en de hals. Slechts bij 3 veehouders was de relatie van het eczeem met het gebruikte veevoederadditief duidelijk (2 contactallergieën op monensin en 1 op robenidine). Met name bij de plakproefreacties op halofuginon en robenidine bleek er vaak geen relatie met het gebruikte veevoeder. Zo mag bijvoorbeeld robenidine niet als toevoeging voor varkensvoer gebruikt worden.<sup>15</sup> Enkele varkenshouders hadden in het verleden naast varkens ook nog pluimvee gehad, wat de reactie op robenidine zou kunnen verklaren. De plakproefre-

Tabel 1. Resultaten van epicutane tests met veevoederadditieven bij 52 personen.

stof	testconcentratie	aantal +/++ reacties	toepassing bij
<b>Antibiotica</b>			
avoparcine (Avotan®)	5% vaseline	1	pluimvee
flavofosfolipol = flavomycine	5% vaseline	3	pluimvee, varken, rund
salinomycine (Sacox®)	5% vaseline	1	pluimvee, varken, konijn
spiramycine	5% vaseline	2	pluimvee, varken, kalf
tylosine (Tylan®)	5% vaseline	2	Varken
virginiamycine	5% vaseline	1	pluimvee, varken, rund
zinkbacitracine	20% vaseline	-	pluimvee, varken, kalf
<b>Antioxidantia</b>			
butylhydroxyanisool	2% vaseline	-	alle diersoorten
butylhydroxytolueen	2% vaseline	-	alle diersoorten
propylgallaat	0.5% vaseline	-	alle diersoorten
<b>Coccidiostatica</b>			
amprolium	5% vaseline	-	pluimvee
dimetridazol (Emtrimix®)	5% vaseline	1	pluimvee
halofuginon (Stenorol®)	0,3% vaseline	3	pluimvee
meticlorpindol/methyl-benzoquat	10% vaseline	-	pluimvee, konijn
monensin (Elan Coban®)	10% vaseline	3	pluimvee, rund
nicarbazine	5% vaseline	-	mestkippen
robenidine (Cycostat®)	3% vaseline	5	pluimvee, konijnen
<b>Conserveermiddelen</b>			
formaldehyde	1% aqua	1	alle diersoorten
natriummetabisulfiet	1% vaseline	-	honden, katten
parabenen	16% vaseline	1	huisdieren
sorbinezuur	2% vaseline	-	alle diersoorten
<b>Groeibevorderaars</b>			
carbadox/mecadox	5% vaseline	3	parelhoender, varken
olaquinox	1% vaseline	2 (*)	parelhoender, varken
<b>Smaakbevorderaars</b>			
leveraroma	puur	2	alle diersoorten
vanilline	10% vaseline	-	alle diersoorten
<b>Sporenelementen</b>			
kobaltchloride	1% vaseline	-	alle diersoorten
natriumseleniet	0,1% vaseline	1	alle diersoorten
<b>Vitaminen</b>			
cyanocobalamine (vitB12)	10% vaseline	-	alle diersoorten
niacine (vit B3)	1% aqua	5 (**)	alle diersoorten
dl- $\alpha$ -tocopherol (vit E)	20% vaseline	-	alle diersoorten

(\*) zowel contactallergie als tevens fotocontactallergie

(\*\*) niacine gaf vaak irritatieve reacties

Tabel 2 Antimicrobiële middelen die wel of niet zijn toegestaan als veevoeder-additieven volgens EU richtlijn 70/524/EEG.<sup>13</sup>

reeds verboden in 1999	verboden per 15-05-2002	nog toegestaan in 2005
aprinocide	amprolium/ethopabaat	avilamycine
avoparcine	dimetridazol	decoquinaat
carbadox/mecadox	meticlorpindol/	diclazuril
dinitolmide (DOT)	methylbenzoquat	flavofosfolipol =
ipronidazol	nicarbazine	flavomycine
nifursol		halofuginon
olaquinox		lactalocide A-natrium
ronidazol		maduramicine-
spiramycine		ammonium
tetracycline		monensin-natrium
tylosinefosfaat		narasin-nicarbazine
virginiamycine		robenidinehydro-
zinkbacitracine		chloride
		salinomycine-natrium
		semduramycin-
		natrium

acties op niacine waren vaak irriterend van aard. De in de literatuur geadviseerde test concentratie van 1% aqua is waarschijnlijk te hoog.

Met de Europese Standaardreeks werden geen relevante reacties op rubberadditieven (handschoenen contactallergie) en kobalt gevonden. Twee patiënten hadden een positieve reactie op ethyleendiamine, waarvan ook beschreven is dat het als veevoederadditief gebruikt kan worden.<sup>1</sup>

Bij 23 van de 52 testpersonen werden positieve RAST-tests (Phadiatop®) en/of priktests op inhalatieallergenen gevonden. Van de 30 testpersonen die één of meer reacties op de veevoederadditievenreeks hadden waren er 12 atopisch.

## BESPREKING

Veevoederadditieven zijn (volgens de EU-definitie) stoffen die doelbewust aan veevoerders of voormengs daarvan worden toegevoegd ter verbetering van de kwaliteit en/of eigenschappen van die diervoeders. Sporenelementen als zink, koper en selenium worden toegevoegd vanwege hun immunostimulerende en darmflora-regulerende eigenschappen. Amino-zuren worden toegevoegd om de vertering in balans te brengen, zodat er minder uitstoot van stikstof en ammoniak plaatsvindt. Om de ammoniakbelasting voor het milieu te beperken worden zuurtegraadregelaars zoals calciumchloride toegevoegd. Bindmiddelen zorgen voor een hardere korrel. Anti-oxidantia verhinderen bederf. Daarnaast kunnen geur- en smaakstoffen worden toegevoegd.

Antimicrobiële middelen, zoals cocci-diostatika, worden aan veevoeder toegevoegd als groei-bevorderaars. Het bleek dat eradicatie van een aantal bacteriën in de darm van dieren een gunstig effect had op de groei en het gewicht van de dieren.

In 2002 werd in de EU 35% van de geproduceerde antibiotica gebruikt voor dieren. Zes procent van het totaal werd gebruikt als groeipromotor voor dieren. De antimicrobiële middelen wijzigen echter de darmflora van het mestdier én van de consument van het vlees.<sup>14</sup> Avoparcine, een antibiotisch veevoederadditief (evenals vancomycine een glycopeptide), kan een selectie van vancomycine-resistente enterokokken in de darmen van dieren veroorzaken. Deze resistente enterokokken kunnen de darm van de mens koloniseren na consumptie van het vlees van deze dieren.<sup>16</sup> Vanwege de zorg over resistentieontwikkeling bij vee en mens wordt in de EU toevoeging van antimicrobiële middelen aan veevoeder waarschijnlijk in 2006 verboden, tenzij ze gebruikt worden als medicament voor zieke dieren (tabel 2). De antimicrobiële middelen die momenteel door de EU zijn toegestaan als veevoederadditief mogen niet als humaan of veterinair geneesmiddel dienen of eraan verwant zijn.

Contactallergie voor veevoederadditiva is vaker beschreven.<sup>1-11</sup> Allergenen als olaquinox en tylosine zijn nu echter verboden. Vooral de medicinale veevoerders voor zieke dieren kunnen bij de werkers in de veehouderij nog problemen geven. De antimicrobiële middelen die momenteel nog wel als veevoederadditief mogen worden gebruikt staan vermeld in tabel 2. Niettemin kan een aantal van deze middelen aanleiding geven tot contactallergie, zoals in dit artikel is beschreven.

Allergisch contacteczeem is natuurlijk niet de enige oorzaak van handeczeem in de veehouderij. Bij veehouders komt ook veel ortho-ergisch handeczeem voor. Vierenveertig procent van de geteste veehouders met huidklachten bleek atopisch te zijn. Atopische dispositie blijkt een belastende factor te zijn voor ontwikkelen van eczeem bij veehouders. Dat is niet verwonderlijk gezien de aard van het werk. Bij dit onderzoek viel ook op hoeveel mensen in de veehouderij kampen met op seborroïsch eczeem gelijkende klachten van het gelaat en de hals. Wellicht speelt hier een aero-geen type IV allergie voor dierenepitheel nog een rol, zoals voor koeienepitheel is beschreven door Susitaival in Finland.<sup>17</sup>

## LITERATUUR

1. Neldner KH. Contact dermatitis from animal feed additives. *Arch Derm* 1972;106:722-3.
2. Fisher AA. Allergic contact dermatitis in animal feed handlers. *Cutis* 1975;16:201-2.
3. Mancuso G, Staffa M, Errani A, Berdondini RM, Fabbri P. Occupational dermatitis in animal feed mill workers. *Contact Dermatitis* 1990;22:37-41.
4. Guerra L, Venturo N, Tardio M, Tosti A. Airborne contact dermatitis from animal feed antibiotics. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 333-4.
5. Barriga A, Romaguera C, Vilaplana J. Contact dermatitis from avoparcin. *Contact Dermatitis* 1992;27:115.
6. Rodriguez A, Echechipia S, Alvarez M, Muro MD. Occupational contact dermatitis from vitamin B12. *Contact Dermatitis* 1994;31:271.
7. Dal Monte A, Laffi G, Mancini G. Occupational contact dermatitis due to spectinomycin. *Contact Dermatitis* 1994;31:204.

(Vervolg op pagina 96.)

pag 75

adv Glaxo fc

# Huidaandoeningen bij hiv-infectie: de situatie sinds antiretrovirale therapie

H.J.C. de Vries

## INLEIDING

Begin jaren tachtig verscheen een publicatie over een cluster jonge homoseksuele, ogenschijnlijk gezonde, mannen in New York City met het cutane Kaposi-sarcoom (KS).<sup>1</sup> Hiermee werd voor de eerste keer een huidaandoening beschreven passend bij AIDS en werd een epidemie ingeluid die tot vandaag de dag miljoenen heeft getroffen. Aangezien er voor HIV-infecties nog geen afdoende therapie of vaccinatie voorhanden is, lijkt er voorlopig geen einde te komen aan deze pandemie. Ook nu vormen ongebruikelijke of atypisch verlopende infecties vaak de eerste tekenen van een al gevorderde HIV-infectie.

Met de komst van ART (actieve antiretrovirale therapie) in 1996 werd het mogelijk HIV-infecties te behandelen en werd het zinvol om een actief testbeleid te voeren teneinde HIV-infecties in een vroeg stadium op te sporen. Hierdoor kunnen patiënten veel van de afwijkingen die berusten op immuundeficiëntie bespaard blijven.<sup>2</sup>

Helaas woont het grootste deel van de HIV-patiënten in Afrika en Zuidoost Azië en juist hier is ART op dit moment nog te duur of niet voorhanden. In deze gebieden wordt dan ook nog veel aan HIV-gerelateerde pathologie gezien en is het verloop van HIV-infecties in de meeste gevallen dodelijk.

De introductie van ART heeft naast een daling van aan immuundeficiëntie gerelateerde huidaandoeningen geleid tot een toename van specifieke vormen van dermatopathologie zoals toxicodermieën, lipodystrofieën en het Immune Restoratie Inflammatoir Syndroom (IRIS). In dit artikel zal er naast primair aan HIV geïnduceerde huidafwijkingen ook aandacht worden besteed aan door actieve antiretrovirale therapie geïnduceerde huidaandoeningen. Van een patiënt met HIV die zich met huidafwijkingen presenteert, dient allereerst de mate van immuunsuppressie (CD4-aantal, CD4/CD8-ratio), de ziekteactiviteit (viral load uitgedrukt in kopieën per ml), het gebruik van ART, andere antimicrobiële middelen en overige medicatie in kaart worden gebracht. Deze gegevens kunnen het stellen van de diagnose vergemakkelijken. Zo zijn opportunistische infecties eerder

## Samenvatting

HIV-infecties gaan vaak gepaard met opportunistische infecties, neoplasmata en bepaalde huidaandoeningen. Sinds de introductie van ART (actieve antiretrovirale therapie) is de incidentie van opportunistische infecties en neoplasmata gedaald. ART heeft echter veel bijwerkingen zoals toxicodermie, lipodystrofie en het immuunrestoratie inflammatoir syndroom, gekenmerkt door het zichtbaar worden van eerder door immuunsuppressie niet opgemerkte (opportunistische) infecties, (contact)eczemen, en auto-immuunaandoeningen. Herkenning en behandeling van deze - veelal tijdelijke - beelden is van belang teneinde de patiënt te motiveren ART te continueren.

## Summary

HIV infections often cause opportunistic infections, neoplasms, and certain skin conditions with or without itch. Since the introduction of ART (antiretroviral therapy) the incidence of opportunistic infections and neoplasms has decreased. However, ART has many side effects such as drug rashes, lipodystrophia, and the Immune Restoration Inflammatory Syndrome, which is characterised by the emergence of previously through immune suppression unnoticed (opportunistic) infections, (contact) dermatitis, and auto-immune diseases. It is important to recognise and treat these - often temporary - conditions and motivate patients to continue ART.

**HIV, antiretrovirale therapie, infectieus, immuunrestitutie inflammatoir syndroom, immuunrestauratiesyndroom**

**HIV, antiretroviral therapy, highly active, immune reconstitution inflammatory syndrome, immune restoration syndrome**

te verwachten bij duidelijke immuundeficiëntie en leidt medicatiegebruik bij HIV-patiënten vaker tot geneesmiddelenreacties.

## HUIDAFWIJINGEN IN HET KADER VAN DE HIV-INFECTIE

### *De primaire HIV-infectie*

Een HIV-infectie uit zich bij 50 tot 70% van de patiënten als algehele malaise met koorts, myalgieën, gegeneraliseerde lymfadenopathie en hoofdpijn, 3 tot 6 weken na de besmetting.<sup>3</sup> Daarnaast kunnen huidafwijkingen ontstaan

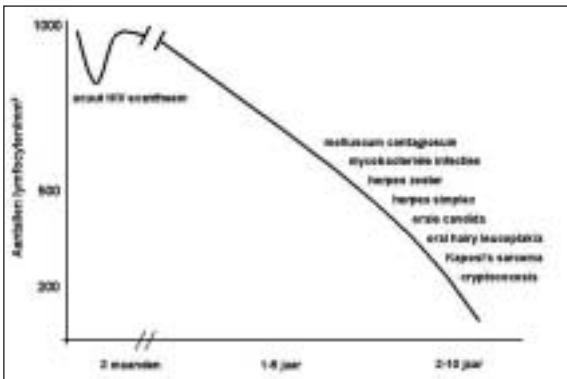
### Correspondentieadres:

Dr. H.J.C. de Vries, dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, E-mail: h.j.devries@amc.nl.

Tevens verbonden aan de SOA polikliniek, Cluster Infectieziekten, GGD Amsterdam.



Figuur 1. Acuut HIV-enantheem.



Figuur 2. Afname van aantallen lymfocyten als maat voor immunodeficiëntie in het kader van HIV-infectie met bijbehorende opportunistische infecties.



Figuur 3. Mollusca contagiosa (a) vóór en (b) na start van ART.

die lijken op het tweede stadium van syfilis: een maculopapuleus exantheem, vaak ook op handpalmen en voetzolen. Ook kunnen er slijmvliesafwijkingen zoals ulceraties en enantheem in de mond en op de genitaliën optreden (figuur 1). Als de verschijnselen van de acute HIV-infectie verdwijnen, volgt een vaak langdurige asymptomatische periode, waarin een proces van voortschrijdende immunodeficiëntie plaatsvindt. Bij gevorderde immunodeficiëntie krijgt de patiënt weer klachten, veelal in de vorm van openvolgende opportunistische infecties die enigszins correleren met de mate van immunodpressie (figuur 2).

*Virusinfecties*

Ongeveer 20% van de HIV-geïnfecteerden krijgt mollusca contagiosa. Vaak zijn ze gelokaliseerd op ongewone plekken zoals in het gezicht (figuur 3a), en zijn zij groter dan bij immunocompetenten. Herpes simplex virusinfecties kunnen zich ook op een ongewone wijze presenteren bij HIV-geïnfecteerden, waarbij chronische grote, pijnlijke en vegeterende ulceraties ontstaan (figuur 4). De laesies reageren



Figuur 4. Chronisch herpes simplex virus ulcus met necrotisch beslag.



Figuur 5. Kaposi's sarcoma, plaque type.

meestal goed op behandeling met guanosine-analogs, zoals valaciclovir of famciclovir in een zoster-schema.

Ook gordelroos kan ernstiger verlopen bij een onderliggende HIV-infectie. Vaak zijn hierbij dan meerdere dermatomen tegelijkertijd betrokken. Kaposi-saroom wordt door het humane herpesvirus type 8 veroorzaakt (figuur 5) en kent verschillende presentatievormen zoals een patch-, plaque- en nodulair type.<sup>4</sup> Behalve aan de huid kan KS zich ook in het maagdarmkanaal en andere organen voordoen en daar tot inwendige bloedingen leiden. 'Oral hairy leucoplakia' komt in het gehele mondslijmvlies voor maar vooral aan de tongrand, en wordt veroorzaakt door het Epstein Barr-virus (figuur 6).

*Bacteriële infecties*

Stafylokokken- en streptokokkeninfecties kunnen bij HIV-patiënten ernstiger en vaak moeilijker te behandelen ziektebeelden zoals folliculitiden en erysipelas veroorzaken.<sup>5</sup> Ook mycobacteriële infecties van de huid, meestal veroorzaakt door atypische mycobacteriën, komen vaker voor.

Syfilis is terug van weggeweest. Naar schatting een kwart tot een derde van de patiënten met een infectieuze, vroege vorm van syfilis heeft een HIV co-infectie. Zoals bij alle ulceratieve SOA verhoogt ook syfilis de transmissiekans van HIV. Omgekeerd is niet bekend of HIV infectie de kans op syfilistransmissie verhoogt. Wel zijn beide SOA sterk gecorreleerd met onveilig seksueel gedrag, wat het optreden van co-infecties kan verklaren. Syfilisinfecties kunnen progressiever verlopen bij HIV-patiënten. Hierbij moet men vooral bedacht zijn op vroeg optredende complicaties zoals syfilitische meningitis.<sup>6</sup>

Bacillaire angiomatose (figuur 7) presenteert zich net zoals KS met livide maculae en papels, maar wordt veroorzaakt door *Bartonella henselae* of *Bartonella quintana*, de bacterie die ook verantwoordelijk is voor de kattenkrabziekte. De infectie wordt overgebracht door huisdieren, alhoewel dit niet altijd anamnestic kan worden bevestigd, en kan goed behandeld worden met erytromycine of doxycycline.



Figuur 6. Oral hairy leukoplakia.



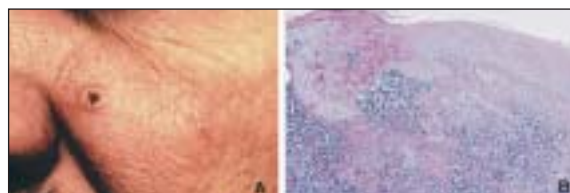
Figuur 7. Bacillaire angiomatose.

### Schimmelinfecties

Bij HIV-geïnfekteerden met een lage weerstand komt orale candidiasis, met wegstrijkbare witte plekken in mond en keel veel voor. Zeldzame schimmelinfecties zoals cryptococcosis (figuur 8) en histoplasmosis (figuur 9) kunnen dan ook optreden, waarbij men bedacht moet zijn op gegeneraliseerde beelden met betrokkenheid van andere organen zoals lever en hersenen.

### Jeukende huidaandoeningen

Mensen met HIV hebben vaak last van hardnekkige jeuk.<sup>7</sup> Dit kan het gevolg zijn van xerosis cutis, diverse vormen van folliculitiden zoals eosinofiele pustuleuze folliculitis en *Pityrosporum* folliculitis, en geneesmiddelreacties. 'Pruritic papular eruption' (PPE) is een specifieke aandoening bij HIV gekenmerkt door urticaria, prurigo en excoriaties. De jeuk bij PPE is daarbij zeer therapieresistent. Recentelijk is gesuggereerd dat PPE een reactief beeld op insectenbeten is.<sup>8</sup> Scabies bij



Figuur 8. Cryptococcosis: (a) klinische afwijking naast de neus en (b) pathologisch substraat met gist organismen dermaal en epidermaal (HE-kleuring).



Figuur 9. Histoplasmosis: (a) klinische afwijkingen op de romp. De viltstiftlijnen demarqueren de *bijpassende* vergrote lever en milt; (b) Pathologisch substraat met dermaal gelegen gistorganismen (Grocott- kleuring).



HIV-geïnficeerden kan zeer uitgebreid zijn en bij diepe immuunsuppressie leiden tot de zeer besmettelijke 'crusted' scabies (scabies Norvegica) (figuur 10).

*Andere dermatologische aandoeningen*

Seborroïsch eczeem is één van de meest voorkomende huidaandoeningen bij HIV-geïnficeerden. Hoewel het ook bij niet-HIV-geïnficeerden vaak voorkomt, ziet men bij HIV-patiënten vaak uitgebreidere en therapieresistente uitingen. In een vergevorderd HIV stadium kunnen haren versneld grijs worden en kan krullend haar spontaan steil worden.

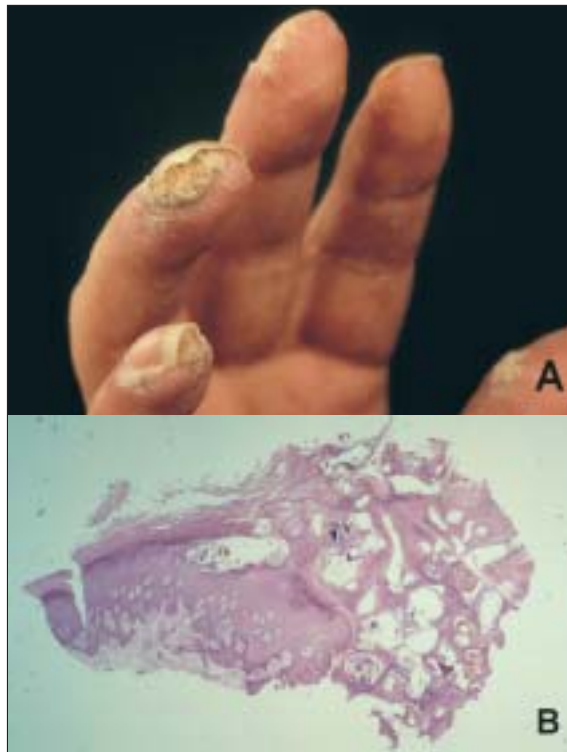
HUIDAFWIJINGEN IN HET KADER VAN DE BEHANDELING MET ANTIRETROVIRALE THERAPIE (ART)

Mensen met HIV hebben meer last van bijwerkingen van geneesmiddelen dan anderen. Daarvoor zijn diverse mogelijke oorzaken aan te wijzen:

1. er ontstaan verschuivingen in de Th1/Th2-balans richting het Th2-cytokine spectrum,<sup>9</sup> waardoor er sneller allergische reacties optreden;
2. door de vele infecties waardoor HIV-patiënten geplaagd worden gebruiken zij meer antibiotica;
3. co-infecties met diverse herpesvirussen maken patiënten extra gevoelig voor geneesmiddelreacties (zoals amoxicilline-reacties bij Epstein Barr-virus en het DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, bij humaan herpesvirus type 6);
4. het gebruik van ART geeft daarnaast ook vaak bijwerkingen doordat ART levenslang moet worden gebruikt, de combinatie van de diverse middelen kan leiden tot onverwachte interacties en bijwerkingen en doordat veel ART-medicamenten vanwege hun levensbelang versneld zijn goedgekeurd door de instanties voor geneesmiddelenregistratie. Hierdoor waren en zijn de complete bijwerkingprofielen vaak nog niet bekend.

*Overgevoelighedsreacties*

Milde geneesmiddelenreacties met huiduitslag en jeuk komen bij aanvang van ART veelvuldig voor, maar ook ernstiger reacties zoals het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn beschreven. De huiduitslag begint meestal 1 tot 3 weken na de start van de medicatie en kan gepaard gaan met koorts. Is de tijd tussen het starten van de medicatie en het ontstaan van de huidafwijking langer dan enkele weken, dan is er meestal een andere oorzaak in het spel, zoals een bijkomende of complicerende infectie of IRIS (zie verder). De medicamenteuze huiduitslag verdwijnt in de helft van de gevallen zonder dat de medicatie hoeft te worden gestaakt. De oorzaak hiervan is onbekend. Symptomatische therapie met corticosteroïden en antihistaminica volstaat. Ontstaan er echter blaren, slijmvliesafwijkingen, orgaanstoornissen en/of hoge koorts,



Figuur 10. Crusted scabies: (a) subungiale afwijkingen en (b) het pathologische substraat met multipele scabies mijten in het stratum corneum (HE-kleuring).

dan moet de medicatie wel worden gestaakt. Bij ernstigere huidreacties kan worden getracht op een later tijdstip het medicijn opnieuw te geven. Een uitzondering hierop is abacavir; herstart van dit middel kan een dodelijke afloop hebben. Ook met nevirapine is voorzichtigheid geboden.

*Lipodystrofiesyndroom*

In 1997 werd voor het eerst melding gemaakt van lipodystrofie bij mensen die ART gebruiken.<sup>10</sup> Dit beeld wordt gekenmerkt door verlies van perifeer gelegen vetweefsel (lipoatrofie) in het gezicht en op de armen, benen en billen (figuren 11 en 12).<sup>11</sup> Daarnaast treedt er centrale herverdeling op van vetweefsel naar de romp en in de nek (buffalo hump; figuur 13). Verder vindt men vaak interne afwijkingen zoals hypercholesterolemie, dyslipidemieën en diabetes mellitus. In eerste instantie werd het lipodystrofiesyndroom toegeschreven aan het gebruik van proteaseremmers. Recente data doen echter vermoeden dat ook de andere klassen van ART lipodystrofie kunnen induceren.<sup>12</sup> Verder blijkt HIV zelf ook lipoatrofie te veroorzaken, daar ook lipodystrofische verschijnselen worden gezien bij patiënten die geen antiretrovirale medicatie gebruiken.

Lipodystrofie ontstaat meestal 2 tot 12 maanden na start van de therapie. Het is cosmetisch zeer storend en kan de ART-therapietrouw in gevaar brengen. Daarnaast is het risico van hart- en vaatproblemen ten gevolge van dyslipidemieën, indien onbehandeld, sterk verhoogd.



Figuur 11. Lipoatrofie in het gezicht.



Figuur 12. Lipoatrofie van het been met pseudo-atletische kenmerken.

#### *Andere bijwerkingen*

Van de proteaseremmers kan vooral indinavir haar- en nagelproblemen geven.<sup>13</sup> Pijnlijke nagelriemontstekingen en haarverlies beginnen meestal 6 maanden na start van de medicatie. Ritonavir kan spontane bloedingen en blauwe plekken geven. Van het oudste anti-HIV-medicijn, zidovudine (AZT), is bekend dat het bandvormige blauwe of bruine nagelverkleuringen kan geven, soms verkleurt de gehele nagel. Ook kan hyperpigmentatie van huid en slijmvliezen optreden (vooral de knokkels en de tongrand) en kunnen de oogwimpers langer worden, iets wat ook is beschreven als gevolg van de HIV-infectie als zodanig (figuur 14).



Figuur 13. Lipodystrofie in de nek (buffalo hump).



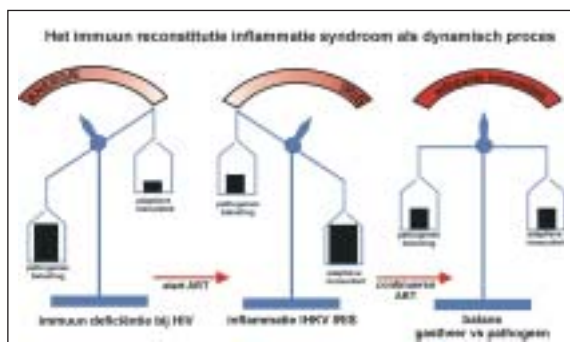
Figuur 14. Verlenging van de oogwimpers zoals gezien kan worden bij het gebruik van zidovudine.

#### HUIDAFWIJINGEN IN HET KADER VAN HET 'IMMUNE RESTORATION INFLAMMATORY SYNDROME' (IRIS)

Na het starten met ART treedt bij de meeste HIV-patiënten (partieel) herstel van het immuunsysteem op. In de beginfase kunnen zich hierbij schijnbaar paradoxale inflammatoire beelden zoals opportunistische infecties, contactallergieën en autoimmuunbeelden voordoen. Deze verschijnselen worden samengevat onder de noemer Immune Restoratie Inflammatie Syndroom (IRIS), ook bekend als 'immune restoration disease' en 'immune

reconstitution syndrome<sup>7,14,15</sup> IRIS ontstaat doordat er tijdens een voortschrijdende HIV-infectie ingrijpende immunologische veranderingen optreden: 1) het absolute aantal CD4<sup>+</sup>-lymfocyten daalt; 2) de verscheidenheid aan unieke T-celreceptoren (normaal 10<sup>8</sup>) daalt, waardoor HIV-patiënten het vermogen verliezen specifieke pathogenen maar ook allergenen te herkennen; 3) onder invloed van HIV vindt er versnelde thymusatrofie plaats, waardoor het regeneratieve vermogen van het adaptieve immuunsysteem (de productie van nieuwe T-celklonen) blijvend verdwijnt; en 4) de al vermelde verschuivingen in de Th1/Th2-balans richting het Th2-cytokinespectrum. Al deze veranderingen kunnen uiteindelijk leiden tot anergie, gekenmerkt door het niet herkennen van bij een gastheer aanwezige pathogenen door het immuunsysteem, waardoor inflammatie uitblijft. Als vervolgens onder invloed van ART (gedeeltelijk) herstel van het adaptieve immuunsysteem plaatsvindt, wordt de anergie doorbroken, waarbij voorheen door het immuunsysteem onopgemerkte pathogenen worden herkend, wat vervolgens tot ontstekingsverschijnselen kan leiden (figuur 15). Zodoende kunnen (opportunistische) infecties plotseling manifest worden, zoals herpes zoster, herpes simplex, acne folliculitis en mycobacteriële infecties. Meestal verdwijnen de ontstekingsverschijnselen die ontstaan als reactie op het infectieuze agens vanzelf, doordat het zich herstellende immuunsysteem het pathogeen uiteindelijk uitschakelt, of doordat er een nieuwe balans tussen pathogeen en gastheer ontstaat (figuur 3b). IRIS kan echter ook levensbedreigend verlopen, bijvoorbeeld bij een tuberculose-infectie. Om deze reden worden potentiële kandidaten voor ART altijd gescreend op TBC, en zonodig behandeld alvorens ART te starten. Ook niet-infectieuze huidafdoeningen zoals atopisch eczeem, allergisch contacteczeem en autoimmuunziekten, die gedurende de onbehandelde HIV-infectie door de anergische status asymptomatisch waren gebleven, kunnen in het kader van IRIS tot klachten leiden.

Meestal herstelt IRIS zich vanzelf wanneer het immuunsysteem zich na enkele weken tot maanden stabiliseert. Ondanks de klachten die IRIS kan geven is het een gunstig proces, passend bij het herstel van



Figuur 15. Het immuunreconstitutie inflammatie syndroom (IRIS) als dynamisch proces. Na start van antiretrovirale therapie (ART) wordt de status van anergie doorbroken en ontstaat een tijdelijke disbalans zich uitend in inflammatoire symptomen. Uiteindelijk ontstaat bij continueren van ART opnieuw een balans en verdwijnen de klachten.

de immuniteit. Vervelender is het *uitblijven* van IRIS bij HIV-patiënten met opportunistische infecties zoals Kaposi-saroom. Hierbij persisteren de afwijkingen na de start van ART, zelfs wanneer een stijging van het absolute aantal CD4-positieve lymfocyten plaatsvindt. Waarschijnlijk speelt thymusatrofie en het daaruit voortvloeiende gebrek aan regeneratie van het T-celreceptorrepertoire een rol. Op dit moment lopen er experimentele studies naar het effect van groeihormoon op het herstellen van thymusatrofie ten gevolge van HIV.<sup>14</sup>

De behandeling van IRIS is gericht op de oorzakelijke factor die verantwoordelijk is voor de pathologie, bijvoorbeeld door antibioticabehandeling van bacteriële aandoeningen. Daarnaast kan symptomatische behandeling worden overwogen zoals lokale corticosteroiden, systemische anti-inflammatoire medicatie, antihistaminica en analgetica.

**DANKBETUIGING**

*Ik ben dr. H.J. Hulsebosch erkentelijk voor het kritisch door-nemen van de tekst en het beschikbaar stellen van de klinische foto's, met uitzondering van figuur 14 die afkomstig is van dr. J. Delescluse. Dhr. R. Rodenburg dank ik voor het vervaardigen van de grafische figuren.*

**LITERATUUR**

1. Hymes KB, Cheung T, Greene JB, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men - a report of eight cases. *Lancet* 1981;318:598-600.
2. d'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:416-23.
3. Hulsebosch HJ, Claessen FA, van Ginkel CJ, Kuiters GR, Goudsmit J, Lange JM. Human immunodeficiency virus exanthem. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:483-6.
4. Buonaguro FM, Tomesello ML, Buonaguro L, et al. Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:138-54.
5. Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. HIV-related skin diseases. *Lancet* 1996;348:659-63.
6. de Vries HJC. HIV en syfilis: een verraderlijke combinatie. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2004;14:209-10.
7. Gelfand JM, Rudikoff D. Evaluation and treatment of itching in HIV-infected patients. *Mt Sinai J Med* 2001;68:298-308.
8. Resneck JS Jr, Van Beek M, Furmanski L, et al. Etiology of pruritic papular eruption with HIV infection in Uganda. *JAMA* 2004;292:2614-21.
9. Heath KV, Montaner JS, Bondy G, Singer J, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Emerging drug toxicities of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Curr Drug Targets* 2003;4:13-22.
10. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997;350:1596.
11. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.
12. McComsey G. Update on mitochondrial toxicity of antiretrovirals and its link to lipodystrophy. *AIDS Rev* 2002;4:140-7.
13. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:284-93.
14. Napolitano LA. Approaches to immune reconstitution in HIV infection. *Top HIV Med* 2003;11:160-3.
15. Stoll M, Schmidt RE. Adverse events of desirable gain in immunocompetence: the Immune Restoration Inflammatory Syndromes. *Autoimmun Rev* 2004;3:243-9.

# Etnische dermatologie, een nieuwe uitdaging

H.E. Menke<sup>1</sup>, H.A.M. Neumann<sup>2</sup>

## DEMOGRAFISCHE VERANDERINGEN IN NEDERLAND\*

De toename van het aantal niet-westerse allochtonen en de veroudering van de samenleving zijn demografische factoren, die de praktijkvoering van de Nederlandse dermatoloog ingrijpend (zullen) beïnvloeden. Ruim 10% van de Nederlandse bevolking bestaat inmiddels uit niet-westerse allochtonen (zie tabel). In de drie grote steden behoort al bijna de helft van de populatie tot deze groep 'nieuwe Nederlanders'. Aangezien niet-westerse allochtonen volgens de door de landelijke overheid gehanteerde definitie personen zijn van wie tenminste één van de ouders in een niet-westers land is geboren, verdwijnen hun nakomelingen na de 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup> generatie als zodanig uit de statistieken van het CBS; verder worden om politieke, culturele en economische redenen mensen uit het voormalig Nederlands Indië en Indonesië beschouwd als westers. Het werkelijke aantal mensen in Nederland van niet-westerse oorsprong is daarom groter dan de getallen in de tabel suggereren.

Niet-westerse allochtonen zijn vooral jong. Tot 2010 zal meer dan driekwart van de totale bevolkingsgroei voor rekening komen van deze groep. De veroudering van de autochtone bevolking zet intussen door en sterfte (op hoge leeftijd) zal leiden tot een absolute afname van het aantal autochtonen.

Demografisch gezien zal de dermatoloog de komende jaren dus in toenemende mate worden geconfronteerd met jonge allochtonen en oude autochtonen.

Het verschijnsel immigratie is natuurlijk niet nieuw voor Nederland. Zo werden de Sefardim rond 1492 door de katholieke vorsten Ferdinand van Aragon en Isabella van Castilië uit Spanje verdreven; veel van deze Joden hebben zich in het tolerante Nederland gevestigd. Verder kwamen in de 17<sup>de</sup> eeuw na herroeping van het edict van Nantes veel Hugenoten vanuit Frankrijk naar Nederland.

Maar de huidige demografische veranderingen zijn vooral het gevolg van de influx van een niet-westers, dus fenotypisch, maar ook cultureel ander mens. Dit heeft ingrijpende consequenties voor de dermatoloog.

### Samenvatting

De Nederlandse dermatologen staan voor een nieuwe uitdaging: de etnische dermatologie. Anno 2006 is tenminste 10 procent van de Nederlandse bevolking niet-westers allochtoon. In de grote steden komt het aandeel van deze groep al in de buurt van 50 procent. Het aandeel van niet-westerse allochtonen in de totale bevolking zal in de nabije toekomst snel toenemen. Etnische dermatologie verschilt in sommige opzichten essentieel van de blanke dermatologie, op grond van biologische, culturele en psychologische determinanten. Het herkennen van huidziekten op de donkere huid kan moeilijk zijn, o.a. door de speciale reactiepatronen. Voor de meeste Nederlandse dermatologen kan de etnische dermatologie grotendeels als terra incognita worden beschouwd. Aan allochtone burgers dient echter een kwalitatief even goede zorg te worden geboden als aan autochtonen. Op de opleiders rust daarom de plicht om binnen het opleidingsprogramma serieus aandacht te besteden aan de etnische dermatologie. Hetzelfde geldt voor de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, o.a. via haar nascholings- en kwaliteitsinstituten.

### Summary

Dutch dermatologists now face a new challenge: ethnic dermatology. In 2006 at least 10 percent of the Dutch population is of non-western ethnicity. In the big cities the contribution of this group mounts to 50 percent of the population. This group will grow fast in the near future. Due to biological, cultural, and psychological determinants ethnic dermatology is in some respects essentially different from white dermatology. Recognition of skin disorders on a dark skin can be difficult, due to different reaction patterns. Ethnic dermatology can to a large extent be considered terra incognita for the majority of Dutch dermatologists. Citizens of non-western (or immigrant) origin are however entitled to dermatologic care of the same quality as white citizens. Therefore, the different aspects of ethnic dermatology should be seriously included in the educational programs for future dermatologists and also in the post-graduate courses for dermatologists.

### etnische dermatologie, allochtonen, pigment

### ethnic dermatology, immigrants, pigment

### RAS EN ETNICITEIT

De verschillende mensen die de aarde bevolken worden op grond van uiterlijke kenmerken onderverdeeld in subspecies of rassen. Tot de hoofdgroepen behoren het kaukasische

<sup>1</sup> Afd. Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

<sup>2</sup> Afd. Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

#### Correspondentie-adres:

Dr. H.E. Menke, Sint Franciscus Gasthuis, afd. dermatologie  
Kleivweg 500, 3045 PM Rotterdam, E-mail: henk@hemenke.demon.nl.

\* De demografische gegevens zijn ontleend aan [www.cbs.nl](http://www.cbs.nl), de internetsite van het Centraal Bureau voor de Statistiek.

(blanke), het mongolide (gele) en het negroïde (zwarte) ras. Er kleven echter bezwaren aan het begrip ras:

- wanneer andere dan uiterlijke kenmerken worden gebruikt, komen de grenzen tussen mensen geheel anders te liggen;
- een wereldwijd toenemend aantal mensen van 'gemengd bloed' is eenvoudigweg niet onder te brengen in een van de gangbare rassen;
- verder is het begrip ras emotioneel beladen, het roept associaties op met zaken die in onze samenleving niet of nauwelijks worden geaccepteerd, zoals superioriteit/inferioriteit, racisme en discriminatie.

In de medische literatuur, met name de Angelsaksische, wordt de laatste jaren steeds vaker het begrip etniciteit gebruikt in plaats van ras, om mensen van een bepaalde afkomst aan te duiden. Het is echter niet eenvoudig om een sluitende definitie van etniciteit te geven. Het wordt enerzijds gebruikt als eufemisme voor ras, anderzijds duidt het op culturele identiteit tussen personen van een bepaalde groep. Aangezien in de humane pathologie zowel biologische als culturele (inclusief sociale en economische) determinanten een rol spelen, lijkt het een zinvolle vervanging van het woord ras.

## ETNISCHE DERMATOLOGIE

Met etnische dermatologie wordt bedoeld: de dermatologie van etnische minderheidsgroepen; in Nederland dus de dermatologie van de niet-westerse allochtoon. Strikt genomen is deze definitie onjuist, want ook de autochtone, blanke Nederlanders vertegenwoordigen een bepaalde etniciteit, maar wij stellen voor ons te confirmeren aan het huidige taalgebruik in de medische literatuur.

De etnische huid is - net als trouwens de blanke huid - geen eenheid, maar vertoont een diversiteit aan typen, waarschijnlijk evolutionair bepaald door omgevingsfactoren. Er is helaas weinig gepubliceerd over de biologische karakteristieken van de etnische huid. De meeste publicaties zijn afkomstig uit de Verenigde Staten en betreffen vergelijkende studies tussen de negroïde en Kaukasische huid. Helaas vertonen veel van deze studies wetenschappelijke tekortkomingen. Voor uitstekende - recentelijk gepubliceerde - overzichten verwijzen wij naar de publicatie van Taylor en die van Wesley en Maibach.<sup>1,2</sup> Op grond van enkele valide lijkende studies kunnen een aantal kenmerken van de negroïde huid worden gedefinieerd:

1. De sterkere pigmentatie van de negroïde huid wordt niet bepaald door een in vergelijking met de blanke huid groter aantal melanocyten per oppervlakte eenheid, maar door een sterkere melanogese, gerelateerd aan de aanwezigheid van grote, solitaire, donker gepigmenteerde melanosomen.
2. De hoornlaag van negroïden is compacter en heeft een hoger vetgehalte dan die van de blanke medemens.
3. Dermale fibroblasten in de negroïde huid zijn talrijker en groter dan bij blanken en bovendien regelmatig bi- of multinucleair.

Tabel 1. Aantal inwoners van Nederland; prognose aantal allochtonen (x 1000).

	2005	2010
<i>Niet-westerse allochtonen</i>		
Afrika	194	192
Azië	302	341
Latijns Amerika	68	82
Marokko	314	352
Nederlandse Antillen en Aruba	130	132
Suriname	328	342
Turkije	358	389
<b>Totaal</b>	<b>1696</b>	<b>1831</b>
<i>Westerse allochtonen</i>		
<b>Totaal</b>	<b>1422</b>	<b>1463</b>
<i>Autochtonen</i>		
<b>Totaal</b>	<b>13177</b>	<b>13169</b>
<b>Totale bevolking</b>	<b>16295</b>	<b>16462</b>
<i>In % van de totale bevolking</i>		
Niet-westerse allochtonen	10,4%	11,1%

4. De haarfollikel van negroïden is spiraalvormig gekruld en vormt een scherpe hoek met het huidoppervlak; de haardoorsnede is afgeplat terwijl die bij blanken ovaal is.

Kennis van bouw en functie van de etnische huid is belangrijk om specifieke reactiepatronen van de donkere huid te begrijpen. Hiertoe behoren: postinflammatoire hyper- en hypopigmentaties, de excessieve fibroblastaire reactie waardoor keloïd wordt gevormd, de granulomateuze reactie, bijvoorbeeld het frequent voorkomen van sarcoïdose bij negroïden, de papuleuze reactie, bijvoorbeeld bij pityriasis rosea en de amyloïdreactie bij de diverse vormen van primaire cutane amyloidose.<sup>3</sup> Op grond van onze huidige, beperkte kennis van de biologie van de etnische huid kan helaas de meerderheid van de specifieke klinische fenomenen van de donkere huid niet worden verklaard.

Maar naast biologische factoren zijn ook culturele determinanten belangrijk. Voorbeelden van cultureel (inclusief sociaal-economisch) bepaalde huidziekten zijn de afwijkingen van haar en hoofdhuid, die worden geïnduceerd door diverse ontgroezingsmethoden inclusief de 'hot comb' en gebruik van chemische 'straighteners'. Daarnaast dermatosen veroorzaakt door gebruik van producten die de huid kunnen opleken. Bij Aziaten ziet men regelmatig strikt circulaire, muntgrote, erythemateuze purpura-achtige of soms gehyperpigmenteerde laesies, die te herleiden zijn tot 'cupping': het aanbrengen van zuignappen op de huid ter behandeling van koortsende ziekten.

Een ander aspect van de etnische dermatologie is de moeilijke herkenning van huidziekten op de donkere huid, indien men hier niet in geschoold is. Binnen de door Darier zo goed geformuleerde klassieke efflorescentieel leer speelt met name erytheem een belangrijke rol. Het waarnemen van erytheem is moeilijker naarmate de

huid van nature donkerder van kleur is. Pityriasis rosea is een goed voorbeeld van een moeilijke diagnose bij een donkere huid, omdat enerzijds het erytheem moeilijk valt waar te nemen en anderzijds, in tegenstelling tot de blanke huid, daarbij ook papuleuze elementen kunnen voorkomen. Dit betekent dat in de scholing dan wel nascholing ook aandacht besteed moet worden aan de verfijning van de klinische diagnostiek.

## DE EXISTENTIËLE BETEKENIS VAN PIGMENT VOOR DE GEKLEURDE MENS

Pigment is een zeer belangrijke determinant in de etnische dermatologie en zeker niet alleen om biologische redenen. De psychosociale betekenis van pigment voor de gekleurde mens komt op dramatische wijze tot uiting in het helaas veel te weinig bestudeerde en bij artsen vaak onbekende fenomeen van 'skin bleaching'.<sup>4</sup> Hoewel de gepigmenteerde huid beschermt tegen zonneschade, inclusief het ontstaan van huidkanker, beschouwt lang niet iedereen met een donkere huid zijn /haar biologische kleur als een zegen. Door gebruik (misbruik?) van middelen als hydrochinon, sterke corticosteroiden en kwikverbindingen wordt getracht een tintje lichter te worden. Uit onderzoek blijkt dit een complex fenomeen te zijn, dat als een antwoord op discriminatie kan worden gezien; maar het lijkt ook gerelateerd te zijn aan het westers schoonheidsideaal, het verhogen van de sociale status, het vinden van een huwelijkspartner en het verhogen van kansen op de arbeidsmarkt.

Pigmentstoornissen, bijvoorbeeld vitiligo en postinflammatoire hypopigmentatie, kunnen op de psyche van de gekleurde mens een zekere impact hebben: wat voor de ene slechts een onbeduidend cosmetisch probleem is, kan bij de andere gevoelens van maatschappij-gerelateerde onzekerheid veroorzaken; een enkele keer kan zelfs een zodanig ernstig psychisch probleem ontstaan, dat verwijzing naar de psychiater nodig is.

Een ander psychologisch aspect van pigment is, dat door angst voor lepra binnen bepaalde etnische groepen, een relatief onbeduidende hypopigmentatie zoals pityriasis alba een stigmatiserend effect kan hebben. Overigens zal lepra altijd in de differentiaaldiagnose moeten staan van pityriasis alba bij iemand uit een gebied waar lepra nog endemisch is.

Wellicht is de grote psychosociale impact van objectief (door de bril van de Nederlandse arts) gezien onbeduidende pigmentstoornissen, te herleiden tot de existentiële betekenis van pigment voor de gekleurde mens.

## DE UITDAGING

De etnische dermatologie, mede bepaald door bovenstaande karakteristieken, is voor de meeste Nederlandse dermatologen (opgeleid in de 'autochtone derma-

tologie') terra incognita. De afgelopen jaren is er in Nederland zeker wel enige aandacht geweest voor de etnische dermatologie: zo wordt er eenmaal in de 5 jaar in het kader van het landelijk cursorisch onderwijs aan artsen in opleiding tot dermatoloog, een college gewijd aan de etnische dermatologie; zo zijn er enkele artikelen gepubliceerd door in dit onderwerp geïnteresseerde Nederlandse dermatologen; verder zijn door het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen diverse onderzoeken met een innovatief karakter geïnitieerd, m.b.t. pigmentstoornissen op de donkere huid. Maar toch, de aandacht die dit onderwerp krijgt is onvoldoende gezien het toenemend aantal patiënten, de complexiteit van de problematiek en de onbekendheid van de Nederlandse dermatoloog met deze materie. Uitgaande van het principe dat aan allochtone burgers een kwalitatief even goede zorg geboden dient te worden als aan autochtonen is verspreiding van kennis en verdieping van inzicht noodzakelijk. Verspreiding in de zin van het verspreiden van kennis naar alle (toekomstige) dermatologen en verdieping in de zin van vergroting van ons inzicht in de biologische en culturele determinanten, om zodoende betere zorg te kunnen verlenen. Om dit doel te bereiken is een grondige aanpak nodig. De voor Nederland relevante aspecten van de etnische dermatologie, gerelateerd aan de diversiteit van hier aanwezige allochtone bevolkingsgroepen zal in kaart gebracht moeten worden. Wetenschappelijk onderzoek is nodig voor verdieping van inzicht. Voor de praktijk zullen, in het kader van de evidence-based medicine, protocollen opgesteld moeten worden voor de behandeling van dermatosen op de donkere huid.

Gezien de demografische ontwikkelingen in Nederland zijn de opleiders genoodzaakt om binnen het opleidingsprogramma serieus aandacht te besteden aan de etnische dermatologie, bijvoorbeeld door dit expliciet op te nemen in de competenties. Qualitate qua kan dit geëxtrapoleerd worden naar de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie binnen haar nieuwe verantwoordelijkheid om de nascholing kwalitatief op een hoger peil te brengen.

Motivatie en inzet zijn nodig om grenzen te verleggen. De kwaliteit van de dermatologische zorg die de komende jaren aan de allochtone medeburgers wordt geboden zal leren of de Nederlandse dermatoloog de nieuwe uitdaging wil accepteren.

## LITERATUUR

1. Taylor SC. Skin of color: Biology, structure, function and implications for dermatologic disease. *Supplement to J Am Acad Dermatol* 2002;46:s41-s62.
2. Wesley NO, Maibach HI. Racial (Ethnic) differences in skin properties, the objective data. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:843-60.
3. Menke HE, Noordhoek Hegt V, Zuidwijk I, Snels GCTM, Westerhof W. Gehyperpigmenteerde golvende lijntjes in de etnische huid; een kenmerk van primaire gelokaliseerde cutane amyloïdose. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2006;16:66-71.
4. Menke HE, Gomes PE, Lamur H en Westerhof W. Een tintje lichter. *Medisch Contact* 2001;56:89-91.

## LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Redactie: dr. P.C. van Voorst Vader en dr. J. Toonstra

## Syfilis en 'sudden deafness': otitis luetica?

**A.H. van Houten,<sup>1</sup> P.C. van Voorst Vader,<sup>1</sup>  
N. van Cruisen,<sup>2</sup> H.G. Sprenger,<sup>3</sup> J.T.M. van Leeuwen,<sup>3</sup>  
R.H. Enting,<sup>4</sup> L.I. Los,<sup>5</sup> B. Meyer<sup>6</sup>**

In Nederland is er een syfilis (lues)-epidemie onder mannen, die sex hebben met mannen (MSM), sedert circa 2000, nog steeds voortdurend.<sup>1</sup> Een niet onaanzienlijk deel van deze mannen is HIV-positief. In Groningen startte de epidemie in 2002. Er werden in het tijdvak 2003-2005 in Groningen op de SOA-polikliniek van de Afdeling Dermatologie van het UMCG circa 60 patiënten/jaar gezien met vroege syfilis (lues I, lues II, lues latens recens, d.w.z. acquisitie <1 jaar tevoren). Otitis luetica is een complicatie, die in Groningen minder frequent werd vastgesteld dan uveitis luetica (2002-2005: 8x uveitis, 5/8 HIV-positief; 3x otitis, 3/3 HIV-positief). Thans worden vier patiënten, allen MSM en HIV-positief, besproken met vroege syfilis en 'sudden deafness', waarbij gedacht werd aan otitis luetica.

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

**Patiënt A***Anamnese*

De patiënt werd op 17 juni 2002 voor het eerst gezien, op de SOA-polikliniek. Vanaf 1 juni had hij jeukende huidafwijkingen op de romp, sedert 10 juni ook palmair. Sinds circa 2 weken had hij last van gehoorverlies, links > rechts, met tinnitus (oorsuizen) links en kortdurende vertigo (draaiduizeligheid). Hij had geen last van oorpijn of looporen. Geen oogklachten. De mannelijke partner was recentelijk voor lues I bij de huisarts behandeld. Er was oraal contact. De patiënt was niet bekend als zijnde HIV-seropositief.

**Dermatologisch onderzoek**

De huid toonde een kleinvlekkig exantheem op romp en handpalmen. Er was geen ulcus genitaal of oraal. In de hals waren pijnlijke lymfomen palpabel.

**Samenvatting**

Beschreven worden vier patiënten met 'sudden deafness' bij vroege syfilis (<1 jaar tevoren geacquireerd), allen HIV-positief en homoseksueel. Het gehoorverlies werd bij drie patiënten (patiënten A, B en C) veroorzaakt door otitis luetica, bij de vierde patiënt (patiënt D) door otitis media met effusie (OME). Uveitis luetica werd geconstateerd bij patiënt C en D. Behandeling vond plaats met penicilline (i.v.), met genezing van huid- en oogafwijkingen. Het gehoorverlies herstelde zich bij de patiënt met OME, maar er was blijvend gehoorverlies bij de drie patiënten met otitis luetica. Asymptomatische neuro-lues werd geconstateerd bij patiënt C en lijkt in het algemeen vaker bij uveitis dan otitis luetica gezien te worden. Laboratoriumcriteria voor neuro-lues worden besproken. Zowel bij otitis als uveitis luetica is i.v. penicilline therapie aangewezen.

**Summary**

Four patients with sudden deafness and early syphilis (acquired <1 year previously), all HIV-positive and homosexual, are described. The loss of hearing was caused by luetic otitis in three patients (patients A, B and C) and by otitis media with effusion (OME) in the fourth patient (patient D). Luetic uveitis was found in patient C and D. Treatment was given by penicillin (i.v.), with healing of skin- and eye disorders. Hearing became normal in patient D (OME), but there was persistent hearing loss in the three patients with luetic otitis. Asymptomatic neurosyphilis was diagnosed in patient C and seems to occur more frequently in luetic uveitis than luetic otitis. Laboratory criteria for neurosyphilis are discussed. Penicillin intravenously is the treatment of choice for luetic otitis as well as uveitis.

**syfilis, sudden deafness, otitis luetica****syphilis, suddes deafness, otitis luetica****KNO-onderzoek**

Het rechteroor liet een normaal trommelvliesbeeld met luchthoudend middenoor zien. Links werd een gaaf trommelvlies met een sclerotische plaque op het onderste deel van het trommelvlies gezien met daarachter een luchthoudend middenooraspect. Toondrempelaudiogram toonde een fors perceptief gehoorverlies beiderzijds (70 dB). Het spraakverstaan was rechts maximaal 65% en links 90%.

<sup>1</sup> Afd. Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen<sup>2</sup> Afd. Keel-, Neus- en Oorheelkunde, Universitair Medisch Centrum Groningen<sup>3</sup> Afd. Infectieziekten/Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen<sup>4</sup> Afd. Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen<sup>5</sup> Afd. Oogheelkunde, Universitair Medisch Centrum Groningen<sup>6</sup> Laboratorium Infectieziekten, Groningen

Correspondentieadres: P.C. van Voorst Vader, Afd. Dermatologie, UMCG, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen; E-mail adres: p.c.van.vorst.vader@derm.umcg.nl.

**Neurologisch onderzoek**

Klinisch geen aanwijzingen voor neurolyues, behoudens het gehoorverlies.

**Laboratoriumonderzoek**

Zie tabel 1. HIV-serologie: EIA positief, Western blot HIV-1 positief.

**Diagnose**

'Sudden deafness' beiderzijds met tinnitus links en vertigo door otitis luetica met fors perceptief gehoorverlies beiderzijds, bij lues II, waarschijnlijk geacquireerd door oraal contact, bij patiënt, die HIV-seropositief bleek; geen liquorafwijkingen behoudens verhoogd albuminequotiënt.

**Beleid/therapie**

Patiënt werd juni 2002 poliklinisch behandeld met benzathinebenzylpenicilline 2,4 ME i.m. op dag 1, 8 en 15, waarmee remissie van de huidafwijkingen optrad. Er trad geen Herxheimer-reactie op. Er werd geen i.v. penicilline-therapie gegeven (juni 2002 was er in het UMCG nog geen standaard uveitis en otitis luetica-beleid). Door de polikliniek infectieziekten/interne geneeskunde werd vastgesteld, dat de serologisch aangetoonde HIV-infectie geen indicatie vormde voor HAART (CD<sup>4+</sup>-cellen 540/μl, HIV-RNA >100.000 kopieën/ml; HIV-infectie stadium A1). Bij KNO-controle in september 2002 was er beperkte verbetering van het gehoorverlies: het spraakverstaan was beiderzijds maximaal 90% met een 40 dB verschoven curve. De voorgeschreven hoortoestellen bevielen goed.

**Patiënt B***Anamnese*

Een 53-jarige man presenteerde zich mei 2004 op de spoedpolikliniek van de afdeling KNO vanwege gehoor-

verlies links sedert circa 6 weken, met tinnitus. Er was geen oorpijn, loopoor of vertigo, echter wel een instabiel gevoel. Er waren geen oogklachten. In het kader van het 'sudden deafness'-protocol van de Afdeling KNO werd luesserologie (TPPA) aangevraagd, die positief bleek. Januari 2004 was de TPPA negatief. In 1985 bleek patiënt HIV-seropositief, waarvoor hij sinds 1997 HAART gebruikte, met goede immuniteit (juli 2004: 580 CD<sup>4+</sup>-lymfocyten, HIV-RNA niet detecteerbaar). De patiënt was sedert 30 jaar bekend met psoriasis. Er bestond risicogedrag ten aanzien van SOA met onbeschermd anaal en oraal contact.

**Dermatologisch onderzoek**

Op coeur en handpalmen rode maculae, 0,5-1 cm groot, op handpalmen deels met randschilfering. Geen pathologische lymfeklieren palpabel.

**Histopathologisch onderzoek**

Biopsie laesie handpalm: epidermaal geen specifiek beeld, subepidermaal een perivasculair infiltraat met lymfocyten en plasmacellen.

**Neurologisch onderzoek**

Klinisch geen aanwijzingen voor neurolyues, behoudens het gehoorverlies.

**KNO onderzoek**

De trommelvliezen waren beide gaaf, grijs en glanzend met daarachter een luchthoudend middenoor. Toondrempelaudiometrie toonde links ernstig perceptief gehoorverlies voor alle toonhoogten (gemiddeld 50 dB) en rechts hoge tonen perceptief gehoorverlies. Het vestibulair onderzoek liet zien dat de labyrinten symmetrisch calorisch prikkelbaar waren.

**Laboratoriumonderzoek**

Zie tabel 1.

**Diagnose**

'Sudden deafness' links met ernstig perceptief gehoorverlies, tevens hoge tonen perceptief gehoorverlies rechts, naast tinnitus links en instabiliteit, door otitis luetica (links > rechts), bij lues latens recens (of lues II) bij een HIV-positieve psoriasispatiënt met goede immuniteit tijdens HAART; lichte ontstekingsreactie in de liquor cerebrospinalis, waarschijnlijk in het kader van de HIV-infectie, geen asymptomatische neurolyues volgens Syphilis Guideline IUSTI/WHO Europe 2001 en TPPA-index Wenen 2000 (tabel 2).

**Therapie/Belooop**

De patiënt werd opgenomen op de afdeling infectieziekten/interne geneeskunde en behandeld met penicilline-G intraveneus, 6 d.d. 1,5 ME gedurende 14 dagen (suboptimale dosering). Er trad geen Herxheimer-reactie op. Na 10 dagen werd prednisolon 1 d.d. 60 mg gedurende 7 dagen toegevoegd, omdat er geen verbetering optrad van het gehoorverlies. De laatste dagen van

Tabel 1. Resultaten laboratoriumonderzoek.

	Patiënt A	Patiënt B	Patiënt C	Patiënt D
<b>Serum</b>				
TPPA	≥1:5000	≥1:5000	1:20.000	1:20.000
FTA-abs-test	+	+	+	+
VDRL-test	1:32	1:125	1:64	1:64
<b>Liquor</b>				
TPPA	-	1:64	1:2048	1:125
VDRL-test	-	-	1:2	-
Mononucleairen/mm <sup>3</sup>	4	14	37	127
Alb. quotiënt x1000 (N: <7,4)	8,4	9,0	11,3	17
IgG-index (N: <0,70)	0,46	0,56	0,88	0,69
TPPA-index Wenen 2000 (N: <70)	0	7	163	7
Asymptomatische neurolyues		-	-	+ -
Finale diagnose	L II*/OL*	LLR*/OL	LLR*/OL/UL*	LII/UL/OME*

\* LII=lues II, LLR= lues latens recens, OL=otitis luetica, UL=uveitis luetica, OME=otitis media met effusie.



Tabel 2. **Laboratoriumcriteria neurolues.**

1. liquor TPPA positief  
en
2. verhoogd aantal mononucleaire cellen in liquor (>10/mm<sup>3</sup>)  
en
3. IgG-index  $\geq 0,70$  of VDRL-test positief.

Additioneel criterium: TPPA-index Wenen 2000 >70\*

- IgG-index = (IgG liquor : IgG serum) : (albumine liquor : albumine serum)
- TPPA-index Wenen 2000 = (TPPA titer liquor) : (albumine quotiënt x 1000)
- Albumine quotiënt/ratio = albumine liquor (mg/l) : albumine serum (mg/l)

\* Spreadsheet verkrijgbaar bij auteurs

de opname leek het gehoorverlies te verbeteren, terwijl ook het oorsuizen links minder werd. Bij revisie op de polikliniek KNO ongeveer een maand na therapie bleek bij audiometrisch onderzoek het gehoor links over alle frequenties met gemiddeld 20 dB verbeterd, maar matig gehoorverlies bleef bestaan. Een hoortoestel was echter niet nodig.

### Patiënt C

#### Anamnese

Een 31-jarige man bezocht 6 december 2004 de SOA-polikliniek voor controle van de luesserologie na behandeling van lues I (2002) en lues II (juni 2004). De patiënt gaf aan sinds 5 weken zo goed als doof te zijn met het rechteroor. Daarbij had hij last van tinnitus rechts en instabiliteit, geen vertigo. Er waren geen klachten van oorpijn of looporen. Het linkeroor gaf geen problemen. Ook had hij al langere tijd (circa 8 weken) visusklachten beiderzijds, die verbeterden na een doxycyclinekuur (1<sup>ste</sup> dag 200 mg, daarna 6 dagen 100 mg d.d.) van de huisarts in de periode 15-22 november 2004. Sedert september 2004 waren er keel- en mondslijmvliesklachten, die niet geassocieerd waren met het ontstaan van huidafwijkingen. In januari 2004 was de VDRL-test negatief, d.d. 21-06-2004 1:128 (toen lues II, waarvoor Penidural® 2,4 ME i.m. d.d. 25-06-2004), d.d. 23-07-2004 1:32, d.d. 17-11-2004 1:128. In 2000 bleek de patiënt HIV-positief, stadium AI, waarvoor geen behandeling maar wel controle op de polikliniek infectieziekten werd afgesproken. In november 2004 was het aantal CD<sup>4+</sup>-cellen 420/ $\mu$ l, HIV-RNA >100.000 kopieën/ml. Er was persisterend risicogedrag ten aanzien van SOA.

### Dermatologisch onderzoek

Verspreid over de romp folliculitisbeeld, geen palmo-plantaire betrokkenheid. In de mondholte erosies op palatum en rhagaden op de tong. Links submandibulair was een pathologische lymfeklier palpabel.

### Neurologisch onderzoek

Klinisch geen aanwijzingen voor neurolues, behoudens het gehoorverlies.

### KNO onderzoek

Bij inspectie van de oren werden geen afwijkingen geconstateerd. Bij toondrempelaudiometrie werden rechts geen reacties waargenomen (>120 dB, functioneel doof) en links een licht gemengd gehoorverlies (20-50 dB). Het spraakverstaan was rechts geheel afwezig en links was de curve 15 dB naar rechts verschoven.

### Oogheelkundig onderzoek

Milde uveitis beiderzijds, normale visus.

### Laboratoriumonderzoek

Zie tabel 1.

### Diagnose

‘Sudden deafness’ met rechts functionele doofheid en links gemengd gehoorverlies, naast tinnitus rechts en instabiliteit, door otitis luetica (rechts > links), tevens uveitis luetica beiderzijds en asymptomatische neurolues (volgens Syphilis Guideline IUSTI/WHO Europe 2001 en TPPA-index Wenen 2000), bij stomatitis luetica, geacquireerd door oraal contact, bij een HIV-positieve patiënt zonder HAART.

### Therapie/Beloop

De patiënt werd opgenomen op de afdeling infectieziekten/interne geneeskunde voor intraveneuze behandeling met penicilline-G, 6 d.d. 3 ME gedurende 14 dagen. Er trad geen Herxheimer-reactie op. Tijdens opname verbeterde het gehoor enigszins en verdwenen de resterende oogklachten en de stomatitis. Zes maanden na de plotse doofheid toonde toondrempelaudiometrie een verbeterd gehoor, maar rechts persisterend ernstig perceptief gehoorverlies (50-100 dB), terwijl links het testresultaat nagenoeg onveranderd was. Een hoorapparaat was niet noodzakelijk. Het starten van HAART werd nog niet geïndiceerd geacht. Controle van de liquor wordt overwogen.

### Patiënt D

#### Anamnese

Een 57-jarige man kwam januari 2004 op de SOA-polikliniek met huiduitslag sedert 4 weken op coeur, handen en gelaat. Daarnaast was er sinds ongeveer twee weken gehoorverlies met tinnitus, eerst links, later ook rechts. Tevens had hij last van enkele seconden durende duizeligheid, zonder evidente vertigo. Looporen en oorpijn hadden zich niet voorgedaan. Hij gaf aan verkouden te zijn geweest voorafgaand aan de slechthorendheid. Sedert 3 dagen oogklachten beiderzijds (zag zwarte vlekjes). De patiënt was sinds 2002 bekend als HIV-positief, stadium AI. November 2003 was het aantal CD<sup>4+</sup>-cellen 370/ $\mu$ l, HIV-RNA 610.000 kopieën/ml. De patiënt kreeg geen HAART. Er was persisterend risicogedrag ten aanzien van SOA.

**Dermatologisch onderzoek**

Diffuus maculopapuleus exantheem op rug, buik, armen en handpalmen. Geen pathologische lymfeklieren palpabel.

**Neurologisch onderzoek**

Klinisch geen aanwijzingen voor neurolyues, behoudens mogelijk het gehoorverlies.

**KNO-onderzoek**

In beide oren was een rustig, intact trommelvlies te zien met vocht in het middenoor. Toondrempelaudiogram toonde symmetrisch gemengd gehoorverlies met een geleidingscomponent van 40-60 dB voor de lage tonen (passend bij otitis media met effusie) en een perceptieve component voor de hoge tonen (80 dB op 8 kHz), passend bij presbycusis of otitis luetica. Spraakaudiometrie toonde beiderzijds een 55 dB naar rechts verschoven curve. Impedantiemetric bevestigde het otoscopisch beeld met beiderzijds een komvormige curve.

**Oogheelkundig onderzoek**

Milde uveitis beiderzijds, normale visus.

**Laboratoriumonderzoek**

Zie tabel 1.

**Diagnose**

'Sudden deafness' met tinnitus beiderzijds en duizeligheid door otitis media met effusie (OME, steriele ontsteking) beiderzijds, bij hoge tonen perceptief gehoorverlies beiderzijds door presbycusis (ouderdomslechthorendheid) of otitis luetica, tevens milde uveitis luetica beiderzijds, bij lues II bij een HIV-positieve patiënt zonder HAART; matige ontstekingsreactie in de liquor cerebrospinalis, waarschijnlijk in het kader van de HIV-infectie, geen asymptomatische neurolyues volgens Syphilis Guideline IUSTI/WHO Europe 2001 en TPPA-index Wenen 2000.

**Therapie en beloop**

De patiënt werd opgenomen op de afdeling infectieziekten/interne geneeskunde voor intraveneuze behandeling met penicilline-G 6 d.d. 2 ME gecombineerd met dosis prednisolon 1 d.d. 60 mg gedurende 2 weken, wegens lues II met mogelijke N. VIII uitval. Voor de OME werd xylometazoline neusspray voorgeschreven. Er was geen Herxheimer-reactie. De oogklachten verdwenen. Het gehoor bleek twee maanden later subjectief genormaliseerd. Ook was er geen duizeligheid of tinnitus meer aanwezig. Bij KNO-onderzoek bleek een luchthoudend middenooraspect. Het toondrempelaudiogram liet een zuiver perceptief gehoorverlies van de hoge tonen zien met drempels oplopend naar 50-60 dB voor 8 kHz. Aangezien uit de periode vóór syfilis audiometrische gegevens niet voorhanden waren, kon niet gedifferentieerd worden tussen perceptief gehoorverlies door presbycusis of lues.

**BESPREKING**

'Sudden deafness' wordt gedefinieerd als het plotseling ontstaan van subjectief gehoorverlies. Het is een symptoom, geen diagnose. Differentiaal-diagnostisch moeten onder andere overwogen worden: (cerumen)prop, otitis media (steriel of bacterieel), ototoxische medicatie, ziekte van Ménière, brughoeftumor, syndroom van Cogan, perilymfefistel, multiple sclerose, labyrinthitis, neuritis vestibularis, herpes zoster oticus en idiopathische sudden sensorineural hearing loss (SSHL). Otitis media met effusie (OME) wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van vloeistof in het middenoor zonder verschijnselen van acute otitis media (serieuze otitis media). Bij 'sudden deafness' wordt voor de diagnostiek MRI-onderzoek aanbevolen. Dat werd bij onze patiënten niet verricht, aangezien er al snel aan otitis luetica gedacht werd (MSM, HIV-positief). Patiënten met otitis luetica kunnen, net als patiënten met uveitis luetica, verder asymptomatisch zijn (geen andere symptomen van syfilis).<sup>2,3</sup> Volgens het 'sudden deafness'-protocol van de Afdeling KNO, dat in het UMCG gehanteerd wordt, dient men bij plotselinge doofheid routinematig lues-serologie aan te vragen.

Otitis luetica wordt beschouwd als een diagnose 'per exclusionem', waarbij anamnese, klinisch beeld en serologie steun geven aan de diagnose. Aanvankelijk is het gehoorverlies vaak unilateraal, later kan ook het andere oor aangedaan raken.<sup>4</sup> Alle patiënten met otitis luetica tonen perceptief (sensorineuraal) gehoorverlies.<sup>5</sup> Naast het gehoorverlies kunnen een aantal begeleidende verschijnselen optreden: tinnitus (oorsuizen), vertigo (draai- duizeligheid) en instabiliteit. Of het risico van otitis (en uveitis) luetica bij HIV-positieve patiënten verhoogd is, is onbekend.<sup>6</sup> Er lijkt een verhoogd risico te zijn op een ernstig beloop van uveitis luetica bij HIV-positiviteit.<sup>7</sup>

De pathogenese van vroege en late otitis luetica verschilt.<sup>8,9</sup> Vroege otitis luetica wordt veroorzaakt door een zogenaamde meningoneuro-labyrinthitis van de N. acusticus en N. vestibularis (twee takken van N. VIII). Dat geeft enerzijds klachten van perceptief gehoorverlies en tinnitus, anderzijds van vertigo. Late otitis luetica is het gevolg van osteitis en periostitis van de 'otic capsule', waardoor endolymfatische hydrops en eventueel fixatie van de gehoorbeentaken ontstaan. Dat geeft dezelfde klachten als vroege otitis luetica met aanvullende geleidingscomponent door trommelvliesperforatie en/of fixatie van de gehoorbeentaken.

Asymptomatische neurolyues, met liquorafwijkingen volgens de criteria van de Syphilis Guideline IUSTI/WHO Europe 2001 [tabel 2; ref. 10] kan voorkomen bij otitis luetica, maar slechts bij een minderheid van de patiënten. Bij herhaling wordt beschreven dat liquoronderzoek in de meeste gevallen (in het pre-HIV-tijdperk) niet afwijkend is.<sup>4,5,9,11-13</sup> Steckelberg et al. bijvoorbeeld rapporteerden liquorafwijkingen bij 6/23 (26%) otitis luetica patiënten.<sup>5</sup> En bij de drie HIV-positieve otitis luetica-patiënten in het UMCG werd bij 1/3 (33%) asymp-

tomatische neuroloes vastgesteld. Een mogelijke verklaring voor het frequent ontbreken van liquorafwijkingen bij otitis luetica is, dat de bloedhersenbarrière een scheiding vormt tussen de perilymfe in het binnenoer en de liquor cerebrosppinalis, ondanks dat de perilymfe gedeeltelijk afgeleid is van de liquor.<sup>13</sup> Niettemin zou men de diagnose neuroloes kunnen stellen, wanneer er sprake is van N. VIII betrokkenheid, al wordt er bij liquoronderzoek niet voldaan aan de criteria voor neuroloes van de Syphilis Guideline IUSTI/WHO Europe 2001.

Bij uveitis luetica lijkt asymptomatische neuroloes frequenter voor te komen dan bij otitis luetica.<sup>6</sup> In het UMCG werden bij 5/8 (62,5%) vroege lues-patiënten met uveitis luetica liquorafwijkingen met pleiocytose gevonden (4/5 HIV-positief). De betekenis van liquorafwijkingen bij otitis en uveitis luetica (bij vroege lues) is moeilijk te beoordelen, want bij vroege lues (lues II en lues latens recens) wordt sowieso bij circa 40% asymptomatische neuroloes geconstateerd, terwijl bij HIV-positieve patiënten frequent (aspecifieke) liquorafwijkingen worden gevonden.<sup>14,15</sup>

Aan de laboratoriumcriteria voor neuroloes van de Syphilis Guideline IUSTI/WHO Europe 2001 kan men de TPPA-index Wenen 2000 toevoegen.<sup>6,10,16</sup> Die index is echter slechts in één onderzoekscentrum gevalideerd, bij vrijwel uitsluitend HIV-negatieve symptomatische neuroloes-patiënten. In 2004 werd de interpretatie ten aanzien van de cut-off value aangepast [persoonlijke mededeling B.L. Schmidt]. Wij hebben positieve ervaringen met deze index en gebruiken een spreadsheet om de index te berekenen (zie tabel 2). De belangrijkste indicatie voor liquoronderzoek is en blijft de aanwezigheid van klinische verschijnselen verdacht voor neuroloes.

Om het risico van falen van de therapie en blijvend functieverlies te minimaliseren zal men bij otitis en uveitis luetica bij voorkeur i.v. penicillinetherapie geven. Daarom is het aantonen van asymptomatische neuroloes bij dergelijke patiënten, mits (verdere) klinische neurologische afwijkingen zijn uitgesloten, niet absoluut noodzakelijk.

De Syphilis Guideline IUSTI/WHO Europe 2001 adviseert als dosis bij intraveneuze toediening van benzylpenicilline G of 0,15 ME/kg/dag of 12-24 ME/dag, verdeeld over 6 doses/dag gedurende 10-21 dagen.<sup>10</sup> Ondanks het ontbreken van, voor zover ons bekend, gecontroleerd onderzoek, is het bij veel KNO-artsen gebruikelijk bij patiënten met otitis luetica systemische steroïdtherapie toe te voegen aan de antibiotische behandeling. Onder KNO-artsen is bekend, dat prednison een stabiliserend effect heeft op plotseling perceptief gehoorverlies, zoals optreedt bij otitis luetica.<sup>17</sup> Mogelijk speelt het onderdrukken van de ontstekingsreactie een belangrijke rol. De in de literatuur aanbevolen doseringen van de systemische steroïdtherapie variëren sterk. Een dosering van 40 mg per dag gedurende minimaal 4 weken wordt bij herhaling beschreven, eventueel te continueren bij verbetering van de klachten.<sup>18-20</sup> Een ander bij KNO-artsen gebruikt doseringsschema is starten op dag 1 met 1 mg/kg prednison, daarna afbouwen met 10 mg/dag. Daarnaast is een (onbewezen) indicatie voor systemische

steroïdtherapie de preventie van een Herxheimer-reactie. Deze kan bij otitis luetica geassocieerd kan zijn met verergering van doofheid en vertigo.<sup>2,21</sup> Bij HIV-patiënten kan er een relatieve contra-indicatie voor systemische steroïdtherapie zijn wegens de immunosuppressie.<sup>22</sup>

De prognose van otitis luetica bij vroege lues is niet zo gunstig, terwijl onze ervaring bij uveitis luetica (bij vroege lues) wel gunstig is (bij alle 8 behandelde patiënten compleet herstel). Frequent is er na behandeling van otitis luetica blijvend gehoorverlies. Bij alle drie ons bekende patiënten met bewezen otitis luetica werd blijvend gehoorverlies geconstateerd, waardoor bij 1 van de 3 patiënten een hoortoestel noodzakelijk was. In 1993 werd het volgende resultaat gemeld na i.v. penicillinetherapie gecombineerd met prednison bij 18 patiënten: bij 4/16 (25%) verbetering van het gehoor, bij 10/14 (71%) vermindering van de tinnitus en bij 6/9 (66%) afname van de evenwichtsstoornissen.<sup>23</sup> Vroege behandeling van de klachten leidt tot een beter eindresultaat.<sup>5,24</sup>

Uiteraard is bij otitis luetica niet alleen controle bij de KNO-arts geïndiceerd, maar ook serologische controle bij de dermatoloog. Volgens Europese syfilis experts wordt bij zowel HIV- als HIV+ patiënten afsluitend liquoronderzoek na standaard therapie van vroege lues niet (meer) noodzakelijk geacht [P.C. van Voorst Vader: persoonlijke mededeling].<sup>25</sup> Het risico op ontwikkeling van symptomatische neuroloes vanuit een eventueel aanwezige asymptomatische neuroloes na standaard i.m. penicilline therapie van vroege syfilis bij HIV-negatieve patiënten is volgens de beschikbare gegevens zo klein, dat afsluitend liquoronderzoek niet geïndiceerd is. Dat geldt waarschijnlijk ook voor HIV-positieve patiënten: er zijn thans geen gegevens, die erop wijzen, dat er een duidelijk toegenomen risico is op ontwikkeling van symptomatische neuroloes ondanks standaard i.m. therapie van vroege syfilis, laat staan na i.v. penicillinetherapie, zoals bij otitis of uveitis luetica bij vroege lues gegeven wordt. Er is niets op tegen in overleg met patiënt liquoronderzoek op asymptomatische neuroloes te verrichten bij patiënten met vroege syfilis met verdenking op otitis en/of uveitis luetica en het effect van de therapie op eventuele liquorafwijkingen, met name pleiocytose,<sup>25</sup> te monitoren. Het lijkt op dit moment echter niet waarschijnlijk, dat dat dwingend noodzakelijk is binnen het kader van verantwoorde patiëntenzorg.

#### LITERATUUR

1. Schippers EF, Dam AP van, Lavrijsen APM. Sterke toename van het aantal syfilispatienten in Nederland: vroegtijdige herkenning en behandeling van groot belang. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 1221-6.
2. Vercoe GS. The effect of early syphilis on the inner ear and auditory nerves. *J Laryngol Otol* 1976; 90: 853-61.
3. Balkany TJ, Dans PE. Reversible sudden deafness in early acquired syphilis. *Arch Otolaryngol* 1978; 104: 66-8.
4. Becker GD. Late syphilitic hearing loss: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Laryngoscope* 1979; 89: 1273-88.
5. Steckelberg JM, McDonald TJ. Otologic involvement in late syphilis. *Laryngoscope* 1984; 94: 753-7.
6. Van Voorst Vader PC. Syphilis management and treatment. *Dermatol Clin* 1998; 16: 699-711.

7. Shalaby IA, Dunn JP, Semba RD, et al. Syphilitic uveitis in HIV-infected patients. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 469-73.
8. Cumming S. Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 4th edition. Editor: Cumming CW. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.
9. Darmstadt GL, Harris JP. Luetic hearing loss: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Am J Otolaryngol* 1989; 10: 410-21.
10. Goh BT, van Voorst Vader PC. European guideline for the management of syphilis. *Int J STD & AIDS* 2001; 12, Suppl 3: 14-26. Website: www.iusti.org
11. McNulty JS, Fassett RL. Syphilis: an otolaryngologic perspective. *Laryngoscope* 1981; 91: 889-905.
12. Dobbin JM, Perkins JH. Otosyphilis and hearing loss: response to penicillin and steroid therapy. *Laryngoscope* 1983; 93(12):1540-3.
13. Hughes GB, Rutherford I. Predictive value of serologic tests for syphilis in otology. *Ann Otol Laryngol* 1986; 95: 250-9.
14. Abdulle S, Hagberg L, Gisslén M. Effects of antiretroviral treatment on the blood-brain barrier integrity and intrathecal immunoglobulin production in neuroasymptomatic HIV-1 infected patients. *HIV Med* 2005; 6: 164-9.
15. Marshall DW, Brey RL, Cahill WT, et al. Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1988; 45: 954-8.
16. Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD & AIDS* 2000; 11: 224-34.
17. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 772-6.
18. Zoller M, Wilson WR, Nadol JB. Treatment of syphilitic hearing loss. Combined penicillin and steroid treatment in 29 patients. *Ann Otol* 1979; 88: 160-6.
19. Morrison AW. Management of severe deafness in adults. *Proc Roy Soc Med* 1969; 62: 959-65.
20. Hendershot EL. Luetic deafness. *Otolaryngol Clin N Am* 1979; 11: 43-7.
21. Wetherill JH, Webb HE, Caterall RD. Syphilis presenting as an acute neurological illness. *Br Med J* 1965; 5443: 1157-8.
22. Linstrom CJ, Pincus RL, Leavitt EB, et al. Otologic manifestations of HIV-related disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 680-7.
23. Linstrom CJ, Gleich LL. Otolaryngology: diagnostic and therapeutic update. *J Otolaryngol* 1993; 22: 401-8.
24. Wong RT, Lepore ML, Burch GR, et al. Luetic hearing loss. *Laryngoscope* 1977; 87: 1765-1769.
25. Van Voorst Vader PC. Syfilis (lues): nieuwe ontwikkelingen en aandachtspunten. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2004; 14: 347-52.

## Decubitus graad 4 (diepe decubitus) met intacte huid bij een dwarslaesiepatiënt

C.C.W. Theunissen, J.T. Zeilstra,\* P.C. van Voorst Vader, S.H. Kardaun, F.W.J. Leeman\*

**D**at men ook bij een intacte huid aan decubitus moet denken bewijst onderstaande casus. Dwarslaesiepatiënten vormen een belangrijke risicogroep voor het ontstaan van decubitus en een chronisch beloop daarvan. Onderstaande casus betreft een dwarslaesiepatiënte, die een diepe decubitus (graad 4 decubitus) ontwikkelde met een intacte huid.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

#### Anamnese

Een 25-jarige vrouw bezocht de polikliniek wegens een progressieve zwelling ter plaatse van de linkerheup, sinds 2 maanden bestaand. De klachten begonnen in eerste instantie met een rode plek. Later ontstond ook schilfering en secundaire hyperpigmentatie. Ze had geen pijnklachten en kon zich geen trauma herinneren. De huid bleef steeds intact.

De voorgeschiedenis vermeldde in januari 2004 spondylodese na een auto-ongeluk, waarbij een dwarslaesie ter hoogte van Th-12 ontstond. De uitval was moto-

### Samenvatting

Ook bij intacte huid moet er gedacht worden aan decubitus. Het snel herkennen van decubitus is van belang om oorzakelijke factoren weg te nemen en uitbreiding te voorkomen. Een multidisciplinaire benadering is daarbij onontbeerlijk. In dit artikel wordt een rolstoelgebonden dwarslaesiepatiënt beschreven, die decubitus graad 4 (diepe decubitus) met intacte huid ontwikkelde ter plaatse van de trochanter major links, waarschijnlijk door interne druk. Er wordt ingegaan op de oorzaken van decubitus bij dwarslaesiepatiënten.

### Summary

Even with intact skin the possibility of pressure sores should not be dismissed. Early recognition of a pressure sore is important for adequate treatment and prevention of progression. Multidisciplinary intervention is essential. A wheelchair patient with spinal cord injury is described, who developed a pressure sore grade IV with intact skin at the left site of the trochanter major, probably caused by internal pressure. Causes of pressure sores in spinal cord injury patients are discussed.

### decubitus, dwarslaesie

### decubitus, spinal cord injury, pressure sore

risch compleet en sensibel incompleet. Daardoor werd zij rolstoelgebonden, met adequate aanpassingen van zitkussen en rolstoel, als adequaat beoordeeld door de afdeling revalidatie, die de patiënte begeleidde. Zij was

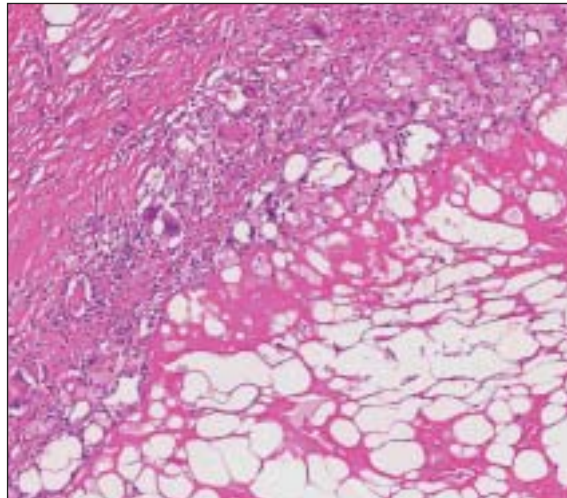
Afd. Dermatologie, Universitair Medisch Centrum, Groningen.

\* Lid UMCG Wondteam

Correspondentieadres: Mw. C.C.W. Theunissen, Afdeling Dermatologie, UMCG, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen; E-mail adres: c.c.w.theunissen@derm.umcg.nl.



Figuur 1. Pathologische, maar intacte huid ter plaatse van de dermale/subcutane fibrotische tumor op de linkerheup.



Figuur 2. Histopathologisch onderzoek van de tumor op de linkerheup: dermaal/subcutaan fibrose, tevens subcutaan vetnecrose met geringe ontsteking.

niet incontinent en deed aan zelfkatheterisatie. Er waren toenemend beenspasmen. Medicatie: paracetamol, baclofen, oxybutynine en zo nodig bisacodyl-klysma's.

#### Dermatologisch onderzoek

Ter hoogte van de linker trochantor major was een solitaire, scherp afgrensbare, subcutane tumor palpabel, 6,0 x 8,5 cm groot, vrij beweegbaar ten opzichte van de onderlaag. Ter plekke toonde de huid scherp begrensde roodheid met atrofie blanche-achtige witte lijnen plus schilfering, omringd door hyperpigmentatie (figuur 1).

#### Histopathologisch onderzoek

Een ponsbiopsie en een incisiebiopsie toonden littekenweefsel. Het plastisch chirurgische totale excisiepreparaat liet een intacte epidermis zien, tevens dermaal en subcutaan littekenweefsel, maar ook subcutaan uitgebreide vetnecrose plus een gering lymfocytair ontstekingsinfiltraat (figuur 2). Daarin waren enkele multinucleaire reuscellen en schuimcelmacrofagen zichtbaar.

#### Laboratoriumonderzoek

BSE, CRP, leukocyten, leukocyten differentiatie: normaal.

#### Beeldvormend onderzoek

Duplexonderzoek: tot een diepte van ongeveer 3 cm een echo-dense, niet-gekapselde structuur. MRI: subcutaan het beeld van vetnecrose, geen aanwijzingen voor bursitis, osteomyelitis of reactief oedeem.

#### Consult decubitussteam

Niet optimale rolstoelsituatie. Het fixeren van de wervels met behulp van plaatmateriaal had gevolgen voor de flexibiliteit van de ruggengraat. Er ontstond daardoor een loodrechte druk van de torso op het bekkendeel, waardoor de trochanters beiderzijds extra druk naar buiten ontvingen. Dat werd versterkt door spierverval.

#### Diagnose

Decubitus graad 4 (diepe decubitus) met intacte huid door interne druk ter plaatse van de trochantor major links bij een dwarslaesiepatiënt, met dermaal/subcutaan fibrosing.

#### Behandeling en beloop

De patiënte werd gezien door de orthopedisch chirurg, die een bursitis en onderliggende osteomyelitis uitsloot. Zij ontwikkelde na een cystitis, behandeld door de huisarts, malaise, koorts en blaas- en darmincontinentie. Vangwege de kans op sepsis werd opnieuw antibiotische behandeling ingezet. Gestart werd met amoxicilline/clavulaanzuur viermaal daags 500/125 mg gedurende een week, met goed effect.

Om het risico van uitbreiding van de decubitus ter plaatse van de tumor op de linkerheup te verminderen, werd de tumor geëxideerd door de plastisch chirurg. De huid werd gesloten middels een fasciocutane rotatielap. De wond genas voorspoedig. Follow-up vond plaats bij de afdeling revalidatie. Na het verwijderen van het plaatmateriaal van de spondylodese uit de wervelkolom zullen opnieuw drukmetingen plaatsvinden en zo nodig rolstoelaanpassingen.

Tijdens het onderzoekstraject ontwikkelde de patiënte ter plaatse van de trochanter major rechts een laesie met een klinisch beeld gelijkend op de initiële laesie ter linker zijde, namelijk maculaire roodheid (figuur 3). MRI-onderzoek toonde ook daar ter plekke vetnecrose, echter in mindere mate dan links. Zij ondervond daarvan geen hinder en progressie bleef uit. Voor deze laesie werd een expectatief en preventief beleid gevoerd.

#### BESPREKING

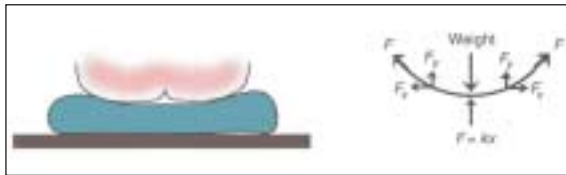
Decubitus wordt gedefinieerd als schade aan de huid en onderliggend weefsel veroorzaakt door druk-, schuif-



Figuur 3. Maculaire roodheid ter plaatse van de trochanter major rechts, waar MRI-onderzoek subcutane vetnecrose aantoonde, net als op de linkerheup.

wrijfkrachten en/of een combinatie daarvan. Bij decubitus graad vier is er sprake van aantasting met weefselnecrose en/of schade aan spieren, botweefsel of ondersteunende weefsels *met of zonder* schade aan epidermis en dermis.<sup>1</sup> Bij de beschreven casus is er sprake van graad vier decubitus met intacte huid. Naar wij aannemen heeft de necrose van de diepe decubitus tot dermale/subcutane fibrosering geleid.

Deze diepe decubitus lijkt te zijn ontstaan door een combinatie van de volgende drukfactoren: a) door de 'permanente' zithouding veranderden de interne drukkrachten, waarbij de spiermassa van het niet-dominante (aangedane) been het eerste afnam, daardoor ontstond een asymmetrische houding en krachtenverdeling; b) rond het benige uitsteeksel van de trochanter major ontstond daardoor een grote interne druk op een relatief klein oppervlak. Er werd in eerste instantie gedacht



Figuur 4. Het 'hangmateffect': een foam-kussen met weinig rek-bare hoes geeft toename van de membraanspankracht  $F_y$ .

aan het 'hangmatefenomeen', hetgeen wordt veroorzaakt door een te strakke hoes om het zitkussen, waardoor de drukverdelende eigenschappen van het kussen teniet worden gedaan. Dat zou het risico van decubitus hebben versterkt door zijwaartse schuifkrachten (figuur 4).<sup>2,3,4</sup> Onze patiënt bleek echter wel degelijk een adequaat roho-zitkussen te hebben. Wij veronderstellen dan ook dat de zijwaartse schuifkrachten ontstonden door de rigiditeit ten gevolge van de spondylodese van de wervelkolom en het verlies van spierkracht, waardoor de beide trochanters naar buiten werden 'geduwd'.

In het algemeen geldt, dat bij dwarslaesiepatiënten de collageenbiosynthese verstoord is door toename van het collageenmetabolisme. Toegenomen excretie van glucosyl-galactosyl hydroxylysine in de urine is geassocieerd met het ontwikkelen van decubitus.<sup>5</sup>

Bij een letsel boven Th-6, hetgeen hier niet het geval was, ontbreekt tevens het compensatiemechanisme van de huid door veranderingen in het autonome zenuwstelsel. Een goede regulatie van de lichaamstemperatuur ontbreekt daardoor. De verstoorde huidcirculatie wordt versterkt door een functionele afname van adrenerge receptoren.<sup>4,6</sup> De subcutane bloeddoorstroming (vertraagde reflow) neemt bij dwarslaesiepatiënten bij weinig druk al af.<sup>6</sup> Dat alles tezamen maakt de huid van een dwarslaesiepatiënt extra kwetsbaar voor decubitus. Ongeveer 40% van alle dwarslaesiepatiënten ontwikkelt vroeg of laat decubitus.<sup>4</sup> De trochanter is één van de voorkeurslokaties.<sup>4</sup>

#### LITERATUUR

1. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Decubitus. Tweede herziening. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 2002.
2. Defloor T, Dehoucke J. Decubitus: van oorzaken tot preventie. Dwingeloo: KAVANAH, 1999.
3. Denne WA. The hammock effect in wheelchair cushion covers. *Paraplegia* 1981; 19: 38-42.
4. Webster JG. Prevention of pressure sores. Engineering and clinical aspects. Bristol, Philadelphia and New York: Adam Hilger, 1991.
5. Rodriguez GP, Garber SL. Prospective study of pressure ulcer risk in spinal cord injury patients. *Paraplegia* 1994; 32: 150-8.
6. Teasell RW, Arnold JM, Krassioukov A, et al. Cardiovascular consequences of loss of supraspinal control of the sympathetic nervous system after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 506-16.

# Metastatische Morbus Crohn

R.R. van den Bos,<sup>1</sup> A.J.P. van Tilburg,<sup>2</sup> D.G.T.C.M. Snels,<sup>1</sup>  
V. Noordhoek Hegt,<sup>3</sup> M.C.G. van Praag<sup>1</sup>

**M** Crohn is een chronische ontsteking waarbij alle delen van het maag-darmkanaal kunnen zijn aangedaan. Kenmerkend voor deze inflammatoire ziekte is de ontsteking, die zich in alle lagen van de darmwand bevindt en niet uitsluitend in de mucosa.<sup>1</sup> Extra-intestinale complicaties, zoals artritis, uveïtis, episcleritis en primaire scleroserende cholangitis komen regelmatig voor bij M. Crohn; het meest voorkomend zijn echter de huidafwijkingen. Deze worden bij 14-44% van de patiënten gezien.<sup>2</sup> Meestal zijn de huidafwijkingen niet specifiek, zoals erythema nodosum, pyoderma gangrenosum en het syndroom van Sweet, of primair per continuitatem. Zeer zeldzaam zijn de metastatische huidafwijkingen bij M. Crohn. Deze term wordt gebruikt voor niet-necrotiserende granulomateuze lesies in de huid die niet in verbinding staan met de tractus gastrointestinalis. Het ontstaansmechanisme is nog onduidelijk; wel komen ze vaker voor indien het colon betrokken is bij het ontstekingsproces en als er sprake is van klinisch actieve ziekte.<sup>3</sup> Meestal bevinden de lesies zich op de extremiteiten of in de intertrigineuze gebieden.<sup>4</sup> In dit artikel beschrijven wij een patiënte met huidafwijkingen op de rug die berusten op metastatische M. Crohn.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Op onze Polikliniek Dermatologie zagen wij een 84-jarige patiënte die zich presenteerde met sinds korte tijd bestaande jeukende plekken op de rug. Zij had niet eerder vergelijkbare klachten gehad. Wel was zij reeds jaren bij ons bekend met diverse huidaandoeningen. Bij haar werd tweemaal een basaalcelcarcinoom verwijderd (op de kin en rechts temporaal in 1999 en 2004). Verder was zij onder behandeling voor psoriasis vulgaris aan armen en benen. De voorgeschiedenis vermeldt verder een hemicolectomie in verband met een coloncarcinoom, M. Crohn van het terminale ileum (in 2002 gediagnos-

### Samenvatting

M. Crohn is een inflammatoire darmziekte met een nog grotendeels onopgehelderde etiologie, waarbij de gehele tractus digestivus betrokken kan zijn. Extra-intestinale afwijkingen komen veelvuldig voor bij deze chronische darmontsteking. De huid is frequent bij het ziekteproces betrokken. Meestal uit zich dit in erythema nodosum, pyoderma gangrenosum of het syndroom van Sweet, of in huidafwijkingen per continuitatem. Zeldzaam zijn de zogenaamde metastatische huidafwijkingen bij M. Crohn. Deze term wordt gebruikt voor niet-necrotiserende granulomateuze huidlesies die niet in verbinding staan met de tractus gastrointestinalis. Wij presenteren hier een patiënte met erythemateuze plaques op de rug; klinisch werd gedacht aan granuloma annulare. Na histopathologisch onderzoek bleek het beeld echter te passen bij metastatische M. Crohn. Beschreven wordt het klinisch beeld, het aanvullend onderzoek en de differentieel diagnostische overwegingen bij deze patiënte. Tevens wordt kort ingegaan op de etiologie en de mogelijkheden van behandeling.

### Summary

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease, which can affect the entire gastrointestinal tract. Extra-intestinal manifestations do regularly occur and the skin is often affected. The most frequently occurring skin lesions are erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, and Sweet's syndrome. Also perianal and oral lesions, which are in direct contact with the inflammatory sites, are common. Metastatic Crohn's disease of the skin, however, is a very rare manifestation of the disease and this term is used for isolated non-necrotizing granulomatous skin lesions not associated with the gastrointestinal tract. We report on a patient who presented with erythematous plaques on the back; the clinical suspicion was annular granuloma. After histopathologic examination the case appeared to be metastatic Crohn's disease. The clinical findings, additional investigations, and the differential diagnosis of the findings in our patient are described. The etiology and treatment options are also briefly evaluated.

**metastatische Morbus Crohn,  
granulomateuze huidafwijkingen,  
granuloma annulare**

**metastatic Crohn's disease,  
granulomatous skin disease, granuloma  
annulare**

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie

<sup>2</sup> Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten

<sup>3</sup> Afdeling Pathologie

Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. M.C.G. van Praag, dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Kleiweg 500, 3045 PM Rotterdam, Tel.: 010-4616127, E-mail: m.vanpraag@sfg.nl.

ticeerd middels endoscopie met biopten), atriumfibrilatie en status na hypothyreoïdie. De patiënte had geen koorts of andere klachten; zij had een weinig actieve M. Crohn met weinig buikklachten, een stabiel gewicht en alleen neiging tot diarree waarvoor zij loperamide gebruikte.

#### Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij op de onderrug van patiënte multipele erythemateuze, licht verheven nummulaire plaques (figuur 1). Tevens zagen wij mid-thoracaal een annulaire plaque met een duidelijk verheven rand (figuur 2). Op grond van het klinisch beeld werd in eerste instantie gedacht aan granuloma annulare.

#### Histopathologisch onderzoek

Huidbipten van de rug toonden een zeer uitgebreide granulomateuze ontsteking met vele epitheloïde histiocyten en meerkernige reuscellen in de gehele dermis tot aan de subcutis (figuur 3). Er was daarbij geen sprake van verkazing in de granulomen of van necrobiose van het collageen bindweefsel. Met aanvullende kleuringen werden geen bacteriën, schimmels of zuurvaste staven gevonden. Vreemdlichaam materiaal werd evenmin aangetoond. Er was geen sprake van panniculitis, zoals bij erythema nodosum. Deze bevindingen passen niet in het kader van de klinische diagnose granuloma annu-



Figuur 1. Erythemateuze, licht verheven nummulaire plaques op de rug van patiënte.

lare, maar beter bij sarcoïdose of M. Crohn. Gezien het feit dat patiënte bekend was met M. Crohn, leek een cutane manifestatie van M. Crohn in dit geval het meest waarschijnlijk.

#### Laboratoriumonderzoek en X-thorax

Ter uitsluiting van sarcoïdose werd een thoraxfoto gemaakt en het ACE bepaald. De thoraxfoto bleek volledig normaal en ook het ACE was niet verhoogd (13 U/l). Tevens werd ter uitsluiting van cutane tuberculose een Mantoux-test verricht, die negatief was. Het overige laboratoriumonderzoek toonde het volgende: BSE 24 mm, CRP 5 mg/l, Hb 7,6 mmol/l, Ht 0,37 l/l, MCV 74 fl (verlaagd), leukocyten  $9,2 \times 10^9/l$ , trombocyten  $389 \times 10^9/l$ , Na 143 mmol/l, K 3,7 mmol/l, creatinine 79  $\mu\text{mol/l}$ , bilirubine 14  $\mu\text{mol/l}$ , ASAT 24 U/l, ALAT 22 U/l, AF 101 U/l, gamma-GT 8  $\mu\text{g/l}$ , albumine 30 g/l (verlaagd), ferritine 18  $\mu\text{g/l}$  (verlaagd), lysozym 696 kU/l (verhoogd) en TSH 2,52 mU/l.

#### Diagnose

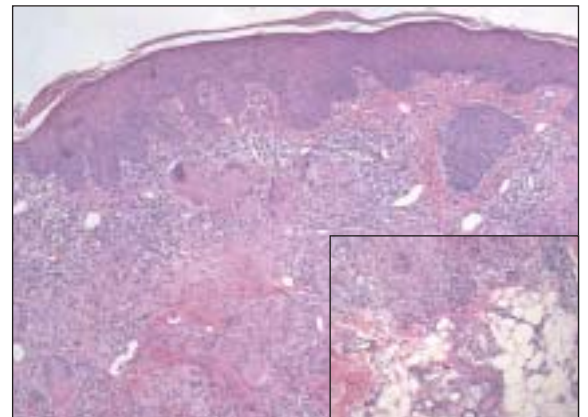
Metastatische Morbus Crohn.

#### Therapie en beloop

Wij schreven de patiënte clobetasol propionaatcrème (klasse 4 steroid) voor, zonder resultaat. Daarna werd gestart met tacrolimuszalf 0,1% eveneens zonder veel effect.



Figuur 2. Mid-thoracaal een annulaire plaque met een duidelijk verheven rand.



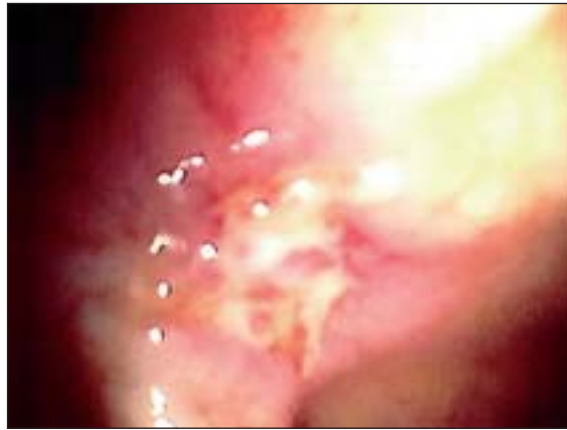
Figuur 3. Huidbiopt met in de gehele dermis confluerende epitheloïdcelgranulomen waarin vele meerkernige reuscellen. Geen verkazing of necrose (HEX100). Inzet: Diepe dermis met granulomen op de overgang naar de subcutis (HEX200).



## BESCHOUWING

M. Crohn is een in 1932 voor het eerst beschreven chronische inflammatoire darmziekte, die de gehele tractus gastro-intestinalis kan betreffen. Vrijwel altijd zijn het terminale ileum en/ of het colon betrokken bij het ontstekingsproces. De etiologie van de ziekte is nog grotendeels onopgehelderd. De meest voorkomende klachten zijn (bloederige) diarree, buikpijn, moeheid, gewichtsverlies en koorts.<sup>5</sup> De diagnose wordt gesteld middels endoscopisch darmonderzoek, histologisch onderzoek van darmbiopsies en het uitsluiten van andere oorzaken. Het ontstekingsproces kenmerkt zich bij endoscopisch onderzoek door het aanwezig zijn van erosies, grillige ulcera, pseudo-poliepen, verlies van haustae, fibrotische stricturen en lineaire littekenvorming.<sup>6</sup> Typisch voor M. Crohn zijn daarbij afteuze ulcera, 'cobblestones' en de discontinuïteit van het ontstekingsproces. Dit laatste uit zich in zogenaamde 'skip lesions': gezonde stukken mucosa tussen ontstoken darmslijmvlies gelegen. Histologisch onderzoek van darmbiopsies laat een transmurale ontsteking zien bestaande uit lymfocyten, plasmacellen en in mindere mate granulocyten.<sup>7</sup> Bij 15-44% van de patiënten worden tevens epitheloïde celgranulomen waargenomen in het darmslijmvlies.<sup>8,9</sup> Het ontbreken hiervan, zoals bij onze patiënte, pleit dus niet tegen de diagnose M. Crohn. Extra-intestinale afwijkingen zoals uveïtis, episcleritis, artritis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum en primair scleroserende cholangitis komen frequent (21-36%) voor bij M. Crohn.<sup>10</sup> Cutane afwijkingen komen het meest voor en kunnen in drie groepen ingedeeld worden. Ten eerste kunnen niet specifieke huidafwijkingen optreden, zoals erythema nodosum, pyoderma gangrenosum en het syndroom van Sweet. Ten tweede zijn er de huidafwijkingen die per continuïtatem bij de ziekte optreden. De derde categorie bestaat uit de zeer zeldzame metastatische huidafwijkingen bij M. Crohn. Dit zijn huidlocalisaties van de ziekte buiten de perianale en orale locaties. Sinds de eerste keer dat metastatische M. Crohn door Parks<sup>11</sup> in 1965 is beschreven, zijn slechts zo'n 50 casus van patiënten met dit ziektebeeld in de literatuur gerapporteerd. Enige recente casusbeschrijvingen zijn hier in de referentielijst opgenomen.<sup>12-19</sup>

Metastatische M. Crohn kan zich manifesteren als lichenoid papels, erythemateuze noduli of plaques. De laesies kunnen ook ulcererend van aard zijn. De huidafwijkingen komen het meest voor aan de benen en intertrigineus. Laesies op het gelaat, scrotaal, vulvair en op de romp zijn ook beschreven. Het ontstaansmechanisme van metastatische M. Crohn in de huid is nog onduidelijk. Dikwijls is er sprake van een simultaan verhoogde gastro-intestinale ziekteactiviteit. Gesuggereerd wordt dat de granulomen ontstaan als gevolg van een immunoreactie van circulerende darmantigenen met antilichamen in de huid, of dat de granulomateuze laesies door het Kôbnerfenomeen ontstaan, bijvoorbeeld na een minimale huidinfectie.<sup>20</sup> Histopathologisch wordt metastatische M.



Figuur 4. Endoscopisch beeld van het ileum van onze patiënte. Klein, enigszins irregulair ulcus in het terminale ileum met erytheem en oedeem van de omgevende mucosa.

Crohn gekenmerkt door een granulomateuze dermatitis met epitheloïde histiocyten en meerkernige reuscellen, zoals ook bij sarcoïdose kan worden gezien.<sup>21</sup> De diagnose metastatische M. Crohn wordt gesteld op basis van de combinatie van klinisch en histologisch onderzoek. Belangrijk is het ziektebeeld te differentiëren van erythema nodosum, sarcoïdose, granuloma annulare en cutane tuberculose, die sterk kunnen lijken op de huidafwijkingen bij metastatische M. Crohn. Cutane M. Crohn kent geen algemeen geaccepteerde behandeling. Uit de weinige casus die beschreven zijn in de literatuur blijkt dat de huidafwijkingen doorgaans slecht reageren op lokale therapie zoals corticosteroiden. Wel wordt een positief resultaat gemeld van behandeling met infliximab en methotrexaat.<sup>22</sup> Deze behandeling hebben wij overigens bij onze patiënte niet ingesteld, omdat zij geen systemische therapie wilde. Tevens wordt verbetering na behandeling met een combinatie van prednison en sulfasalazine beschreven.<sup>23</sup> Het behandelen van de onderliggende M. Crohn leidt bij sommige patiënten tot vermindering van de huidafwijkingen.<sup>24</sup> Overigens wordt frequent gemeld dat de prognose van de huidlaesies over het algemeen goed is; de meeste laesies genezen uiteindelijk. De tijdsduur tot genezing kan echter variëren van enkele weken tot jaren. Klinisch kan metastatische M. Crohn moeilijk te herkennen zijn. Zeker als de afwijkingen aan de benen gelokaliseerd zijn, kan differentiatie met erythema nodosum zeer moeilijk zijn. Wellicht blijkt het ziektebeeld minder zeldzaam als men vaker de mogelijkheid van metastatische huidafwijkingen bij M. Crohn overweegt en histopathologisch onderzoek laat verrichten.

## LITERATUUR

1. Meer J van der, Stehouwer CDA, Ottolander GJH den. Interne geneeskunde. 3de Editie. Houten/ Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996, p. 714-28.
2. Crowson AN, Nuovo GJ, Mihm MC, Magro C. Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum, and its pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16S rRNA is associated with the gastrointestinal but not the cutaneous manifestations of Crohn's disease. *Hum Pathol* 2003;34:1185-92.

3. Hackzell-Bradley M, Hedblad MA, Stephansson EA. Metastatic Crohn's disease. *Arch Dermatol* 1996;132:928-32.
4. Tavela Veloso F. Skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:50-3.
5. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898-906.
6. Waye JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am* 1990;74:51-65.
7. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6de Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997, p. 499-500.
8. Keller KM, Bender SW, Kirchmann H, Ball F, Schmitz-Moormann P, Wirth S, Baumann W. Diagnostic significance of epithelioid granulomas in Crohn's disease in children. Multicenter Paediatric Crohn's Disease Study Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:27-32.
9. Molnár T, Tizlavicz L, Gyulai C, Nagy F, Lonovics J. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:3118-21.
10. Juillerat P, Mottet C, Froehlich F, Felley C, Vader JP, Burnand B, Gonvers JJ, Michetti P. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2005;71:31-6.
11. Parks AG, Morson BC, Pegum JS. Crohn's disease With cutaneous involvement. *Proc R Soc Med* 1965;58:241-2.
12. Winter S. de, Lavrijsen APM. Metastatische M. Crohn van de huid als presenterend symptoom van de ziekte. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2002;12:248-50.
13. Martínez-Salamanca JJ, Jara J, Miralles P, Berenguer J, del Valle E, Hernández C. Metastatic crohn's disease--penile and scrotal involvement. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:436-7.
14. Konrad A, Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis* 2003;35:351-6.
15. Cummins RE, Mullins D, Smith LJ, Ford MJ. Metastatic Crohn's disease: a case report. *Pediatr Dermatol* 1996;13:25-8.
16. Kafity AA, Pellegrini AE, Fromkes JJ. Metastatic Crohn's disease. A rare cutaneous manifestation. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:300-3.
17. Schulman D, Beck LS, Roberts IM, Schwartz AM. Crohn's disease of the vulva. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1328-30.
18. Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R, Lázaro-Ochaita P, Longo-Imedio IM. Metastatic Crohn's disease mimicking genital pyoderma gangrenosum in an HIV patient. *Acta Derm Venereol* 2005;85:60-2.
19. Rispo A, Lembo G, Insabato L, Cozzolino A, Pesce G, Castiglione F. Successful treatment of therapy-resistant metastatic Crohn's disease with infliximab. *Br J Dermatol* 2004;150:1045-6.
20. Dippel E, Rosenberger A, Zouboulis CC. Distant cutaneous manifestation of Crohn's disease presenting as a granulomatous erysipelas-like lesion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12:65-6.
21. Hackzell-Bradley M, Hedblad MA, Stephansson EA. Metastatic Crohn's disease. Report of 3 cases with special reference to histopathologic findings. *Arch Dermatol* 1996;132:928-32.
22. Konrad A and Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis* 2003;35:351-6.
23. Gilson MR, Elston LC, Pruitt CA. Metastatic Crohn's disease: remission induced by mesalamine and prednisone. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:476-9.
24. Berkowitz EZ, Lebowitz M. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:349-50.

(Vervolg van pagina 74.)

## bijsluiter

8. Tuomi M-L, Räsänen L. Contact allergy to tylosin and cobalt in a pig-farmer. *Contact Dermatitis* 1995;33:285.
9. Hecke van E. Contact dermatitis due to ethoxyquin in animal feeds. *Contact Dermatitis* 1998;39:263-4.
10. Radcliffe J, English JS. Allergic contact dermatitis from cobalt in animal feed. *Contact Dermatitis* 1998;39:201-2.
11. Jagtman BA. Foto-allergisch contacteczeem door het varkensvoederadditief olaquinox. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 1991;1:77-8.
12. Vries H de, Bojarski J, Donker AA, Bakri A, Beyersbergen van Henegouwen GMJ. Photochemical reactions of quinoxin, olaquinox, carbadox and cyadox with protein, indicating photoallergic properties. *Toxicology* 1990;63:85-95.
13. Council and Parliament prohibit antibiotics as growth promoters: commissioner Byrne welcomes adaptation or Regulation on feed additives. [http://europa.eu.int/comm/health/ph/others/antimicrob\\_resist/am\\_02\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/health/ph/others/antimicrob_resist/am_02_en.pdf)
14. Bogaard van den AE. Volksgezondheidsrisico's door antibioticumgebruik in de veehouderij. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:1-13.
15. Diervoederwetgeving in Nederland deel I. Den Haag: Productschap voor veevoeder, 2004.
16. Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JAA, Voss A. Vancomycine resistente enterokokken (VRE) bij mens en dier in Nederland en Europa. *Infectieziektenbulletin* 1999;10:1-5.
17. Susitaival P, Husman L, Hollmen A, Horsmanheimo M, Husman K, Hannuksela M. Hand eczema in Finnish farmers. A questionnaire-based clinical study. *Contact Dermatitis* 1995;32:150-5.

# Een probleem op de mons veneris

A.P.J. Vlaar<sup>1</sup>, R.J.J. Koopman<sup>2</sup>, F.F.J.M. Sutorius<sup>3</sup>,  
H.R. Franke<sup>4</sup>, R.G.J. Frank<sup>2</sup>

## Anamnese

Een 74-jarige vrouw bezocht de polikliniek dermatologie met sinds 8 maanden bestaande klachten. Zij vertelde dat er op haar venusheuvel zeer veel rode bulten ontstaan waren die gemakkelijk bloedden, maar geen pijn of jeuk veroorzaakten. In de loop van de tijd was de afwijking steeds erger geworden. Verder meldde de patiënte sinds het ontstaan van de afwijking incontinent te zijn voor urine. Ook was zij de laatste tijd 3 kg afgevallen en had ze klachten van algehele malaise. In 1992 was bij haar een cervixcarcinoom stadium IIIB (matig tot slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom) vastgesteld. De behandeling had bestaan uit radiotherapie. Hierna trad een complete remissie op. Jaarlijkse controles tot 2001 lieten geen recidief zien. In 2001 was zij nog opgenomen geweest wegens hematurie en anemie (Hb: 6,4 mmol/l). Een oorzaak daarvoor werd toen niet gevonden.

## Dermatologisch onderzoek

Trossen rode tot blauwpaarse tumoren, wisselend in grootte op de mons veneris doorlopend tot in de lies (figuur 1). Een deel van de laesies ulcereerde. De afwijking verspreidde een onaangename geur. Bij onderzoek was de patiënte evident incontinent voor urine.

## Differentiële diagnose

Metastase van het cervixcarcinoom, B-cel-lymfoom, angiosarcoom, Kaposi-sarcoom.

## Histologisch onderzoek

Het huidbiopt liet een slecht gedifferentieerd adenocarcinoom zien (figuur 2a). Differentiaal-diagnostisch kon een metastatisch adenocarcinoom worden overwogen, maar een primaire tumor van bijvoorbeeld zweetklierorigine was niet uit te sluiten. Het cytokeratinepatroon paste niet bij een primaire colorectale tumor (figuur 2b).

## Beeldvormend onderzoek

### Echo

Een transvaginale echo liet een geobliteerde vagina en verdikte blaaswand zien.

## Samenvatting

Cutane metastasen van viscerale maligniteiten komen zelden voor. Het is vaak een uiting van een vergevorderd stadium van kanker met een slechte prognose. Wij beschrijven een patiënte van 74 jaar met een zeer opvallende presentatie van cutane metastasen op de mons veneris, waarschijnlijk ontstaan uit een viscerale maligniteit.

## Summary

The occurrence of cutaneous metastases of visceral malignancies is a rare event. Often it is a sign of advanced cancer with a very poor prognosis. We describe a 74-year-old female patient with an extreme presentation of cutaneous metastases with an unknown primary focus, possibly a visceral malignancy.

**cutane metastasen - mons veneris -  
cervixcarcinoom**

**cutaneous metastases - mons veneris -  
cervix carcinoma**

## CT-scan thorax en abdomen

Rechts onder in de buik werd een voor een tumor verdachte afwijking gezien, die niet goed af te grenzen was van de darmen (figuur 3). In het omentum waren multiple tumoren te zien. Ter hoogte van de mons veneris was een papillomateuze afwijking zichtbaar. In de liesstreken werden beiderzijds grote klierpakketten aangetoond. Abdominaal werd een beeld passend bij een peritonitis carcinomatosa gezien. In de longen werden geen aanwijzingen voor metastasen gevonden. Er waren ook geen aanwijzingen voor botmetastasen. Verder een normaal aspect van de galblaas, pancreas, milt en bijniere. Beiderzijds werd een uitgezet pyelumstelsel gevonden passend bij een hydronefrose.

## Diagnose

Cutane metastasen van een adenocarcinoom van onbekende origine.

## Therapie en beloop

Operatieve interventie was niet mogelijk door de enorme uitbreiding van de afwijking op de mons veneris. Chemotherapie werd als enige optie gezien, omdat radiotherapie op dit gebied al in het verleden had plaatsgevonden. Uiteindelijk werd in overleg met de patiënte afgezien van enige vorm van therapie. Geleidelijk trad een anemie en uremie op en de patiënte overleed drie maanden na haar eerste bezoek aan de polikliniek.

<sup>1</sup> Co-assistent Dermatologie & Venerologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

<sup>2</sup> Afdeling Dermatologie & Venerologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

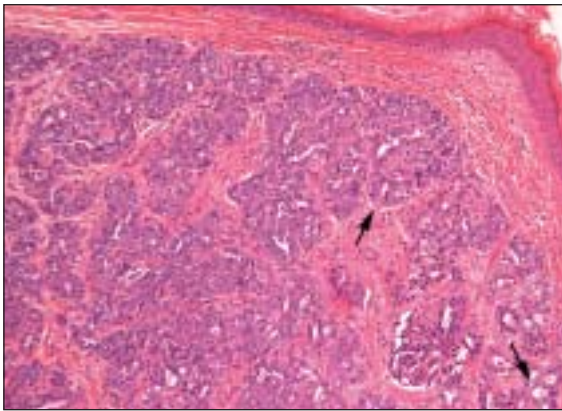
<sup>3</sup> Afdeling Pathologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

<sup>4</sup> Afdeling Verloskunde & Gynaecologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

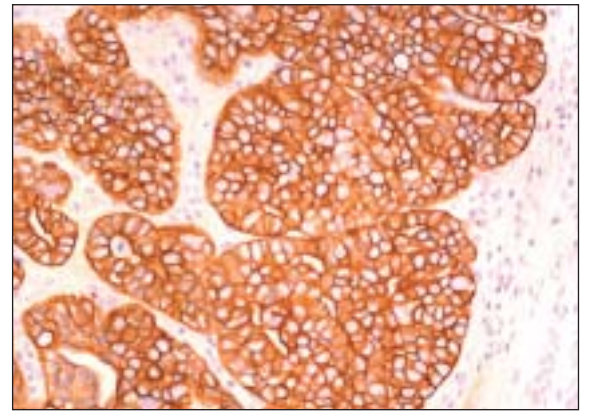
Correspondentie-adres:  
Dr. R.G.J. Frank, dermatoloog, Ariënsplein 1 7511 JX Enschede, Afdeling Dermatologie & Venerologie, Medisch Spectrum Twente, Tel.: 053-4872000, E-mail: R.Frank@ziekenhuis-mst.nl.



Figuur 1. Afbeelding van mons veneris en detailopname. Rode tot blauwpaarse tumoren, wisselend in grootte op de mons veneris. Een deel van de laesies is ulcererend.



Figuur 2a. Huidbiopsie rechterlies. Dermale lokalisatie van in solide velden en nesten gelegen neoplastisch epitheel met zeer focaal ook glandulaire formaties (→), met een vrije zone tussen tumor en epidermis/folliculeepitheel (HE, vergroting 10x).

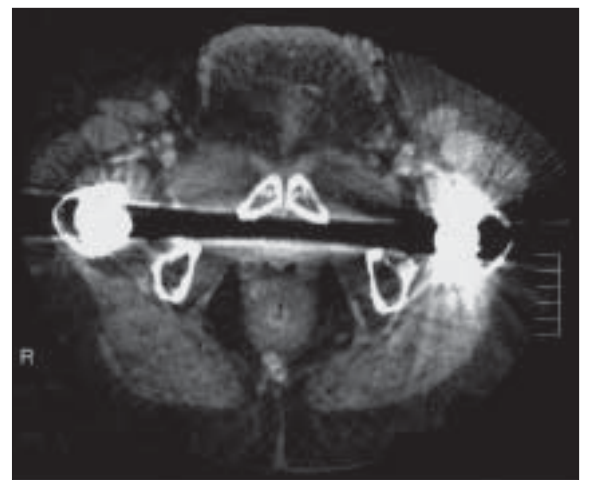


Figuur 2b. Huidbiopsie rechterlies. Reactie van het neoplastische epitheel met antilichamen tegen cytokeratine 7 met expressie in kernmembranen en tumorcel-cytoplasma, als bij een non-colorectaal adenocarcinoom.

## BESPREKING

Bij deze patiënte is het onduidelijk wat de primaire tumor is geweest. Aangezien het cervixcarcinoom al 12 jaar geleden was vastgesteld en curatief behandeld, is het onwaarschijnlijk dat er alsnog een recidief met metastasering naar de huid heeft plaatsgevonden. Daarbij komt nog dat het cervixcarcinoom een plaveiselcelcarcinoom is, terwijl de tumor op de mons veneris een adenocarcinoom was. Gelet op de uitslag van de CT-scan ligt een coloncarcinoom als primaire tumor het meest voor de hand, maar het histologisch onderzoek past hier niet bij. Omdat de CT-scan een tumor in de rechter onderbuik liet zien, gaan wij er wel van uit dat de primaire tumor een viscerale maligniteit was, maar onbekend is welke.

Cutane metastasen van viscerale maligniteiten zijn een zeldzame bevinding, men vindt er dan ook relatief weinig over in de literatuur. Mueller et al.<sup>1</sup> hebben de literatuur over cutane metastasen met als primaire bron urogenitale of viscerale maligniteiten samengevat. De incidentie van cutane metastasen bij deze tumoren is 2,9%. Meestal is de primaire tumor van renale origine, in frequentie gevolgd door blaas- en prostaatacarinomen. De mediane



Figuur 3. CT-scan abdomen. Ter hoogte van de mons veneris is een papillomateuze afwijking (1) zichtbaar. In de liesstreek grote klierpakketten (2) beiderzijds. De artefacten worden veroorzaakt door de heupprothesen beiderzijds (3).

overleving is minder dan 6 maanden vanaf de presentatie van de cutane metastase. De incidentie van cutane metastasen van colorectale origine wordt tussen de 4-5% geschat.<sup>2</sup> Deze casus worden vaak gekenmerkt door een ver gevorderd stadium en een slechte prognose. Meestal

ziet men de cutane metastasen ongeveer 2 jaar na verwijdering van de primaire tumor. Hierbij wordt een gemiddelde overleving van 3-18 maanden beschreven. Erg zeldzaam zijn de cutane metastasen van vulvacarcinomen, tot nu toe zijn er 7 beschreven, de prognose daarbij was erg slecht.<sup>3</sup>

Verder ziet men sporadisch ook iatrogeen ontstane cutane metastasen door leverbiopsieën van primaire tumoren of metastasen in de insteekopening.<sup>4</sup> Twee studies duiden dunnaald-biopsie als het belangrijkste diagnostische instrument om cutane metastasen te identificeren.<sup>5,6</sup> Dunnaald-biopsie is een goedkope, snelle, betrouwbare en weinig belastende methode. In een van deze studies<sup>5</sup> kwamen de meest voorkomende cutane metastasen bij mannen primair vanuit de longen, met het melanoom op de tweede plaats. Bij de vrouwen stonden de tumoren van het colon bovenaan, gevolgd door de longen. Men zag de cutane metastasen het meest frequent op de rug, de armen en het hoofd. Deze studie liet

ook zien dat cutane metastasen in bijna alle gevallen een terminale manifestatie van de ziekte is door lymfogene of hematogene verspreiding.

#### LITERATUUR

1. Mueller TJ, Wu H, Greenberg RE, et al. Cutaneous metastases from genitourinary malignancies. *Urology* 2004;63:1021-6.
2. Adani GL, Marcello D, Anania G, et al. Subcutaneous right leg metastasis from rectal adenocarcinoma without visceral involvement. *Chir Ital* 2001;53:405-7.
3. Ghaemmaghami F, Modares M, Behtash N, Moosavi AZ. Multiple disseminated cutaneous metastases of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:384-7.
4. Vergara V, Garripoli A, Marucci MM, Bonino F, Capussotti L. Colon cancer seeding after percutaneous fine needle aspiration of liver metastasis. *J Hepatol* 1993;18:276-8.
5. Pak HY, Foster BA, Yokota SB. The significance of cutaneous metastasis from visceral tumors diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1987;31:24-9.
6. David O, Kluskens L, Reddy V, Gattuso P. Malignant cutaneous and subcutaneous abdominal wall lesions: a fine-needle aspiration study. *Diagn Cytopathol* 1998;194:267-9.

## BOEKBESPREKING

**Adams jas: de huid van acne tot tattoo**

**Een cahier uitgegeven door de Stichting Bio-wetenschappen en Maatschappij met medewerking van P. van Erp, J. de Korte, E. van der Velden, J. van Everdingen, F. Meulenberg, E. Prens, H. Neumann, E. de Gruijl en R. Willemze.**

De Stichting Bio-wetenschappen en Maatschappij is een onafhankelijke, non-profit organisatie, die zich tot doel heeft gesteld om het inzicht te bevorderen in de actuele en toekomstige ontwikkeling en toepassing van biotechnologische wetenschappen. Met name de betekenis en de gevolgen voor mens en maatschappij is daarbij de insteek.

Het cahier geeft in 7 hoofdstukken informatie over verschillende aspecten van functioneren en dysfunctioneren van de huid. Vooraanstaande dermatologen en onderzoekers hebben een bijdrage geleverd aan het tot

stand komen van dit cahier. Achtereenvolgens komen aan bod de huidbarrière, psychologische aspecten van de huid, tatoeages, immunologie van de huid, wondgenezing, licht op de huid en huidkanker. Hoewel tekst en inhoud van de hoofdstukken goed verzorgd zijn, mis ik de samenhang. Een uitstapje naar (toekomstige) ontwikkelingen op het gebied van dermatologisch onderzoek en behandeling en wat voor consequenties dat (mogelijk) heeft voor mens en maatschappij zou aardig geweest zijn. Het cahier is echter zeer leeswaardig en aan te raden voor de ontwikkelde leek die snel een indruk willen krijgen van enkele belangrijke aspecten van de huid.

Het cahier kost € 6,- en kan worden besteld bij de Stichting Bio-wetenschappen en Maatschappij, Postbus 93402, 2509 AK Den Haag, E-mail: [bwm@nwo.nl](mailto:bwm@nwo.nl), internetadres [www.biomaatschappij.nl](http://www.biomaatschappij.nl).

*Pieter GM van der Valk*

## INGEZONDEN

Dat onze gedachten tijdens wetenschappelijke of semi-wetenschappelijke bijeenkomsten wel eens ver kunnen afdwalen, blijkt uit het hieronderstaande gedicht.

Ik kreeg dit gedicht nog niet zo lang geleden tijdens een meeting toegeschoven door de maker, collega Bart Boom uit Den Haag. Kennelijk hadden zijn gedachten een hoge vlucht hadden genomen.

Gelukkig hebben we één vrijheid waar niemand aan kan komen en dat is de vrijheid die we in ons hoofd hebben en waarvan we alleen als we dat willen een ander deelgenoot van hoeven te maken.

In dit geval was ik daar erg blij mee.

*Dick de Hoop*

*In Paradisum*

*Ik ging mijn leven langs de stille wegen  
Door bos en over afgelegen veld.  
Ik heb de sterren in de nacht geteld,  
De nietigheid van mijn bestaan begrepen.*

*'s Zomers werd ik betoverd door het zingen  
Van nachtegalen en 's winters door sneeuw.  
De drang tot innig zijn viel mij ten deel  
En bracht mij naar het diep geheim der dingen.*

*Wat zou ik zoeken achter horizonten,  
In verre havens, bij een vreemde vrouw?  
Geen schipper brengt de einder dichterbij.*

*Hier in mijn hof bloeit straks weer akelei  
En in het najaar hangt de ochtenddauw*

*Kristallen spinrag alom in de rondte.*

## INGEZONDEN

## Het verschil tussen een type 1- en een type 2-manifestatie van segmentale M. Darier

In het augustusnummer in 2005 van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie wordt door collegae Jensema en Bos een patiënt met een segmentale manifestatie van de ziekte van Darier beschreven.<sup>1</sup> Bij hun bespreking van deze interessante casus merken zij op dat mozaïcisme in de huid op twee verschillende manieren kan ontstaan. Zoals in hun artikel beschreven echter zou er tussen type 1- en type 2-mozaïeken geen verschil bestaan, daar geschreven wordt dat in beide gevallen de oorzaak is gelegen in een mutatie ontstaan tijdens de embryogenese. "Postzygotisch" betekent immers dat de mutatie ontstaat na het zygote stadium.

Dit is niet het hele verhaal en wij zouden graag helderheid willen scheppen in deze complexe materie.

Bij autosomaal dominant overervende huidziekten ontstaat een segmentale manifestatie van het type 1 door een nieuwe mutatie die tijdens de embryogenese in één cel optreedt. De klonale expansie van de mutant resulteert in de aanwezigheid van een aangedane celpopulatie in het individu. Deze zal zich manifesteren in de Blaschko-lijnen, zoals bij een segmentale m. Darier het geval is, of in een ander mozaïekpatroon. De genetische achtergrond, dus de rest van het individu, is bij deze vorm van mozaïcisme normaal.

Een type 2-mozaïek treedt op bij een individu dat in alle cellen reeds heterozygoot is voor de mutatie. Het mozaïek ontstaat doordat bij een celdeling tijdens de embryogenese het resterende gezonde allel verloren gaat in één cel die vervolgens klonaal expandeert. Door dit verlies van heterozygotie, bekend onder de naam 'loss of heterozygosity' (LOH), kan in het aangedane segment

de reeds bestaande ziekte zich in een ernstigere vorm manifesteren (figuur 1).<sup>2</sup> Dit concept is bewezen voor m. Hailey-Hailey.<sup>3</sup>

Het belangrijkste onderscheid tussen de twee vormen bestaat dus hierin, dat bij type 1- mozaïeken de genetische achtergrond normaal is, terwijl deze bij type 2 al heterozygoot is voor de mutatie. Het is dus niet zo, dat de oorzakelijke mutatie bij een type 2-mozaïek eerder optreedt dan bij een type 1-mozaïek.

Wij zijn het eens met Jensema en Bos dat het niet mogelijk is om met zekerheid te kunnen zeggen welk type de door hun beschreven patiënt vertoont, maar dat er waarschijnlijk sprake is van een type 1-mozaïek. Om in dit geval een type 2-mozaïek met zekerheid te kunnen uitsluiten is ons inziens mutatieanalyse van het ATP2A2-gen aangewezen.

*Dr. M.A.M. van Steensel (Maastricht)*  
*Prof.dr. R. Happle (Marburg)*

### LITERATUUR

1. Jensema AJ, Bos JD. Unilaterale segmentale m. Darier. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2005; 15: 281-3.
2. Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1505-9.
3. Poblete-Gutierrez P, Wiederholt T, König A, Jugert FK, Marquardt Y, Rubben A, Merk HF, Happle R, Frank J. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey-Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest* 2004; 114: 1467-74.

# Reactie op het artikel 'klassieke' lichen planus van het mondslijmvlies is niet premaligne<sup>1</sup>

R. Laeijendecker

Collegae Van der Meij, Schepman en Van der Waal schrijven in hun artikel dat 'klassieke' orale lichen planus (OLP) niet premaligne is en controle om die reden dan ook niet noodzakelijk is.<sup>1</sup> Ik ben het niet eens met deze conclusie, omdat wel degelijk beschreven is (ook in onze serie)<sup>2</sup> dat er maligne ont-aarding van OLP in een plaveiselcelcarcinoom mogelijk is.<sup>3-5</sup> Zoals zij zelf als eens beschreven hebben is de variabiliteit in de diagnostiek tussen artsen zowel op klinische als histopathologische gronden aanzienlijk.<sup>6,7</sup> Daarnaast kan de klinische variant van OLP in de loop van de jaren veranderen, zodat slechts een klinische momentopname onvoldoende is.<sup>8</sup> Een theorie is dat de cytokines die betrokken zijn bij OLP tumorvorming kunnen bevorderen.<sup>3</sup>

Interleukine-1 geeft activatie van diverse prostaglandines via cyclo-oxygenase-2 (COX-2) op arachidonzuur.<sup>9</sup> Toegenomen prostaglandine E2-waarden zijn aangetoond in tumoren van patiënten met plaveiselcelcarcinoom, en COX-2 wordt bijna 100 keer meer aangetoond in hoofd- en halstumoren.<sup>9</sup> Een andere studie vertoonde een toename van p53 genmutaties in gevallen van OLP met verhoogde kans op maligne ont-aarding.<sup>10</sup>

Helaas laten de auteurs bovendien de uitwendige risicofactoren voor maligne ont-aarding, die mogelijk een additief effect in OLP hebben, met name in de erosieve vorm, buiten beschouwing, zoals roken, overmatig alcoholgebruik, chronische candidiasis en ondervoeding.<sup>3-5</sup>

De terminologie in OLP is verwarrend. Sommige auteurs gebruiken de term orale lichenoïde laesies als de oorzaak van OLP bekend is en gebruiken OLP alleen in idiopathische gevallen.<sup>11</sup> De auteurs introduceren aangescherpte klinische en histologische criteria om een ander onderscheid te maken tussen OLP en OLL, hetgeen in de literatuur tot verdere verwarring zal leiden.

Mijn advies luidt dan ook om alle patiënten met OLP (of OLL) 1-2 keer per jaar te controleren ook op het eventueel voorkomen van maligniteiten en rekening te houden met bijkomende risicofactoren voor maligniteit.<sup>12</sup>

## LITERATUUR

1. Meij van der EH, Schepman KP, Waal van der I. Klassieke lichen planus van het mondslijmvlies is niet premaligne. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;15:334-8.
2. Laeijendecker R, van Joost Th, Kuizinga MC, et al. Premalignant nature of oral lichen planus. *Acta Dermatol Venereol* 2005;85:516-520.
3. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:207-14.
4. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, et al. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001;37:262-7.
5. Scully C, Beyli M, Ferreira MC, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:86-122.
6. Meij van der EH, Schepman KP, Plonait DR, et al. Interobserver and intraobserver variability in the clinical assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002;31:95-8.
7. Meij van der EH, Reibel J, Slootweg PJ, et al. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1999;28:274-7.
8. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, et al. Course of the various clinical forms of oral lichen planus. *J Oral Pathol* 1988;17:213-8.
9. Mestre JR, Chan G, Zhang F, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression: an approach to preventing head and neck cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:62-71.
10. Valente G., Pagano M, Carrozzo M, et al. Sequential immunohistochemical p53 expression in biopsies of oral lichen planus undergoing malignant evolution. *J Oral Pathol Med* 2001;30:135-40.
11. Camisa C, Taylor JS, Bernat JR, Helm TN. Contact hypersensitivity to mercury in amalgam restorations may mimic oral lichen planus. *Cutis* 1999;63:189-92.
12. Laeijendecker R. Thesis (Erasmus MC Rotterdam): Oral lichen planus. Ridderkerk: Drukkerij Ridderprint, 2005. ISBN 90-5335-068-3.

### Correspondentieadres:

Albert Schweitzer Ziekenhuis, Locatie Amstelwijk en Sliedrecht,  
van der Steenhovenplein 1, 3317 NM Dordrecht, tel.: 078-6523042,  
E-mail: R.Laeijendecker@asz.nl.



## REACTIE

# Is controle van patiënten met lichen planus en lichenoïde afwijkingen van het mondslijmvlies zinvol?

E.H. van der Meij,<sup>1</sup> K.P. Schepman,<sup>1</sup> I. van der Waal<sup>2</sup>

Reeds enkele decennia is er een wetenschappelijke discussie gaande over het mogelijke premaligne karakter van lichen planus van het mondslijmvlies (OLP). De reactie van collega Laijendecker laat zien, dat deze discussie voorlopig nog niet is afgesloten. Hierin wordt terecht opgemerkt dat de inter- en intraobserver variabiliteit bij het stellen van zowel de klinische als de histopathologische diagnose OLP niet onaanzienlijk is. Naar aanleiding van een drietal door ons gepubliceerde studies werd destijds geconcludeerd dat het stellen van de diagnose OLP veelal subjectief en weinig reproduceerbaar is.<sup>1-3</sup> Om enige duidelijkheid te scheppen in deze discussie werd een voorstel gedaan voor gereviseerde diagnostische criteria. Deze criteria omvatten zowel klinische als histopathologische aspecten.<sup>3</sup> Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen OLP en op OLP gelijkende afwijkingen, ook wel lichenoïde afwijkingen van het mondslijmvlies (OLL) genoemd. In een studie naar het mogelijk premaligne karakter van OLP en OLL ontwikkelden na een gemiddelde follow-up van 31,9 maanden drie patiënten een mondholtecarcinoom.<sup>4</sup> Alle maligne transformaties manifesteerden zich in de groep van de OLL-patiënten. Alhoewel niet significant gaven deze gegevens enige ondersteuning aan het mogelijk premaligne karakter van OLL. Tijdens een vervolgstudie waarbij de onderzoeksgroep werd uitgebreid en de follow-up verlengd ontwikkelde een vierde patiënt een mondholtecarcinoom (gemiddelde follow-up 55,9 maanden), wederom in de groep van de OLL-patiënten.<sup>5</sup> Gezien de statistische significantie werd geconcludeerd dat OLL premaligne van aard zijn, terwijl OLP een onschuldige aandoening is. Op grond van deze gegevens lijkt controle van OLP-patiënten niet noodzakelijk.

Adviezen met betrekking tot controle van patiënten met OLL met als doel vroege detectie van eventuele maligne ontaarding en daarmee reductie van morbiditeit

en mortaliteit variëren van controles één- tot viermaal per jaar. Wetenschappelijke gegevens aangaande dit onderwerp zijn schaars.<sup>6</sup> Mignogna e.a. controleerden een cohort van 263 OLP- en OLL-patiënten éénmaal per jaar.<sup>7</sup> Door de auteurs werd geen duidelijk onderscheid gemaakt tussen OLP en OLL. Tijdens de controleperiode ontwikkelden 14 patiënten (5,3%) een mondholtecarcinoom, veelal in een vergevorderd stadium. Op grond hiervan werd een cohort van 502 patiënten viermaal per jaar gecontroleerd.<sup>8</sup> Aan het einde van deze studie bleken 24 patiënten (4,8%) een mondholtecarcinoom te hebben ontwikkeld, echter gemiddeld in een minder gevorderd stadium dan het eerste cohort. Vergelijking van deze twee studies liet echter geen verschil zien met betrekking tot tumorrecidief en mortaliteit. Het intensiveren van een controlebeleid leidt dus vermoedelijk bij OLP- en OLL-patiënten met maligne ontaarding niet tot een verbeterde prognose.

Gezien de afwezigheid van harde wetenschappelijke gegevens adviseren wij patiënten met OLL zekerheids-halve tweemaal per jaar te controleren. Controle hoeft niet noodzakelijkerwijs in de tweede lijn plaats te vinden maar kan uiteraard ook in de eerste lijn worden verricht. Met name de tandarts zou hier een belangrijke functie kunnen vervullen. Ten aanzien van OLP-patiënten – patiënten met ‘klassieke’ orale lichen planus – heeft collega Laijendecker geen nieuwe gegevens aangereikt die controles zouden rechtvaardigen. Uiteraard zijn wij het met hem eens om patiënten te wijzen op de schadelijke invloed van roken en alcoholgebruik op het mondslijmvlies en dat uiteraard niet te beperken tot patiënten met reeds zichtbare, al of niet met voornoemde risicofactoren geassocieerde afwijkingen.

## LITERATUUR

1. Meij van der EH, Schepman KP, Plonait DR, Axéll T, Waal van der I. Interobserver and intraobserver variability in the clinical assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31:95-8.
2. Meij van der EH, Reibel J, Slootweg PJ, Wal van der JE, Jong de WFB, Waal van der I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1999;28:274-7.
3. Meij van der EH, Waal van der I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003;32:507-12.

## Correspondentie-adres:

<sup>1</sup> Afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

<sup>2</sup> Afdeling Mondziekten en Kaakchirurgie/Orale Pathologie, Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)/Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

4. Meij van der EH, Schepman KP, Waal van der I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:164-71.
5. Meij van der EH, Mast H, Waal van der I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 (submitted).
6. Meij van der EH, Bezemer PD, Waal van der I. Cost-effectiveness of screening for the possible development of cancer in patients with oral lichen planus. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002;30:342-51.
7. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncology* 1998;34:239-46.
8. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001; 37:262-7.

2x bijsluiter

cover III

adv Roche Possay Cicaplast fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc