

5

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE, VOLUME 15, NUMMER 5, JUNI 2005

# DERMATOLOGIE & VENEREOLOGIE

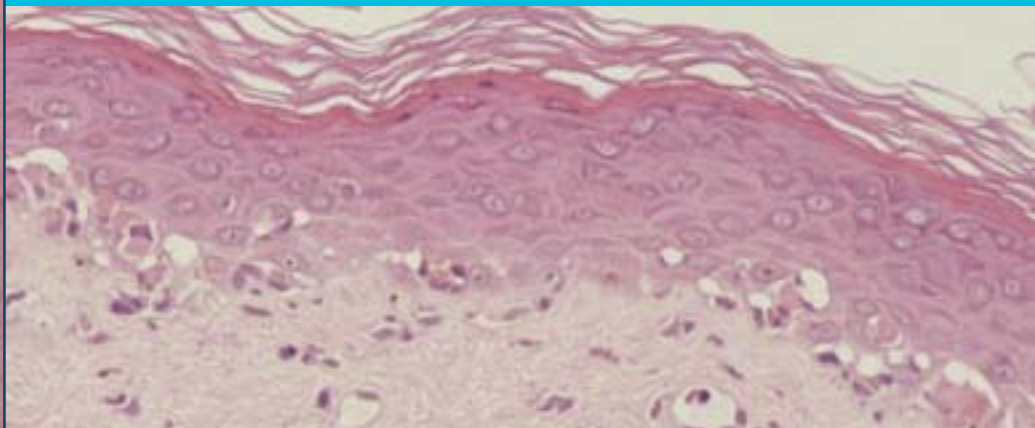
## 308STE WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR  
DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE

NIJMEGEN, 10 JUNI 2005

Gastredacteur:

Dr. P.G.M. van der Valk, Dr. M.C. Pasch



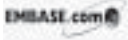
Officieel orgaan van de Nederlandse Vereniging  
voor Dermatologie en Venereologie

### VERENIGINGSNIEUWS

- Promotie N.W.J. Smeets
- Nieuwe rubrieksredacteur Referaten

cover II adv Leo Dovobet 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 geïndexeerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

**HOOFDREDACTIE**

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

**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.I.F. van der Waal

**REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING**

Dr. R.L. van Leeuwen, Referaten  
 Dr. M.C.G. van Praag, namens de SNNDV  
 J.E. Snauwaert, 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  
 Dr. P.C. van Voorst Vader, Leerzame Ziektegeschiedenissen

**REDACTIEADRES**

Dr. A.C. de Groot, Schipslootweg 5, 8351 HV Wapserveen  
 e-mail: ac.degroot@home.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  
 Coverontwerp: Mariël Lam

**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. € 132,- per jaar voor specialisten. € 64,- per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 163,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

**ADVERTENTIE-EXPLOITATIE**

Chris Janssen, tel.: 0346-577779, e-mail: Chris.Janssen@reedbusiness.nl; Jean-Michel Butter, tel.: 0346-577351, e-mail: Jean-Michel.Butter@reedbusiness.nl. Orderverwerking, verkoopabewerking of aanleveren advertentiemateriaal: telefoon 0346-577245; telefax 0346-577333.

**COPYRIGHT**

© 2005 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.

**ALGEMENE VOORWAARDEN**

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponceerd 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 hiertegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



**WOORD VOORAF**

**N**amens alle medewerkers van de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum St Radboud heet ik u van harte welkom op de 308ste wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Tijdens deze wetenschappelijke bijeenkomst zal speciale aandacht besteed worden aan diverse thematieken in de dermatologische patiëntenzorg en het dermatologisch onderzoek.

De klinisch-pathologische correlatie is een belangrijke thematiek in ons vakgebied.

Dr. Marieke Seyger zal een sessie leiden over enkele casuïstieken, waarbij de synergetische samenwerking tussen dermatoloog en patholoog heeft geleid tot de uiteindelijke diagnose.

Dr. Rianne Gerritsen zal de sessie over epitheliale tumoren coördineren.

Dr. Marcel Pasch heeft het aandachtsgebied haar- en nagelziekten gestalte gegeven te Nijmegen. Hij zal deze activiteiten illustreren aan de hand van enkele casuïstieken.

De samenwerking tussen dermatoloog en inwendige specialisten, in het bijzonder de reumatologie, bestaat reeds vele jaren te Nijmegen, dr.Elke de Jong coördineert deze sessie.

Dr. Dick de Hoop is onlangs tot onze staf toetreden. Hij zal de sessie pathologie in het “sella (=zadel)-gebied” leiden, waarbij ook zijn aandachtsgebied tropendermatologie verwerkt is.

Het toxicologisch onderzoek van de huid en de dermatologie op de opname afdeling worden in twee sessies besproken onder leiding van dr. Pieter van der Valk.

Het aandachtsgebied hemangiomen en vasculaire malformaties is een multidisciplinair werkverband te Nijmegen. Dr. Carine van der Vleuten zal dit kort toelichten aan de hand van enkele casuïstieken.

Tot slot zullen prof.dr. Joost Schalkwijk en prof.dr. Peter van de Kerkhof pathogenese en therapie van psoriasis bespreken.

*Prof.dr. P.C.M. van de Kerkhof*

**SPONSORS**

- 3M Pharma Nederland BV
- Bipharma BV
- Fujisawa Holland BV
- Galderma Nederland BV
- KSYOS
- LEO Pharma BV
- Novartis Pharma BV
- Roche Nederland BV
- Schering Plough BV
- Serono Benelux BV
- Trango Medicals BV
- Wyeth Pharmaceuticals BV
- Zeneus Pharma BV



**PROGRAMMA 308STE WETENSCHAPPELIJK VERGADERING NVDV**
**WELKOMSTWOORD**
**KLINISCH-PATHOLOGISCHE CORRELATIE: DR. M.M.B. SEYGER**

- 000 Congenitaal dermatofibrosarcoma protuberans  
*M. Prins, W.A.M. Blokx, M.M.B. Seyger*
- 000 Leukemia cutis met mucine-depositie bij een myelodysplastisch syndroom  
*M.M. van Rossum, E. Haneke, W.A.M. Blokx, M.M.B. Seyger*
- 000 Palissaderende neutrofiële granulomateuze dermatitis  
*M.E.J. Franssen, W.A.M. Blokx, M.M.B. Seyger*

**DERMATO-ONCOLOGIE: DR. M.J.P. GERRITSEN**

- 000 Basaalcelcarcinoom en trichoepitheliom  
*J.V. Smit, M.M. van Rossum, W.A.M. Blokx, C.G. Bauland en M.J.P. Gerritsen*
- 000 Intraoculaire lokalisatie van mycosis fungoides  
*A. Erceg, A. Rothova, C.B. Hoying, M.J.P. Gerritsen*
- 000 Fluorescentiediagnostiek in de dermatologie  
*T. Smits, M.J.P. Gerritsen*

**HAAR- EN NAGELZIEKTEN: DR. M.C. PASCH**

- 000 Subunguale hyperkeratose bij incontinentia pigmenti  
*M.I.A. Koetsier, E. Haneke, M.C. Pasch*
- 000 Autodestructieve nagelafwijkingen  
*S.G. van der Linden, M.C. Pasch*
- 000 Naevus sebaceus cerebriformis  
*L.A.G. Sibelt, E. Haneke, M.C. Pasch*

**HUID- EN SYSTEEMZIEKTEN: DR. E.M.G.J. DE JONG**

- 000 Scleroedema diabeticorum; succesvolle behandeling met UVA-1-lichttherapie.  
*E.B.M. Kroft, M.J.P. Gerritsen, E.M.G.J. de Jong*
- 000 Door infliximab (Remicade®) geïnduceerde geneesmiddelreactie bij een patiënte met reumatoïde artritis  
*W.H.P.M. Vissers, E.M.G.J. de Jong, M. Flendrie, M. Creemers*

**SELLA-PROBLEMEN: DR. D. DE HOOP**

- 000 Het Sella-spreekuur  
*D. de Hoop, C.J.M. van der Vleuten, L. Dukel*
- 000 Fissura ani  
*J.V. Smit, D. de Hoop*
- 000 Pruritus ani  
*M. Tjioe, D. de Hoop*
- 000 Een Nederlander uit Mali met een periaanaal ulcus veroorzaakt door cutane amoebiasis  
*E.B.M. Kroft, A. Warris, L.E. Jansen, R. van Crevel, D. de Hoop*

adv Novartis Elidel fc

pag. 183

 INHOUD
**TOXICOLOGIE VAN TEER: DR. P.G.M. VAN DER VALK**

- 000 Koolteer in de dermatologie anno 2005  
*P.G.M. van der Valk*
- 000 Blootstelling van verpleegkundigen aan polycyclische aromatische koolwaterstoffen tijdens koolteerbehandelingen in de kliniek.  
*J.L.M. van Houtum, P.T.J. Scheepers, J.H.J. Roelofzen, S. Hertsenberg, R. Anzion, P.G.M. van der Valk*
- 000 De behandeling met teer van psoriasis en eczeem door dermatologen in Nederland en Vlaanderen in relatie tot therapeutische alternatieven.  
*J.H.J. Roelofzen, A.J.M. Khawar, K.K.H. Aben, L.A.L.M. Kiemeneij, J.L.M. van Houtum, P.G.M. van der Valk*

**HEMANGIOMEN EN VASCULAIRE MALFORMATIE: DR. C.J.M. VAN DER VLEUTEN**

- 000 Unilaterale naevoïde teleangiectasia  
*S.G. van der Linden, M.M.B. Seyger, J.J. Rijzewijk, C.J.M. van der Vleuten*
- 000 Vulvaire varices, wel of niet behandelen?  
*J.H. Schroijen, C.J.M. van der Vleuten, E.B. Cohen*
- 000 Het Klippel-Trenaunay-syndroom: alleen conservatief behandelen?  
*A.M.G. Langewouters, C.J.M. van der Vleuten*

**DERMATOLOGIE OP DE OPNAMEAFDELING: DR. P.G.M. VAN DER VALK**

- 000 Ernstige psoriasis: rebound na staken van methotrexaat  
*M. Kleipenning, G.J. van der Wilt, P.C.M. van de Kerkhof, P.G.M. van der Valk*
- 000 Therapieresistente psoriasis; toename van de huidafwijkingen tijdens behandeling met infliximab  
*H.J. Bovenschen, M.M.B. Seyger, P.C.M. van de Kerkhof, P.G.M. Van der Valk*
- 000 Pemphigus herpetiformis  
*M.E.J. Franssen, M.M.B. Seyger, L.F. Mentink, M.C.J.M. de Jong, M.F. Jonkman, P.G.M. van der Valk*

**PSORIASIS**

- 000 Psoriasis: van evolutionair voordeel tot een te strak afgesteld alarm?  
*J. Schalkwijk*
- 000 Heden en toekomst van de behandeling van patiënten met matige tot ernstige psoriasis  
*P.C.M. van de Kerkhof*

**VERENIGINGSNIEUWS**

- 000 Promotie N.W.J. Smeets
- 000 Nieuwe rubrieksredacteur Referaten

adv Wyeth Enbrel fc

pag. 185

## PROGRAMMA

# 308ste Wetenschappelijke vergadering Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

**NIJMEGEN, 10 JUNI 2005**

Locatie: Vergadercentrum Jonkerbosch, Burgemeester Daleslaan 23, 6532 CL Nijmegen  
U bent bereikbaar tijdens de vergadering via 06-27442794

09.00 – 09.30 uur	Ontvangst
09.30 – 09.35 uur	Opening
09.35 – 10.00 uur	Klinisch-pathologische correlatie
10.00 – 10.25 uur	Dermato-oncologie
10.25 – 10.50 uur	Koffie
10.50 – 11.15 uur	Haar- en nagelziekten
11.15 – 11.40 uur	Huid- en systeemziekten
11.40 – 12.00 uur	Sella-problemen
12.00 – 13.00 uur	Algemene Ledenvergadering
13.00 – 14.00 uur	Lunch
14.00 – 14.25 uur	Toxicologie van teer
14.25 – 14.50 uur	Hemangiomen en vasculaire malformatie
14.50 – 15.15 uur	Dermatologie op de opnameafdeling
15.15 – 15.40 uur	Thee
15.40 – 16.00 uur	Psoriasis
16.00 – 17.00 uur	Algemene Ledenvergadering
17.00 uur	Afscheidsdrankje



Links: Prof.dr. Peter C.M. van de Kerkhof.

Onder: De gastredacteurs: dr. Pieter G.M. van der Valk (r) en dr. Marcel C. Pasch.



## DE MEDEWERKERS VAN DE KLINIEK



01. mw. drs. J.H.J. Roelofzen
02. mw. drs. M.I.A. Koetsier
03. mw. dr. M.E.J. Franssen
04. mw. drs. M.M. Kleinpenning
05. dr. M.C. Pasch
06. dr. M. Tjioe
07. mw. dr. E.M.G.J. de Jong
08. dr. P.E.J. van Erp
09. dr. P.G.M. van der Valk
10. mw. dr. M.M.B. Seyger
11. prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof
12. mw. drs. E.B.M. Kroft
13. mw. dr. M. Prins
14. mw. drs. J.H. Schroijen
15. ir. J.B.M. Boezeman
16. dr. D. de Hoop
17. mw. drs. S.G. van der Linden
18. mw. dr. M.J.P. Gerritsen
19. mw. dr. M.M. van Rossum
20. mw. drs. A. Erceg
21. prof. dr. J. Schalkwijk
22. drs. T. Smits
23. mw. dr. C.J.M. van der Vleuten
24. mw. drs. L.A.G. Sibelt
25. mw. drs. A.M.G. Langewouters
26. mw. drs. J.L.M. van Houtum
27. drs. H.J. Bovenschen
28. drs. W.H.P.M. Vissers



adv La Roche Possay fc

pag. 187

# Congenitaal dermatofibrosarcoma protuberans

M. Prins<sup>1</sup>, W.A.M. Blokx<sup>2</sup>, M.M.B. Seyger<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 7-jarig meisje bezocht de polikliniek met een laesie op haar buikwand. Sinds haar geboorte bevond zich hier een rode vlakke plek. Op het consultatiebureau was destijds verteld dat er zich "geen opperhuid op de plek bevond". Er was geen pijn of jeuk, de laesie is sinds de geboorte onveranderd aanwezig geweest tot 2 maanden geleden. Sindsdien groeide de laesie, er ontstonden dikkere gebieden. Voorgeschiedenis: blanco. Familieanamnese: moeder is bekend met de ziekte van Rendu-Osler-Weber.

### Dermatologisch onderzoek

Op de buikwand bevond zich een 3 x 7 cm grote multinodulaire erythemateuze, scherp begrensde laesie met deels atrofie en teleangiëctasieën (figuur 1). Lymfeklieren waren niet palpabel.

### Differentiële diagnose

Er werd gedacht aan een lymfoom of een lokalisatie van leukemie van de huid.

### Histopathologisch onderzoek

Bij eerste histopathologische beoordeling werd een beschrijvende diagnose afgegeven van een dermale proliferatie van fibroblastaire cellen zonder atypie, waarbij werd gesuggereerd dat het waarschijnlijk een benigne laesie betrof. Naar aanleiding van een dermatopathologische bespreking, waarbij ook het klinisch beeld werd getoond, werden aanvullende immunohistochemische kleuringen ingezet. De gecombineerde klinische en pathologische beoordeling gaf een sterke verdenking op dermatofibrosarcoma protuberans. Revisie van de histologie toonde in de dermis een relatief monotone proliferatie van spoelvormige kleine cellen, niet duidelijk storiform, waarbij cutane adnexen werden gespaard. Reuscellen waren afwezig. De proliferatie breidde zich oppervlakkig uit naar het in geringe mate aanwezige subcutane vetweefsel. Mitosen werden niet duidelijk gezien (figuur 2a). De fibroblastaire cellen bleken diffuus sterk positief voor vimentine en CD34 (figuur 2b). Ze waren negatief voor S-100,  $\alpha$ Sm1, desmine, melan A, factor XIIIa, B- en T-celmarkers, CD68 en MPO. KI-67 (MIB-1) was positief in 1-5% van de tumorcellen.

## Samenvatting

Bij een 7-jarig meisje werd op de romp een multinodulaire erythemateuze, scherp begrensde laesie gezien. De laesie was al aanwezig geweest bij de geboorte als een macula en was sinds 2 maanden gegroeid. Histologisch onderzoek toonde aanvankelijk geen aanwijzing voor een maligniteit. Na revisie van de histologie en aanvullende kleuringen werd de diagnose congenitaal dermatofibrosarcoma protuberans gesteld. Deze laag-gradige wekedelentumor is zeer zeldzaam op de kinderleeftijd en als congenitaal slechts enkele keren beschreven. Metastasering treedt zelden op en is bij kinderen nooit waargenomen. Behandeling bestaat uit excisie met een ruime marge (2-3 cm), eventueel met Mohs' chirurgie. Een gunstige reactie van de tumor op tyrosinekinaserepressoren is beschreven. Histologisch dient de laesie te worden onderscheiden van een dermatofibroom middels CD34-kleuring, van een neurofibroom middels S-100-kleuring en enkele nieuwvormingen met een hogere maligniteitsgraad middels nauwkeurige histologische beoordeling. Voor het stellen van de juiste diagnose is het correleren van kliniek en histologie essentieel.

## Summary

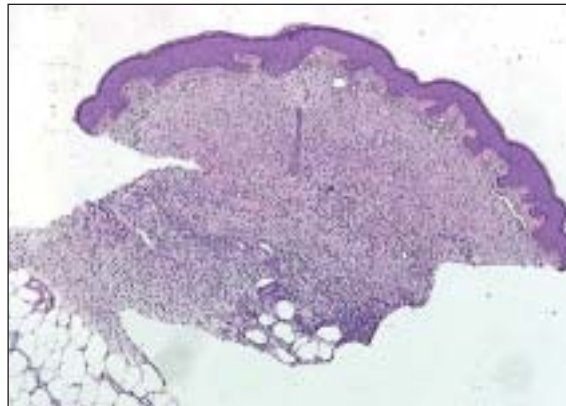
A multinodular erythematous sharply outlined tumour was seen on the abdomen of a 7-year-old girl. The lesion had been present at birth as an erythematous macula. The lesion had started to grow 2 months ago. At first, histological examination showed no evidence of malignancy. After revision of the histology and additional immunohistochemical stainings the diagnosis congenital dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) was made. This entity represents a soft tissue tumour of low-grade malignancy, which is very rare in childhood and has been described only sporadically as being present at birth. Treatment is excision with a wide margin (2-3 cm), or excision by Mohs surgery. The tumour has been described to react favourably to tyrosine kinase inhibitors. Histologically, a DFSP can be differentiated from a dermatofibroma by CD34 staining, and from a neurofibroma by S-100 staining. Differentiation between DFSP and some soft tissue malignancies with a higher malignancy grade is made by good histopathological judgement. For a correct diagnosis, correlation between histology and the clinical picture is of the utmost importance.

**dermatofibrosarcoma protuberans,  
dermatopathologie**

**dermatofibrosarcoma protuberans,  
dermatopathology**



Figuur 1. Een 3 x 7 cm grote multinodulaire erythemateuze, scherp begrensde laesie met deels atrofie en teleangiëctasieën links op het abdomen.



Figuur 2a. Monotone proliferatie van spoelvormige cellen. Cutane adnexen worden gespaard (HE-kleuring).

**Diagnose**

Congenitaal dermatofibrosarcoma protuberans.

**Beloop**

De laesie werd ruim geëxideerd (marge 2 cm) door de kinderchirurg, waarbij het defect primair kon worden gesloten. Histologie van het excisiepreparaat toonde een vergelijkbaar beeld als in het biopt met nu een typisch infiltratiepatroon in oppervlakkig subcutaan vetweefsel en septale groei tussen de vetlobi (figuur 2c). Er was een microscopisch vrije marge van minimaal 13 mm. Er zijn tot op heden geen tekenen van een recidief (1 jaar follow-up).

**BESPREKING**

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is een zeldzame wekedelentumor, die langzaam groeit. De laesie is veelal uitgebreider dan klinisch zichtbaar is, met name in de diepte, waardoor vaak lokale recidieven optreden na excisie. De incidentie is 0,8 tot 5 per miljoen en DFSP omvat slechts 1% van alle wekedelensarcomen en 0,1% van alle tumoren. Mannen zijn vaker aangedaan dan vrouwen. De tumor komt met name voor bij jongvolwassenen vanaf 20 jaar tot op de middelbare leeftijd (50 jaar). De laesies zijn 1 tot 8 cm groot en bevinden zich meestal op de romp of extremiteiten.<sup>1,2</sup> De gemiddelde grootte ten tijde van chirurgische excisie is 5 cm. De huid in de tumor kan ulcereren.<sup>3</sup>

Het klinisch beeld bestaat aanvankelijk uit een blauw-rode macula of stevige plaque, die langzaam groeit en in de loop van jaren verandert en nodulair of protuberant wordt. Vaak is er een stabiele fase gevolgd door een snellere groeifase, waarin de nodulaire laesies ontstaan.<sup>3</sup> De uiteindelijke laesie bestaat uit een verheven, soms multinodulaire geïndureerde, asymptomatische plaque, die blauw, rood en bruin tot huidskleurig kan zijn. Meestal is er geen fixatie aan dieper liggende structuren.<sup>1</sup> Gezien het langzaam progressieve beloop wordt steeds meer gedacht dat de laesies zich mogelijk al tijdens de jeugd ontwikke-

len en pas op oudere leeftijd worden gediagnosticeerd.<sup>3</sup>

DFSP is ook bij kinderen en zuigelingen beschreven. De laesies komen dan met name op de romp en de benen voor. Bij hen wordt geen voorkeur voor sekse beschreven.<sup>4</sup> Van congenitale DFSP's zijn slechts 21 gevallen beschreven.<sup>2</sup> Meestal worden congenitale laesies aangezien voor vasculaire afwijkingen, hamartoom, myofibrooom, histiocytoom of, zoals waarschijnlijk in deze casus, aplasia cutis. In de loop van de tijd (na 4 maanden tot 8 jaar) wordt middels histologisch onderzoek de diagnose alsnog gesteld.<sup>2</sup>

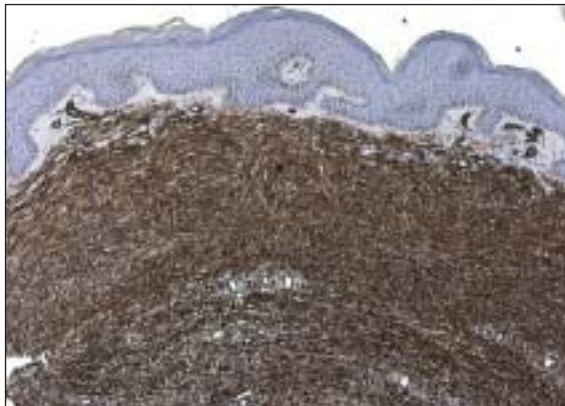
Metastasering van DFSP is beschreven bij 3,4% van de patiënten. Indien een metastase optreedt is dit voornamelijk bij recidiverende laesies, met een interval van enkele jaren tussen diagnose en metastase. Metastasering vindt bij 75% hematologisch plaats, voornamelijk naar de longen en bij 25% lymfatisch, naar de regionale lymfnodi.<sup>1,3</sup> Hematologische metastasering naar hersenen, bot en hart komt incidenteel voor.<sup>3</sup> Metastasering van een DFSP bij kinderen is echter nooit beschreven.<sup>4</sup>

Ruime lokale excisie (marge 2-3 cm) met meenemen van de fascie is de standaardbehandeling van DFSP bij volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar.<sup>3,4</sup> Bij kinderen jonger dan 5 jaar wordt een marge van 1 cm aangehouden.<sup>5</sup> In de literatuur worden vrij hoge recidiefpercentages beschreven (20%), met name voor laesies in het hoofd/hals-gebied. Recidieven treden meestal binnen 3 jaar na excisie op, maar langdurige follow-up wordt geadviseerd omdat ook later recidieven en eventueel metastasen kunnen ontstaan.<sup>3</sup> Het hoge recidiefpercentage wordt onder andere verklaard door de groeiwijze, met vingerachtige uitstulpingen die in de standaard histologische controle van een laesie gemist kunnen worden. CD34-kleuring van de excisiepreparaat ter controle wordt aanbevolen.<sup>1</sup> Mohs' micrografische chirurgie lijkt een lagere kans op recidieven te geven, met percentages variërend van 0% tot 7%.<sup>1,3</sup>

De laesies kunnen groeien tot in het periost. Hierbij wordt behandeling middels excisie tot op het periost en nabestraling geadviseerd.<sup>1</sup> Bij solitaire metastasering naar de longen wordt excisie van de metastase aangeraaden, vanwege de lage maligniteitsgraad.<sup>3</sup>

Histologisch wordt bij DFSP een celrijke laesie gezien bestaande uit CD34-positieve storiform (als een karrenwiel) liggende spoelcellen.<sup>1,2</sup> Er is weinig nucleair pleiomorfisme en slechts een lage tot middelmatige mitotische activiteit (<5 mitotische figuren/10 high power fields). De tumor groeit diffuus in de dermis en de subcutis. Er kan groei zijn tot in de epidermis, maar de karakteristieke epidermale hyperplasie zoals bij dermatofibromen wordt meestal niet gezien. Via bindweefselsepten en tussen de adnexen door (adnex-sparend), groeit de laesie diepte in. Bloeding en cysteuze verandering in de tumor kunnen voorkomen, maar necrose is zeldzaam.<sup>3</sup> DFSP heeft vingerachtige uitstulpingen die tussen normale collageenbundels, via subcutis septa en door fascie en spier kunnen groeien. Deze uitstulpingen zijn macroscopisch niet zichtbaar en vaak microscopisch moeilijk te herkennen, omdat zij erg veel lijken op normaal aanliggend weefsel.<sup>1</sup>

Histologisch bestaat de differentiële diagnose uit een benigne fibreus histiocytoom (dermatofibroom), een maligne fibreus histiocytoom, een myxoïd liposaroom, een fibrosaroom, benigne neurale tumoren (neurofibroom) en een reuscelfibroblastoom. Een dermatofibroom heeft geen infiltratieve groei en minder neiging tot recidiveren dan een DFSP. CD34-aankleuring is geschikt om de twee aandoeningen te differentiëren; de kleuring is positief bij een DFSP en negatief bij een dermatofibroom.<sup>3</sup> Myxoïde verandering in de tumor kan optreden, waarbij klinisch een translucet of gelatineus gebied kan bestaan. Histologisch kan dan aan een myxoïd liposaroom worden gedacht. Soms bevat een DFSP gebieden die niet te onderscheiden zijn van fibrosarcomen, met meer nucleaire atypie en mitotische activiteit.<sup>3</sup> Het ontwikkelen van een fibrosaroom in een DFSP bij volwassenen is beschreven.<sup>4</sup> Onderscheid met een histiocytair maligniteit wordt gemaakt doordat een dermatofibrosaroom uniform in opbouw is en kleinere cellen bezit die een meer storiforme opbouw laten zien met minder secundaire veranderingen zoals reuscellen of ontstekingscellen. Een maligne fibreus histiocytoom heeft veel meer pleiomorfisme en mitotische activiteit en is klinisch een ander beeld (diep in spier, snel groeiende tumor).<sup>3</sup> Onderscheid met benigne neurale tumoren

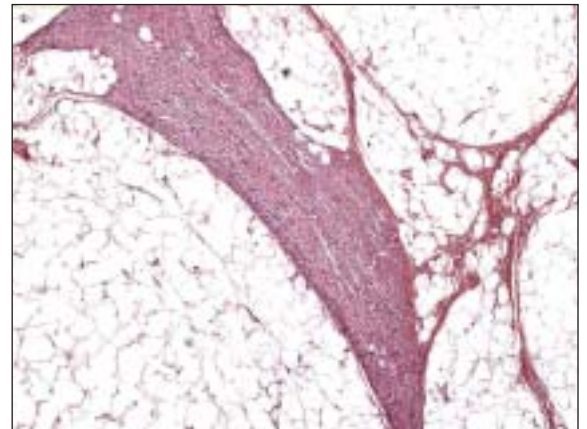


Figuur 2b. CD34-kleuring: dermatofibrosarcoma protuberans.

(neurofibromen) kan worden gemaakt via een S-100-kleuring, die in vrijwel alle neurofibromen positief is en in DFSP negatief.<sup>3</sup> Daarnaast wordt het reuzencel-fibroblastoom in de differentiële diagnose beschreven, dat voornamelijk bij kleinere kinderen voorkomt. Deze maligniteit werd in het verleden gezien als de juveniele vorm van DFSP. Onderscheid is te maken doordat het reuscel fibroblastoom histologisch een hypocellulair karakter heeft, met golvende spoelcellen in een goed gevasculariseerde collageenuze tot myxoïdale extracellulaire matrix.<sup>3,4</sup>

Cytogenetisch onderzoek bij het DFSP laat evenals bij het reuzencel-fibroblastoom een chromosomale afwijking zien. Dit betreft een t(17;22) (q22;q13)-translocatie. Deze translocatie bevat het collageen type 1 (1 gen (COL1A1 gen) van chromosoom 17q22 en het platelet derived growth factor  $\beta$ -keten-gen (PDGF $\beta$ -gen) van chromosoom 22q13. Hierdoor wordt een chimeer gen (COL1A1-PDGF $\beta$ -fusiegen) gevormd dat codeert voor een transformatie-eiwit met hetzelfde effect als normaal PDGF $\beta$ . Overproductie van PDGF $\beta$  door een dermatofibrosaroom zou kunnen leiden tot autocriene stimulatie en celproliferatie.<sup>3,4</sup> Blokkering van de PDGF-receptor door specifieke blokkers zou tot remming van groei van een DFSP kunnen leiden, hetgeen bij muizen is bevestigd.<sup>3</sup>

Het COL1A1-PDGF $\beta$ -fusie-eiwit leidt tot activering van de PDGF $\beta$ -receptor, een transmembraan-tyrosinekinase. Imatinibmesylaate, een tyrosinekinase-inhibitor van o.a. de PDGF $\beta$ -receptor is effectief gebleken bij volwassenen met DFSP.<sup>4</sup> In een case report wordt de behandeling van een 18 maanden oud kind met een grote DFSP-laesie op haar onderbeen, die tot in de spierfascie (blijkens MRI) reikte, beschreven. Primaire excisie zou grote morbiditeit met zich hebben meegebracht. Om de grootte van de tumor te reduceren werd behandeling met imatinibmesylaate gedurende 23 weken 1 d.d. gegeven. In deze tijd was er geen progressie van de tumor, maar er was afname van de tumormassa op de MRI-scan zichtbaar, waardoor de normale groei van het been kon doorgaan en de tumor met minder verlies aan weefsel kon worden geëxideerd.<sup>5</sup> Deze behandeling is ook beschreven bij longmetastasen van een dermatofibrosarcoma protuberans.<sup>6</sup>



Figuur 2c. Septale groei tussen de vetlobbi.

## LITERATUUR

1. Dubay D, Commingo V, Lowe L, et al. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. A multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer* 2004;100:1008-1016.
2. Weinstein JM, Drolet BA, Esterly NB, et al. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans. Variability in presentation. *Arch Dermatol* 2003;139:207-211.
3. Weiss SW, Goldblum JR. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. Dermatofibrosarcoma Protuberans. In: Weiss SW, Goldblum JR, red. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 4<sup>e</sup> editie. St. Louis: Mosby, 2001, 491.
4. Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma and hybrid lesions in children: clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data. A study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2003;27:27-39.
5. Price VE, Fletcher JA, Zielenska M, et al. Brief Report: Imatinib Mesylate: An attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. *Paediatr Blood Cancer* 2005;44:1-5.
6. Baars A, Pinedo HM. Good response to treatment with the selective tyrosine-kinase inhibitor imatinib in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2072-6.

## Leukemia cutis met mucine-depositie bij een myelodysplastisch syndroom

M.M. van Rossum<sup>1</sup>, E. Haneke<sup>1</sup>, W.A.M. Blokk<sup>2</sup>, M.M.B. Seyger<sup>1</sup>

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

#### Anamnese

Een 64-jarige vrouw presenteerde zich met sinds een halfjaar bestaande afwijkingen aan de benen. Zij werd hiervoor door een perifere collega gezien en de door hem geconsulteerde hematoloog diagnosticeerde een myelodysplastisch syndroom (MDS), type refractaire anemie met een overschot aan blasten (RAEB, volgens de FAB-classificatie). Het percentage myeloblasten bedroeg 12 en bij cytogenetisch onderzoek werd alleen verlies van het MLL-gen (gen waarin bij leukemie vaak veranderingen worden gezien) gevonden. De patiënte werd naar ons ziekenhuis verwezen voor hematologische en dermatologische behandeling. Zij vertelde op de armen, billen en abdomen schrijnende en jeukende afwijkingen te hebben. De voorgeschiedenis vermeldde een longembolie, sterilisatie, frozen shoulder, ganglion en varices. Medicatie bestond uit paracetamol/codeïne en tramadol. De patiënte was niet atopisch en had geen allergieën.

#### Dermatologisch onderzoek

Op de mammae, ellebogen, nates en knieën werden scherp begrensde erythemateuze tot livide maculeuze en geïndureerde nodulaire afwijkingen gezien (figuur 1). Er waren geen lymfomen palpabel.

#### Histologisch onderzoek

Een stansbiopt toonde mid- en hoogdermaal, perivascuair en rond de adnexen infiltraten bestaande uit kleine lymfoïde cellen met licht vergrote onregelmatige kernen. Tevens werden enkele myeloperoxidase-positieve blas-

### Samenvatting

We beschrijven een patiënte bekend met een myelodysplastisch syndroom (MDS), die zich presenteerde met huidafwijkingen sterk verdacht voor leukemia cutis. Bij de patiënte werd in het eerste biopt veel mucine-depositie gevonden en een enkele myeloperoxidase-positieve blast. Pas na correlatie van de kliniek en herhaald histopathologisch onderzoek kon de diagnose leukemia cutis bij MDS worden gesteld. Mucine-depositie is bij leukemia cutis niet eerder beschreven en bij MDS slechts éénmaal. Deze casus illustreert dat bij myeloperoxidase-positieve blasten in de huid en een suspect klinisch huidbeeld de diagnose leukemia cutis moet worden gesteld.

### Summary

We describe a patient with myelodysplastic syndrome (MDS) presenting with skin lesions suspect of leukemia cutis. The first skin biopsy specimen of our patient showed abundant mucin and sparse myeloperoxidase-positive blasts. The diagnosis aleukemic leukemia cutis could only be made after repeated histopathological studies and a thorough clinico-pathological correlation. Cutaneous deposition of mucin in leukaemia cutis has never been described before and as part of MDS only once. This case report illustrates that the diagnosis leukemia cutis has to be made if a patient presents with myeloperoxidase-positive blasts in the skin and suspect cutaneous lesions.

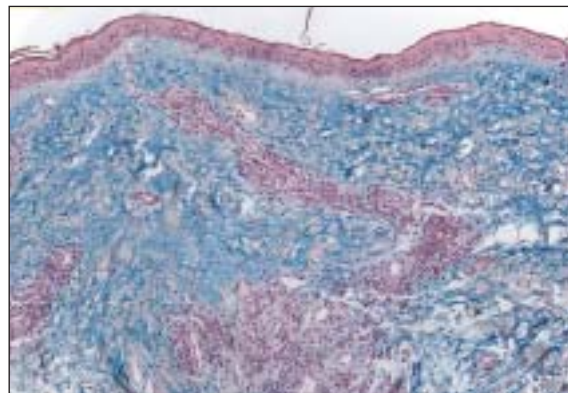
**myelodysplastisch syndroom, (aleukemische) leukemia cutis, mucine**

**myelodysplastic syndrome, (aleukemic) leukemia cutis, mucin**

ten gezien. In de Alcian blue-kleuring was forse mucine-depositie in de dermis zichtbaar (figuur 2). Op grond hiervan werd de diagnose cutane mucinose gesteld, mogelijk paraneoplastisch in het kader van MDS.



Figuur 1. Scherp begrensde erythemateuze tot livide maculeuze en geïndureerde nodulaire afwijkingen op de knieën.



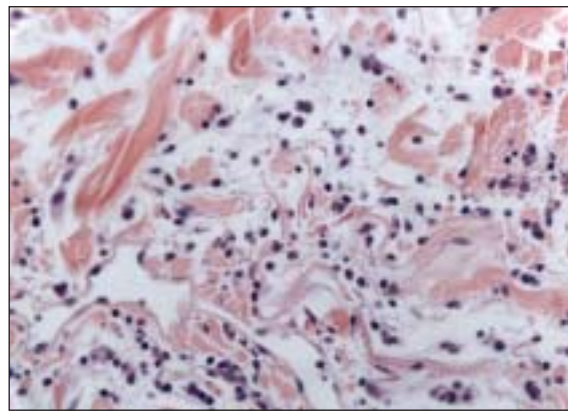
Figuur 2. Alcian blue-kleuring met forse mucine-depositie in de dermis.

### Therapie en beloop

De patiënte werd behandeld met tweemaal daags 30 mg prednison, aangezien dit mogelijk zou werken bij paraneoplastische afwijkingen in het kader van MDS. Na zes weken ontstonden in het gelaat lenticulaire erythemateuze papels en op de mammae nummulaire erythemateuze tot blauwige, deels wegdrubbare, afwijkingen. Histopathologisch onderzoek hiervan toonde perivascularair een dicht lymfocytair infiltraat met wederom onrijpe myeloperoxidase-positieve cellen (figuur 3). Ook nu werden uitgebreide mucine-deposities gevonden. Na bespreking in de Landelijke Werkgroep Cutane Lymfomen werd geconcludeerd dat er sprake was van een vroege fase van leukemia cutis met uitgebreide mucine-depositie bij MDS. De patiënte werd hierop opgenomen en behandeld met intensieve chemotherapie bestaande uit idarubicine, cytarabine en etoposide. Tijdens de neutropene fase ontwikkelde zij onder breedspectrum antibiotica piekende koorts, waarvoor geen verklaring werd gevonden. Ook ontwikkelde de patiënte huidafwijkingen klinisch imponerend als pyoderma gangraenosum. Histopathologisch onderzoek hiervan liet opnieuw het beeld zien van dermale mucine-depositie met toename van myeloperoxidase-positieve blasten. Dit duidde op progressieve leukemia cutis. In overleg met de patiënte en haar familie werd daarop besloten tot palliatieve behandeling. De patiënte is thuis overleden.

### BESPREKING

Het myelodysplastisch syndroom (MDS) is een maligne beenmergziekte waarbij afwijkingen ontstaan in de aanmaak en uitrijping van één of meerdere cellijnen (erythrocyten, trombocyten en granulocyten). MDS omvat verschillende stadia die worden onderscheiden op grond van cytologische parameters, cytogenetische afwijkingen en het aantal blasten in beenmerg en perifeer bloed.<sup>1,2</sup> Huidafwijkingen bij MDS zijn zeldzaam en meestal aspecifiek zoals cutane infecties, vasculitis en neutrofiële dermatosen. Daarnaast kunnen huidafwijkingen bij MDS, net zoals bij een acute myeloïde leukemie (AML), ontstaan ten



Figuur 3. Perivascularair dicht lymfocytair infiltraat met onrijpe blasten, die bij een myeloperoxidase-kleuring positief bleken.

gevolge van de aanwezigheid van myeloperoxidase-positieve blasten in de huid. Dit is vaak een voorbode van snelle progressie van een MDS naar een AML. Indien de huidafwijkingen voorafgaan aan de afwijkingen in het beenmerg en perifeer bloed, wordt gesproken van aleukemische leukemia cutis. Vaak wordt leukemia cutis beschouwd als een teken van gedissemineerde ziekte dan wel recidief bij een tevoren behandelde patiënt.<sup>1</sup> Het klinische beeld van leukemia cutis varieert van vaste livide tot erythemateuze papels, nodi en geïndureerde plaques tot tumoren, ulcera en hemorrhagische bullae. Meestal is er sprake van meerdere laesies met snelle groei.

Intensieve chemotherapie, eventueel in combinatie met stamceltransplantatie, is eerste keus behandeling voor systemische leukemie, maar heeft vaak minder effect op de cutane infiltraten. Radiotherapie is de eerste-keuze behandeling bij cutane leukemische infiltraten zonder (aantoonbare) systemische leukemie.<sup>2,3</sup>

Cutane mucinose kan een uiting zijn van een onderliggende aandoening: het is onder meer beschreven bij myxoedeem, lupus erythematosus (papulonodulaire mucinose) en bij diabetes (scleroedema van Buschke). Reticulaire erythemateuze mucinose wordt in het algemeen verondersteld niet te zijn geassocieerd met onderliggende systemische aandoeningen, maar associaties met immunologische en neoplastische afwijkingen zijn bekend.

Overmatige mucine-depositie bij MDS is slechts éénmaal eerder beschreven en zou mogelijk verklaard kunnen worden door kwantitatieve en functionele afwijkingen in de polymorfkernige neutrofiële granulocyten die optreden bij RAEB. Dit zou leiden tot een afname van hyaluronzuur en daardoor een ophoping van mucine veroorzaken.<sup>4</sup> Bij onze patiënte werd een leukemia cutis met uitgebreide mucine-depositie gezien. Deze combinatie werd niet eerder in de literatuur beschreven. Deze patiënte illustreert dat bij aanwezigheid van myeloperoxidase-positieve blasten in de huid het klinische beeld doorslaggevend is in de differentiële diagnose tussen huidafwijkingen in het kader van MDS en leukemia cutis, in dit geval leidend tot de laatstgenoemde diagnose. In geval van leukemia cutis is aanvullende bloed- en beenmergdiagnostiek geïndiceerd.

## LITERATUUR

1. Schneider LA, Weber L, Viardot A, Schubert R, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Cutaneous leukaemic infiltrations in a patient with previously undiagnosed myelodysplastic syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 468-470.
2. Pont V, Miquel FJ, Grau TC, Hernandez F, Sanchez-Carazo JL, Aliaga A. Skin involvement in chronic myelomonocytic leukaemia as a predictor of transformation into acute myeloid leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 260-262.
3. Perez A, Kennedy C, Standen G, Oxley J. A case of monocytic leukaemia cutis in a patient with myelodysplastic syndrome transforming to acute myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 497-498.
4. Stoebner P, Lavabre-Bertrand T, Raison-Peyron N, Barneon G, Meynadier J, Meunier L. Extensive primary cutaneous mucinosis associated with refractory anemia with excess of blast. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 201-204.

## Palissaderende neutrofiële granulomateuze dermatitis

M.E.J. Franssen<sup>1</sup>, W.A.M. Blokkx<sup>2</sup>, M.M.B. Seyger<sup>1</sup>

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 21-jarige vrouw bezocht onze polikliniek met sinds 7 jaar bestaande pijnlijke knobbeltjes op de handen, onderarmen, ellebogen, voeten en hoofdhaar, die in wisselende mate aanwezig waren. De laesies ontstonden als bleke plekjes, die langzaam rood en dik werden en een korstje vormden, waarna ze vervolgens restloos verdwenen. De afwijkingen waren vooral druppijnlijk en gevoelig bij beweging. Gebruik van naproxen gaf verlichting van de klachten. Tijdens het bezoek aan onze polikliniek waren er alleen afwijkingen aan de vingers, handen en onderarmen. De patiënte had geen evidente gewrichtsklachten, wel had zij last van pijnlijke en vermoeide spieren en incidenteel pijnlijke knieën. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor artritiden. Zij was verder gezond behoudens een hypothyroïdie op basis van Hashimoto-thyroiditis, waarvoor zij levothyroxine gebruikte.

### Dermatologisch onderzoek

Op de vingers en ellebogen werden huidkleurige tot fel erythematuze geïndureerde vast-elastisch aanvoelende noduli gezien zonder een duidelijk apple-jelly fenomeen (figuur 1).

### Aanvullend onderzoek

Histologisch onderzoek van een huidbiopt van een vinger liet een epidermis met compacte hyperkeratose van het orthotype zien. Door de gehele dermis en uitbrei-

### Samenvatting

Palissaderende neutrofiële granulomateuze dermatitis (PNGD) is een ziektebeeld met een spectrum aan zowel klinische als histologische afwijkingen, mogelijk passend bij een immuuncomplex-gemedieerd proces. PNGD is geassocieerd met auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis, SLE, vasculitiden en auto-immuun thyroïditis. Wij beschrijven een patiënte van 21 jaar met pijnlijke noduli aan haar extremiteiten, waarbij het histologisch beeld past binnen het spectrum van PNGD met veel neutrofiële granulocyten en gedegeneerd collageen. De patiënte is bekend met een Hashimoto-thyroiditis en heeft op dit moment nog onvoldoende aanwijzingen voor reumatologisch lijden.

### Summary

Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis (PNGD) is an unusual entity with a spectrum of clinical and histological presentations undergoing evolutionary changes, resembling an immune complex mediated process. PNGD is associated with diseases in which immune complexes are generated as for instance rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, vasculitis, and autoimmune thyroiditis. We present a 21-year-old female patient with painful nodules on her extremities and the histological findings of PNGD with abundant neutrophils and degenerated collagen. She suffers from Hashimoto's thyroiditis, but has no current indication for a rheumatic disease.

**Churg-Strauss-granuloom, reumatoïde  
artritis, palissaderende neutrofiële  
granulomateuze dermatitis**

**Churg-Strauss granuloma, rheumatoid  
arthritis, palisaded neutrophilic  
granulomatous dermatitis**



Figuur 1. Huidkleurige tot fel erythemateuze geïndureerde noduli op de vingers.

dend tot in de subcutis werden dichte, voornamelijk perivasculair gelokaliseerde infiltraten van overheersend neutrofiële granulocyten met veel kernpuin en vrij veel eosinofiele granulocyten gezien (figuur 2). Er werd een sterk gezwollen endotheel gezien zonder fibrinoïde vaatwandnecrose of extravasatie van erythrocyten. Rond sommige vaatjes werd wel perivasculair een verbrede cuff van fibrine aangetroffen. Er werd geen subepidermaal oedeem gezien. Daarnaast toonde het interstitium verspreid een opvallende basofiele degeneratie, vermoedelijk van collageen (figuur 3). Aanvullende immunofluorescentie en Alcian-blue-kleuringen leverden geen extra informatie op.

Laboratoriumonderzoek toonde een wisselend licht verhoogde bezinking van 7-22 mm/uur, slechts eenmaal een CRP van 44 mg/l en een laag positieve reumafactor met een titer van 14 IU. Anti-nucleaire antilichamen bleken negatief, wel werd een positieve p-ANCA gezien met een titer van 256 bij een negatief antimyelo-peroxidase en negatief antiproteïnase-3. Een dergelijke p-ANCA-titer zou kunnen passen bij een doorgemaakte thyroïditis en minder bij reumatologisch lijden of vasculitiden. Onderzoek naar schildklierantilichamen werd niet verricht.

### Diagnose

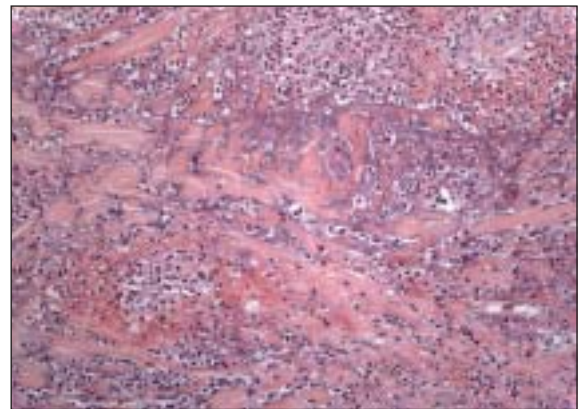
Palissaderende neutrofiële granulomateuze dermatitis (Churg-Strauss-granuloom), reumatoïde neutrofiële dermatose of interstitiële granulomateuze dermatitis.

### Beloop

De patiënte werd kortdurend door de reumatoloog gecontroleerd, waarbij ondanks de (zwak) positieve reumafactor geen aanwijzingen werden gevonden voor een reumatoïde artritis of bindweefselziekte. Aan patiënte werd uitgelegd dat toekomstig reumatologisch lijden echter niet uitgesloten is.<sup>1</sup> Schildkliersuppletie had geen invloed op de spier- en gewrichtsklachten van de patiënte en evenmin op de huidafwijkingen. Bij het laatste telefonisch consult met onze polikliniek gaf de patiënte aan dat haar huidafwijkingen momenteel afnamen.



Figuur 2. In de dermis worden dichte voornamelijk perivasculaire infiltraten gezien van vooral neutrofiële granulocyten. Er is geen subepidermaal oedeem.



Figuur 3. Bij vergroting zien we neutrofiële granulocyten met kernpuin en basofiele degeneratie van collageen. De vaten (rechtsboven) tonen geen fibrinoïde vaatwandnecrose.

### BESPREKING

Palissaderende neutrofiële granulomateuze dermatitis is een ziektebeeld dat zich zowel klinisch als histologisch presenteert met een spectrum van afwijkingen. PNGD zou geassocieerd zijn met onder meer reumatoïde artritis, bindweefselziekten, lupus erythematosus, vasculitiden, auto-immuun thyroïditis en inflammatoire darmziekten. In de literatuur vinden we voornamelijk casuïstieken, waarbij men de klinische en histologische beelden vaak presenteert als aparte entiteiten, waardoor er een groot aantal benamingen voor deze aandoening is ontstaan. PNGD vind men in de literatuur terug onder de namen Churg-Strauss-granuloom, reumatoïde papels, reumatoïde neutrofiële dermatitis, necrobiotisch granuloom, palissaderend granuloom, superficiële ulcererende reumatoïde necrobiosis, cutaan extravasculair necrotiserend granuloom en interstitiële granulomateuze dermatitis. Enkele auteurs trachten deze verscheidenheid aan klinische en histologische beelden onder een noemer te plaatsen en presenteren PNGD als een continuüm waarbij de klinische en histologische afwijkingen in een spectrum geplaatst worden.<sup>2,3</sup> De huidafwijkingen kunnen



variëren van lineaire laesies, annulaire laesies, noduli en papels tot zelfs urticariële afwijkingen. Volgens Chu et al. is er histologisch sprake van een continuüm beginnend met veranderingen passend bij een leukocytoclastische vasculitis, dichte neutrofiële infiltraten en focale collageendegeneratie, evoluerend tot palissaderende granulomen omgeven door leukocytoclastisch débris, fibrine en veranderd collageen. Ten slotte ontstaan palissaderende granulomen met dermale fibrose en een schaars neutrofiel débris.<sup>2</sup> In 2002 werden opnieuw 7 patiënten met PNGD beschreven, waarbij ook dit histologische spectrum werd gezien. Ook Sanguenza et al. beschrijven een histologisch beeld passend bij urticaria in vroege afwijkingen, overgaand in het beeld van een leukocytoclastische vasculitis met uitgebreide collageendegeneratie in de gehele dermis in de volledig ontwikkelde laesies.<sup>3</sup> Geen van de hier gepresenteerde patiënten toonden echter dermale fibrose in de late laesies. Het grote aantal benamingen in de literatuur komt waarschijnlijk door de vele verschillende histologische definities die auteurs aan dit ziektebeeld hebben gegeven.

Vanwege de verscheidenheid aan klinische presentaties wordt de diagnose met name op grond van de histologische afwijkingen gesteld, die waarschijnlijk ook weer onderdeel uitmaken van een spectrum. De aandoening is geassocieerd met ziektebeelden waarbij immunocomplexen<sup>2</sup> of autoantistoffen<sup>1</sup> gevormd worden, zoals reumatoïde artritis, lupus erythematosus en vasculitiden. Mogelijk leiden deze immuuncomplexen tot een leukocytoclastische vasculitis in dermale venulen met collageendegeneratie en een granulomateuze reactie van de beschadigde dermis als gevolg.<sup>2</sup> De term 'palissaderend' wordt zowel gebruikt om de perivasculaire cuff van fibrine, die de vaten scheidt van het omliggende basofiele en veranderde collageen, als om de zoom van histocytair cellen en degeneratief collageen rondom de granulomateuze ontsteking in latere laesies, te beschrijven.<sup>1-3</sup>

Hoewel PNGD in de literatuur overwegend wordt beschreven bij patiënten van middelbare leeftijd en ouder<sup>1,3</sup>, zijn er beschrijvingen van jongere patiënten van respectievelijk 19 en 36 jaar.<sup>2</sup> Onze patiënte was 21 jaar, had een negatieve ANA en behoudens een laagpositieve reumafactor en incidentele gewrichtsklachten geen aanwijzingen voor reumatologisch of ander onderliggend lijden. Wel vermeldde de voorgeschiedenis van patiënte een primaire hypothyroïdie, waarvoor zij suppletie met levothyroxine ontving. Destijds werd de hypothyroïdie toegeschreven aan een Hashimotothyroïditis ofwel een auto-immuun thyroïditis. Er werd echter geen onderzoek ingezet naar schildklierantilichamen (antimicrosomale of antithyroglobuline antilichamen). In de literatuur vinden we namelijk casuïstieken, waarbij patiënten met een interstitiële granulomateuze dermatitis worden beschreven en een auto-immuun thyroïditis, al dan niet in combinatie met reumatoïde polyartralgie.<sup>4</sup> Tomasini beschreef 17 patiënten met een interstitiële granulomateuze dermatitis, waarvan 7 patiënten met een combinatie van auto-immuunziekten. Mogelijk heeft de patiënte een toegenomen kans

op het ontwikkelen van reumatologisch lijden. In de literatuur vinden we terug dat gewrichtsklachten voorafgaand, gelijktijdig of vele jaren na het ontstaan van de huidafwijkingen kunnen optreden.<sup>1</sup> De huidafwijkingen zijn zeer hardnekkig en worden gekarakteriseerd door exacerbaties en remissies, waarbij het onduidelijk is of de huidafwijkingen een verergering van het onderliggende lijden volgen. Hoge doseringen prednison of dapson zouden de klachten kunnen verminderen, hoewel deze na het staken van een dergelijke behandeling snel recidiveren.

#### LITERATUUR

1. Verneuil L, Domp Martin A, Comoz F et al. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis: a disorder associated with autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 286-91.
2. Chu P, Connolly MK, LeBoit PE. The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular disease. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1278-83.
3. Sanguenza OP, Caudell MD, Mengesha YM et al. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 251-7.
4. Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 892-9.

## BIJSLUITER

# Basaalcelcarcinoom en trichoepitheliom

J.V. Smit<sup>1</sup>, M.M. van Rossum<sup>1</sup>, W.A.M. Blokx<sup>2</sup>,  
C.G. Bauland<sup>3</sup>, M.J.P. Gerritsen<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 65-jarige vrouw presenteerde zich in april 2003 op onze polikliniek met een sedert 6 jaar bestaand jeukend en pijnlijk gebied op het hoofd, waarin bulten ontstonden en recentelijk ook ulceratie met nu en dan enig bloedverlies. Zij werd verwezen door een perifere collega, die in 1997 histopathologisch onderzoek verrichtte van deze laesie middels een punchbiopsie en waarbij aanvankelijk het beeld van een basaalcelcarcinoom werd gezien. Hierop volgde excisie door de chirurg. Op grond van het gehele excisiepreparaat werd de diagnose echter gewijzigd in desmoplastisch trichoepitheliom, een dermatologische entiteit die veel gelijkenis vertoont met het basaalcelcarcinoom. Vanwege een recidief volgde een re-excisie in 2000, waarbij het pathologisch onderzoek ook nu passend was bij een trichoepitheliom. In 2001 trad wederom een recidief op en patiënte werd ditmaal voor excisie met Thiersch-plastiek verwezen naar de plastisch chirurg. Opnieuw stelde de patholoog elders de diagnose trichoepitheliom. Helaas mocht ook deze laatste excisie niet baten, blijkens het optreden van een derde recidief in 2003 en de patiënte werd vervolgens naar ons verwezen.

De patiënte is bekend met hypertensie doch verder gezond. Zij gebruikt metoprolol, chloortalidon, clonidine en prazosine. In de familie komen, voor zover bekend, geen huidaandoeningen voor.

### Dermatologisch onderzoek

Wij zagen rechts pariëtaal een 5 x 5 cm groot erythemateus, verheven gebied met nodulaire partijen, enkele teleangiëctasieën, enige littekenvorming met alopecie en centraal een ulcus van 1 cm in diameter met hierop een gelige crusta (figuur 1). Bij inspectie van de rest van de huid geen andere bijzonderheden, met name geen tekenen van actinische schade.

### Histopathologisch onderzoek

Revisie van materiaal afgenomen in 1997, 2000 en 2001 liet basaloïde proliferatie zien met squameuze differentiatie met plaatselijk oppervlakkige ulceratie, deels organoïd-ogend met stromale calcificaties, deels echter ook met duidelijk infiltratieve groeiwijze tot in

### Samenvatting

Het basaalcelcarcinoom kan zowel klinisch als histologisch erg veel lijken op het trichoepitheliom. Er wordt in de literatuur wel gesuggereerd dat deze entiteiten tot hetzelfde neoplastische spectrum behoren. Uiteindelijk wordt het onderscheid tussen basaalcelcarcinoom en trichoepitheliom nog steeds, indien al mogelijk, gemaakt op grond van strikt gedefinieerde histomorfologische criteria, zoals papillaire mesenchymale lichaampjes. Expressie van bcl-2, CD34, stromelysin-3 en de aanwezigheid van Merkelcellen kunnen helpen bij het stellen van de diagnose.

### Summary

Basal cell carcinoma often resembles trichoepithelioma clinically and histologically. In literature it has been suggested that these entities belong to the same neoplastic spectrum. Differentiation between these disorders, if this is possible at all, should be made on strict histopathologic morphologic criteria, such as papillary mesenchymal bodies. Expression of bcl-2, CD34, stromelysin-3, and the presence of Merkel cells may help in the diagnosis.

**trichoepitheliom, basaalcelcarcinoom,  
differentiële diagnose**

**trichoepithelioma, basal cell carcinoma,  
differential diagnosis**

het subcutane vetweefsel (figuur 2). Er werden geen retractiespleten, papillaire mesenchymale lichaampjes of haarbulbusformatie gezien. De tumor reikte tot in de snijranden.



Figuur 1. Situatie bij presentatie op onze polikliniek met rechts pariëtaal een erythemateus, verheven gebied met nodulaire partijen, enkele teleangiëctasieën, enige littekenvorming met alopecie en centraal een crusteus ulcus.

### Beeldvormend onderzoek

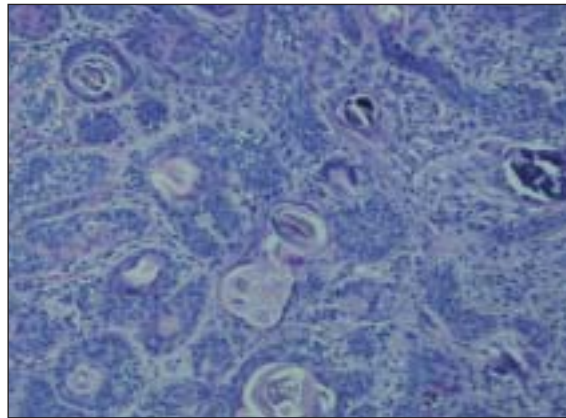
Een CT-scan van het aangezicht toonde rechts pariëtaal een toename in densiteit van het subcutane vet. Het onderliggende bot toonde geen afwijkingen.

### Diagnose

Basaloïde tumor die beter te classificeren is als deels micronodulair, deels infiltratief basaalcelcarcinoom met squameuze differentiatie, dan als trichoepitheliom.

### Beleid

De patiënte werd door ons verwezen naar de plastisch chirurg in ons ziekenhuis, die de laesie excideerde met openlaten van het defect in afwachting van bericht over de radicaliteit. Hierbij moest centraal, over een gebied van 5 x 5 centimeter, het periost van de tabula externa worden meegenomen. Wegens irradicaliteit volgde een re-excisie waarbij een deel van de tabula externa van het schedeldak werd verwijderd. Ditmaal, na een totaal van vijf operaties, bleek de laesie eindelijk in toto verwijderd. In afwachting van de uitslag van het histologisch onderzoek werd de wond behandeld met de vacuum-assisted closure-techniek (VAC). Door deze voorbehandeling kon het defect worden gesloten met een huidtransplantaat van partiële dikte. De patiënte draagt sedertdien een pruik ter camouflage van het ontstane litteken (figuur 3).



Figuur 2. Basaloïde proliferatie met squameuze differentiatie, focaal stromale calcificatie, een micronodulair en infiltratief groeipatroon en complete afwezigheid van papillaire mesenchymale lichaampjes.



Figuur 3. Situatie na laatste, radicale excisie met fasciocutane reconstructie.

## BESPREKING

Het trichoepitheliom (TE) is sensu stricto een benigne tumor uitgaande van de haarfollikel, waarbij klinisch doorgaans multipele, gegroepeerde papeltjes in het gelaat worden gezien. Het TE kan zich echter ook presenteren als een solitaire nodus en in enkele casus is tevens ulceratie beschreven. Het klinisch aspect kan derhalve imponeren als een basaalcelcarcinoom (BCC), maar kan ook gelijken op milia, adenoma sebaceum, syringomen en zelfs op een melanoom.

Het TE ontstaat meestal op de kinder- of jongvolwassen leeftijd. De voorkeurslokalisaties zijn de wangen, neus, bovenlip, oogleden en nasolabiaalplooien, hoewel ook het bovenste deel van de romp en soms de armen kunnen zijn aangedaan. Dermatomaal distributie van meerdere tumoren is eveneens beschreven. De meeste individuele laesies zijn kleiner dan een centimeter in diameter. Grotere tumoren kunnen geel, roze of blauwig van kleur zijn met oppervlakkige gedilateerde bloedvaten.

Het trichoepitheliom kan voorkomen als een autosomaal dominante aandoening, epithelioma adenoides cysticum, dat wordt gekarakteriseerd door het progressief ontstaan van multipele tumoren in het gelaat, in de nek en op de romp vanaf de kindertijd. Vanwege verminderde penetratie en expressie bij mannen zijn de meeste patiënten met dit syndroom vrouwen. Het gen voor deze multipele familiale TE's ligt op chromosoom 9p21.<sup>1</sup> Behalve TE's kunnen hierbij ook spiradenomen, spiradenocylindromen en BCC's voorkomen. In fami-

lies met deze aandoening is het ontstaan van BCC in een TE beschreven. Daarnaast is ook solitair voorkomen van TE's mogelijk. TE kan ook gezien worden in het kader van het Rombo-syndroom, waarbij tevens atrophoderma vermiculatum, milia, hypertrichosis, BCC's en perifere vasodilatatie gezien worden. Verder lijkt ook het PTCH-gen, dat betrokken is bij het BCC en gelegen is op chromosoom 9q22.3, een rol te spelen in de pathogenese van het TE.<sup>2</sup>

Histopathologisch wordt het trichoepitheliom gekarakteriseerd door scherp omschreven gebieden met basaloïde cellen, soms met perifere palissadering. Er is sprake van een overmatige hoeveelheid celrijk, fibreus stroma met geringe myxoïde component, calcificaties, hoorn cysten en papillaire mesenchymale lichaampjes (abortieve haarfollikels). De hoorn cysten kunnen ruptureren met vreemdlichaam reuscelreactie op vrij keratine. Het BCC daarentegen heeft clusters van basaloïde cellen met vrijwel altijd perifere palissadering zonder papillaire mesenchymale lichaampjes.<sup>3</sup> Daarnaast zijn er bij het BCC necrotische cellen, mitosefiguren, mucineproductie en retractieartefacten tussen tumor en stroma aanwezig en is er een lymfocytair ontstekingsinfiltraat, dat bij het TE niet of slechts minimaal aanwezig is.<sup>4</sup>

Tabel 1. Histopathologisch en immunohistochemisch onderscheid tussen het trichoepitheliom en het basaalcelcarcinoom.

	Tricho-epitheliom	Basaalcelcarcinoom
Perifere palissadering basaloïde cellen	Soms aanwezig	Vrijwel altijd
Papillaire mesenchymale lichaampjes	Ja, pathognomonisch	Nee
Buitenste haarschachtkeratines	Ja	Soms
bcl-2-expressie	Veelal in periferie	Diffuus tumorveldjes
CD34-expressie	In stroma veelal +	Soms stromaal
Mitosefrequentie	Gemiddeld	Wisselend, kan hoog zijn
Lymfocytair infiltraat	Beperkt	Uitgesproken
Fibroblastair ST-3-expressie	Nee	Ja
Merkelcellen	Ja	Soms
Overmatig en celrijk stroma	Ja	Beperkt
Hoorncysten en calcificaties	Frequent	Beperkt
Retractie-artefacten	Soms	Frequent
Necrotische cellen	Beperkt	Wisselend kan veel zijn
Mucine deposities	Veelal niet	Kan uitgebreid zijn

Immunohistochemisch ziet men in het trichoepitheliom expressie van keratines (K) geassocieerd met de buitenste haarschacht (K5, K6, K8 en K17) en expressie van bcl-2 met name in de perifere cellen. Tevens is expressie van CD34 in de stromale cellen een kenmerk van TE's.<sup>5</sup> Transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) komt in de meeste TE's tot expressie. Verder worden Merkelcellen in alle TE-varianten gezien, dit in tegenstelling tot bij BCC's.

Excisie is geïndiceerd bij verdenking op maligniteit en eventueel omwille van de cosmetiek. Bij een zekere diagnose TE kan een minimale marge in acht worden genomen. 'Shave'-excisies leiden in het algemeen tot recidieven.

Subtypen van het TE zijn het solitaire giant TE en het desmoplastisch TE. Het solitaire giant TE is een zeldzame polypoïde tumor, vaak voorkomend op de bovenbenen en in het perianale gebied. Histopathologisch worden dezelfde kenmerken gezien als bij het klassieke trichoepitheliom behoudens een oedemateus myxoid stroma ten gevolge van invasie van het subcutane vet. Excisie wordt aanbevolen voor het stellen van de diagnose en ter verlichting van de klachten. Het desmoplastisch TE, of scleroserend epitheliaal hamartoom, is een langzaam progressief, invasief groeiend hamartoom, voornamelijk bestaand uit haarfollikelelementen, die zich normaliter presenteert als een plaque. De voorkeurslokalisatie is het gelaat en vanwege de opgeworpen rand is klinische differentiatie van het BCC niet altijd mogelijk. Histopathologisch wordt het desmoplastisch TE gekenmerkt door cysten gevuld met keratine en stroken van donkere tumorcellen en een dicht fibreus stroma. Calcificaties kunnen zowel stromaal als soms ook intracysteus gezien worden. Pleiomorfisme en palissade-

ring worden niet gezien. In tegenstelling tot het BCC is het aantal mitotische figuren laag. In TE's brengen omringende fibroblasten het matrix metalloproteïnase stromelysine-3 (ST-3) niet tot expressie, zoals dat wel gebeurt bij BCC's.<sup>6</sup> Ook bij het desmoplastisch TE is lokale excisie de therapie.

Resumerend is de differentiatie tussen het TE en het BCC vaak moeilijk, met name in kleine en oppervlakkige bipten. De belangrijkste verschillen zijn samengevat in tabel 1. Onderzoek naar immunohistochemische markers toonde dat de mogelijk bruikbare markers bij het onderscheiden van het TE en BCC bcl-2 en CD34 zijn. Bcl-2 verschilt echter slechts in kwantitatief opzicht tussen het TE en BCC en ook CD34, dat alleen in TE tot expressie zou komen, blijkt in de praktijk niet altijd nuttig. Bij het onderscheiden van een BCC van een desmoplastisch TE kan de aan- of afwezigheid van Merkelcellen van belang zijn voor het stellen van de diagnose: deze worden alleen gezien bij een desmoplastisch TE.<sup>7</sup> Ook kan ST-3 bepaling in omringende fibroblasten, die alleen in het BCC werd waargenomen, relevant zijn.

Gezien de moeizame differentiatie tussen het TE en het BCC is wel gesugereerd dat deze entiteiten tot hetzelfde neoplastische spectrum behoren. Zo zijn er casuïstieken bekend over 'maligne of agressieve' trichoepitheliomen (meestal betreft het hier een familiäre vorm) en het ontstaan van basaalcelcarcinomen in velden met multipole TE's. Tevens zijn er publicaties over BCC dat ontstaan is in een TE. Uiteindelijk wordt het onderscheid, indien al mogelijk, tussen TE dan wel BCC nog steeds gemaakt op grond van strikt gedefinieerde histomorfologische criteria.<sup>8</sup> Bij twijfel bij de beoordeling van een bipt moet de conclusie van de patholoog zijn om de laesie te beschouwen als basaalcelcarcinoom en te adviseren om complete excisie na streven.

#### LITERATUUR

1. Harada H, Hashimoto K, Ko MS. The gene for multiple familial trichoepithelioma maps to chromosome 9p21. *J Invest Dermatol* 1996;107:41-3.
2. Matt D, Xin H, Vortmeyer AO, et al. Sporadic trichoepithelioma demonstrates deletions at 9q22.3. *Arch Dermatol* 2000;136:657-60.
3. Brooke JD, Fitzpatrick JE, Golitz LE. Papillary mesenchymal bodies: a histologic finding useful in differentiating trichoepitheliomas from basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:523-8.
4. Poniecka AW, Alexis JB. An immunohistochemical study of basal cell carcinoma and trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol* 1999;21:332-6.
5. Kirchmann TT, Prieto VG, Smoller BR. CD34 staining pattern distinguishes basal cell carcinoma from trichoepithelioma. *Arch Dermatol* 1994;130:589-92.
6. Thewes M, Worret WI, Engst R, et al. Stromelysin-3: a potent marker for histopathologic differentiation between desmoplastic trichoepithelioma and morphealike basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1998;20:140-2.
7. Hartschuh W, Schulz T. Merkel cells are integral constituents of desmoplastic trichoepithelioma: an immunohistochemical and electron microscopic study. *J Cutan Pathol* 1995;22:413-21.
8. Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, et al. Immunohistologic differential diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens. *J Cutan Pathol* 1998;25:153-9.

# Intraoculaire lokalisatie van mycosis fungoides

A. Erceg<sup>1</sup>, A.Rothova<sup>2</sup>, C.B. Hoying<sup>3</sup>, M.J.P. Gerritsen<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

In 2000 werd een 48-jarige vrouw met onbegrepen therapie-resistente erythemateuze maculae en plaques met lichte schilfering in het gelaat, de halsregio en de romp voor nadere diagnostiek en behandeling naar ons centrum verwezen. Histologisch onderzoek elders had specifieke dermatitis getoond. Op het moment van het polikliniekbezoek had de patiënte jeukende, matig scherp begrensde, deels annulaire, erythematosquameuze arealen met name in het gelaat, de halsregio, op de romp en de extremiteiten. Het behaarde hoofd toonde diffuse alopecie met schilfering. Er werden geen lymfomen gevoeld. Op basis van het klinisch beeld en herhaald histologisch onderzoek werd de diagnose mycosis fungoides IA (MF) gesteld. Patiënte werd in de jaren daarna behandeld met dermatocorticosteroiden, Re-UVB en PUVA. In oktober 2001 verslechterde haar visus en had zij klachten van irritatie en droogheid van beide ogen. De geconsulteerde oogarts vond geen evidente oogheelkundige afwijkingen en schreef dextran/hypromellose oogdruppels (Duratears®) voor. In oktober 2002 werd de patiënte opnieuw naar de oogarts verwezen in verband met oogklachten en oogheelkundige begeleiding voor een voorgenomen PUVA-therapie. De oogarts constateerde in het linkeroog het beeld van een ontsteking van het glaslichaam (vitritis) en een uveitis posterior (hetgeen niet in relatie tot mycosis fungoides zou zijn beschreven) en had geen bezwaar tegen een PUVA-behandeling. Het betreffende oog werd behandeld met corticosteroiden in druppelvorm en ook met parabolbaire injecties. Hiermee verminderden de glasvochtcapaciteiten, maar de visus bleef onveranderd slecht door postinflammatoire maculaveranderingen. Begin 2003 verslechterde de visus van het linkeroog verder en ontstonden er ook klachten aan het rechteroog. De patiënte had tevens al enige tijd forse hypereosinofilie in de leukocytdifferentiatie en in absolute zin (hetgeen vaker bij MF gezien wordt). Wij vroegen de oogarts of deze laboratoriumbevindingen een rol konden spelen bij haar oogafwijkingen en of er zeker geen relatie bestond met de MF. Daarop werd de patiënte naar een academisch oogheelkundig centrum verwezen.

## Dermatologisch en algemeen lichamenlijk onderzoek

Wij zagen een niet-zieke vrouw met diffuus over het gehele lichaam, maar met name rondom de ogen en in

## Samenvatting

Een patiënte met een intraoculaire lokalisatie van mycosis fungoides wordt beschreven. Een dergelijke manifestatie van mycosis fungoides is zeer zeldzaam. In de literatuur zijn slechts enkele gevallen beschreven. Opvallend is dat het in alle gevallen gaat om een eindstadium van de ziekte en dat alle beschreven patiënten binnen een jaar na het stellen van de diagnose zijn overleden. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening, wordt deze niet altijd tijdig onderkend, waardoor een vertraging in de behandeling kan ontstaan.

## Summary

Intraocular involvement of mycosis fungoides is very rare. In the literature, only a few cases have been reported. Remarkably, in all of these cases patients had end-stage disease and all described patients died within one year after diagnosis. Due to the rarity of this disorder, it is often not recognized in time and consequently a treatment delay can occur.

de halsregio, matig tot scherp begrensde erythemateuze maculae en plaques met lichte schilfering (figuur 1). Op het behaarde hoofd werden erythemateuze arealen met alopecie en lichte schilfering gezien. Lymfeklieren waren niet palpabel. Verder algemeen lichamenlijk onderzoek toonde geen afwijkingen.

## Aanvullend onderzoek

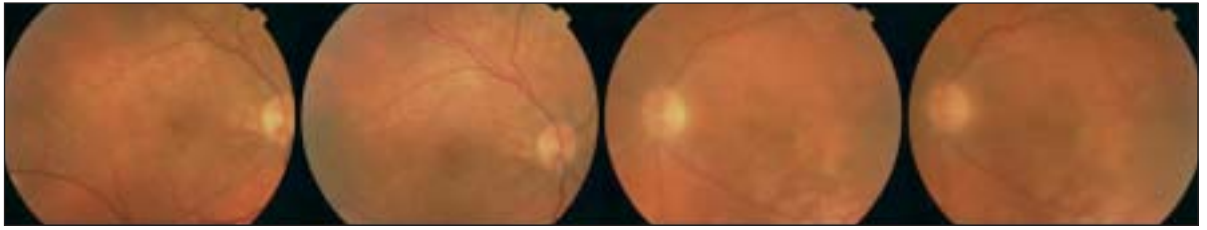
Oogheelkundig onderzoek liet beiderzijds een beeld zien dat imponeerde als ernstige uveitis posterior met uitgesproken vitritis en witgelige subretinale laesies in fundo (figuur 2). Een vitrectomie links werd verricht en de cytomorfologie toonde een sterk verschoven CD4- tot CD8-ratio, verdacht voor T-cellymfoom. De cytologie liet matig celrijk vocht met lymfoïde blasten en eosinofilie zien, suspect voor een lymfoom. Bij het microbiologisch onderzoek waren alle kweken negatief.

## Conclusie

Intraoculaire lokalisatie van T-cel lymfoom.



Figuur 1. Rondom de ogen, matig tot scherp begrensde erythemateuze maculae en plaques met lichte schilfering.



Figuur 2. OD: wazig beeld door uveitis; choroïdale infiltratie langs de vaatboog.

### Beloop

De patiënte werd voor verdere diagnostiek en behandeling naar ons centrum terugverwezen.

Er werd opnieuw stageringonderzoek verricht waarbij de CT van het cerebrum, thorax en abdomen geen afwijkingen lieten zien. Een sternumpunctie toonde geen aanwijzingen voor beenmerglokalisatie van een lymfoom. De liquorpunctie liet kwalitatief identieke IgG-banden in liquor en serum zien, wat kan wijzen op ontsteking, neoplasma of polyradiculopathie. Tijdens het onderzoek ontwikkelde de patiënte een klapvoet links. Een MRI van de wervelkolom liet geen significante afwijkingen zien, maar bij hernieuwde lumbaalpunctie was een verhoogd intrathecaal IgM-bandje zichtbaar, hetgeen zou kunnen passen bij een lymfoomlokalisatie in het centraal zenuwstelsel. Tevens werd een opvallend hoog aantal eosinofiele cellen gezien, wat eveneens kan passen bij maligne lymfoom. Binnen enkele dagen was er sprake van een progressieve rechtszijdige hemiparese. Een spoed MRI liet een uitbocht zien van het corpus callosum naar het ventrikel, wat kan duiden op een lymfoom. Gestart werd met dexamethason tweemaal daags 20 mg, echter zonder effect op de progressieve neurologische uitval. De patiënte zag af van verdere behandeling en overleed twee weken na ontslag. Obductie werd niet toegestaan.

### BESPREKING

MF is de meest voorkomende vorm van het cutane T-cellymfoom. In het algemeen is er een langzaam progressief verloop van eczematuze huidafwijkingen naar geïnfilteerde plaques tot tumoren. Zolang de aandoening beperkt blijft tot de huid is de vijfjaaroverleving matig tot goed, variërend van 96-100% voor stadium IA (plaques beperkt tot minder dan 10% van het lichaamsoppervlak en zowel klinisch als histologisch normale lymfeklieren) tot 45-57% voor stadium III (erythrodermie, met klinisch en histologisch normale lymfeklieren of palpabele lymfeklieren die bij histologisch onderzoek niet afwijkend zijn). Histologische betrokkenheid van lymfeklieren en andere organen is een prognostisch slecht teken, onafhankelijk van het cutane stadium waarin de MF zich bevindt. In principe kan elk orgaan aangedaan zijn, maar de lever, de milt en het beenmerg het meest frequent. In de literatuur wordt minder vaak melding gemaakt van lokalisatie in de longen, het skelet en het centraal zenuwstelsel.

Intraoculaire afwijkingen bij mycosis fungoides zijn zeer zeldzaam. Stenson en Ramsay onderzochten oogafwijkingen bij 30 patiënten met een histologisch bewezen MF.<sup>1</sup> Hierbij werden bij 11 patiënten oogafwijkingen gezien die konden passen bij MF van het oog, maar dit waren geen intraoculaire afwijkingen. Het betrof tumoren van de oogleden, keratitis en een (pan)uveitis. Dit kan leiden tot de ontwikkeling van secundair glaucoom, cataract en papilatrafie. Tevens werden niet-specifieke oogafwijkingen zoals ectropion, lagophthalmus, droge ogen, glaucoom en cataract gezien. De niet-specifieke oogafwijkingen zijn secundair. Gartner beschreef in 1957 voor het eerst intraoculaire betrokkenheid bij MF, waarbij het choroïd was geïnfilteerd door neoplastische cellen.<sup>2</sup> Van glasvochtlokalisatie werd voor het eerst melding gemaakt door Keltner en medewerkers in 1977.<sup>3</sup> Zij beschreven een patiënt met MF waarbij tijdens autopsie MF-cellen werden gevonden in de retina en in het glasvocht. Nadien zijn nog slechts enkele gevallen beschreven, waarbij het opvallend is dat deze oogafwijkingen werden gezien voordat er sprake was van viscerale uitbreiding van de MF.<sup>4,5</sup> Het lijkt erop dat betrokkenheid van het oog een vroege manifestatie is van extracutane betrokkenheid. Opvallend is dat in alle beschreven gevallen van intraoculaire betrokkenheid van MF de patiënt binnen een jaar na het stellen van de diagnose is overleden. De therapieën die zijn beschreven voor intraoculaire afwijkingen bestaan uit prednison (lokaal en oraal), chemotherapie (systemisch en intrathecaal) en lokale radiotherapie.

Onze patiënte had reeds anderhalf jaar klachten van haar ogen, voordat uiteindelijk de diagnose intraoculaire manifestatie van MF werd gesteld. Bij onbegrepen oogafwijkingen dient de mogelijkheid van betrokkenheid van het lymfoom in de differentiële diagnose te worden overwogen.

### LITERATUUR

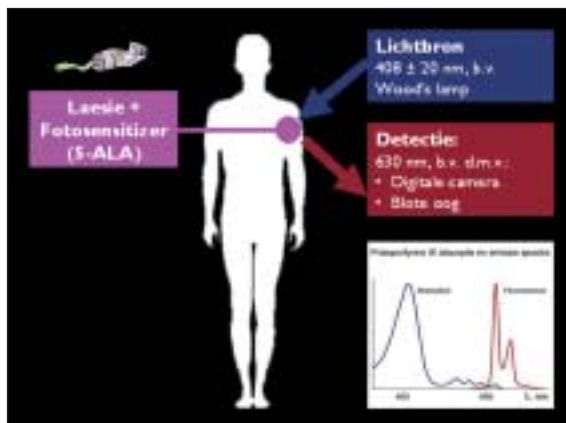
1. Stenson S, Ramsay DL. Ocular findings in mycosis fungoides. *Arch Ophthalmol* 1981;99:272-277.
2. Gartner J. Mycosis fungoides with choroid involvement. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1957; 131:61-69.
3. Keltner JL, Fritsch E, Cykiert RC, et al. Mycosis fungoides. Intraocular and central nervous system involvement. *Arch Ophthalmol* 1977;95:645-650.
4. Erny BC, Egbert PR, Peat IM, Shorrock K, Rosenthal AR. Intraocular involvement with subretinal pigment epithelium infiltrates by mycosis fungoides. *Br J Ophthalmol* 1991;75:698-701.
5. Williams GC, Holz E, Lee AG, Font RL. T-cell lymphoproliferative disorder of vitreous associated with mycosis fungoides. *Arch Ophthalmol* 2000;118:278-280.

# Fluorescentiediagnostiek in de dermatologie

T. Smits, M.J.P. Gerritsen

## INLEIDING

Met fluorescentiediagnostiek (FD), ook wel eens - ten onrechte - fotodynamische diagnostiek (PDD) genoemd, is het mogelijk verschillende typen weefsel in vivo te onderscheiden op grond van verschil in fluorescentie-intensiteit. Deze techniek wordt niet alleen in de dermatologie maar ook in allerlei andere vakgebieden toegepast. Enkele bekende indicaties zijn vroege detectie van het blaascarcinoom, oesofaguscarcinoom en longcarcinoom. De verschillen in fluorescentie-intensiteit worden veroorzaakt door verschillende mate van accumulatie van een fotosensibilisator in verschillende typen weefsels. In de dermatologie wordt hiervoor 5-aminolevulinezuur (5-ALA)-zalf of zijn methylester (Metvix<sup>®</sup>) gebruikt. Dit is een inductor van de endogene fotosensibilisator protoporphyrine IX (PpIX), die ook wordt gebruikt bij topicale fotodynamische therapie (PDT). Het indicatiegebied voor FD is dan ook nagenoeg gelijk aan dat van PDT. Bij FD wordt echter ter excitatie van de fotosensibilisator geen rood maar blauw licht (400-420 nm) gebruikt, omdat het emissiespectrum van PpIX ook bestaat uit golflengtes in het rode gebied en er anders geen goed contrast is tussen excitatie- en emissiegolflengtes. Bovendien leidt blauw licht tot een betere excitatie van PpIX, maar de penetratiediepte is geringer dan van rood licht, zodat fluorescentie in de diepere lagen wordt gemist. Aangezien de exacte mechanismen verantwoordelijk voor verschil in PpIX accumulatie in de diverse weefsels nog niet voldoende opgehelderd zijn, is de interpretatie van



Figuur 1. Fluorescentiediagnostiek schematisch weergegeven.

## Samenvatting

Fluorescentiediagnostiek is een nieuwe techniek, die het mogelijk maakt verschillende soorten weefsel op grond van verschil in fluorescentie-intensiteit van elkaar te onderscheiden. Hierbij wordt een precursor van de endogene fotosensibilisator protoporphyrine IX (PpIX), 5-aminolevulinezuur (5-ALA) gebruikt, die lokaal wordt aangebracht op de huid. Doordat PpIX, wanneer deze wordt aangestraald met blauw licht, rood licht uitzendt, kunnen PpIX accumulierende cellen zichtbaar worden gemaakt. De techniek kan met name bij de detectie van non-melanoma huidkanker van toegevoegde waarde zijn. Aangezien vele factoren van invloed kunnen zijn op de fluorescentie, dient de procedure nauwkeurig en gestandaardiseerd uitgevoerd te worden. In het artikel worden deze factoren, de procedure en de interpretatie van de gegevens achtereenvolgens besproken. Ook worden enkele resultaten besproken van een studie over de correlatie tussen fluorescentie op de huid en het PpIX-gehalte in de huid bij patiënten met psoriasis en actinische keratosen.

## Summary

Fluorescence diagnosis is a novel technique in which different tissue types can be distinguished from one another based on differences in fluorescence intensity. In this technique a precursor of the endogenous photosensitizer protoporphyrin IX (PpIX), 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is used, which is applied topically to the skin. As PpIX emits red light when excited with blue light, PpIX accumulating cells can be visualized in this method. Especially in the detection of non-melanoma skin cancer, this can be of additional value. As fluorescence intensity is influenced by many factors, the procedure has to be performed accurately and well standardized. In this article these factors, the procedure and interpretation of the data are discussed as well as a study on the correlation between fluorescence intensity on the skin and PpIX content in the skin of patients with psoriasis and actinic keratosis.

**fluorescentiediagnostiek, psoriasis, actinische keratosen**

**fluorescence diagnosis, psoriasis, actinic keratosis**

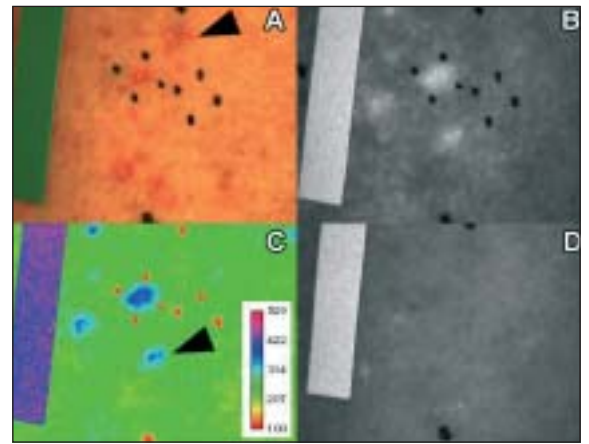
fluorescentiebeelden op de huid nog problematisch. Studies naar de selectiviteit van PpIX-accumulatie in basaalcelcarcinomen (BCC) zijn niet eenduidig.<sup>1-3</sup> Daar komt bij dat de procedure uiterst nauwkeurig en gestandaardiseerd moet worden uitgevoerd vanwege

de vele factoren die van invloed kunnen zijn op de fluorescentie. Het grote voordeel van FD ligt in het feit, dat het een non-invasieve techniek betreft die van nut kan zijn bij de vroege detectie en demarcatie van (subklinische) huidlaesies en het vervolgen van het effect van ingestelde behandelingen. In de almaar groeiende patiëntenpopulatie met non-melanoma huidkanker zou FD daarom een belangrijke toegevoegde waarde kunnen hebben.

### DE PROCEDURE VAN EN FACTOREN DIE VAN INVLOED ZIJN OP DE FLUORESCENTIE

Voordat de fotosensibilisator wordt aangebracht, dient het te behandelen huidareal goed voorbehandeld te worden met een keratolyticum ter verwijdering van alle hyperkeratosen en crustae, opdat de fotosensibilisator en het licht optimaal kunnen penetreren. Is de voorbehandeling onvoldoende, dan zal het aantal fout-negatieven toenemen en worden dus potentieel suspecte laesies gemist. Is de voorbehandeling te irritatief dan zou er theoretisch door een verstoorde huidbarrière (lokaal) meer 5-ALA kunnen worden opgenomen, wat leidt tot een toename van het aantal fout-positieven en dus op een overschatting van het aantal suspecte laesies. Rond talgklieren en in intertrigineuze gebieden kan ook fout-positieve fluorescentie optreden vanwege de aanwezigheid van PpIX bevattende micro-organismen zoals *P. acnes* en gisten. Adequate antimicrobiële voorbehandeling kan dit voorkomen. Gepigmenteerde laesies vormen ook een probleem, aangezien hier het licht niet goed doorheen komt en deze laesies dus gemist kunnen worden.

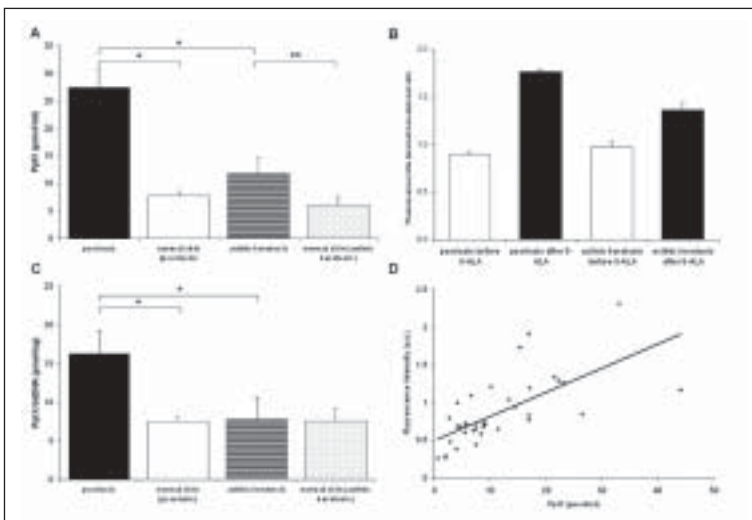
Na een adequate voorbehandeling kan de fotosensibilisator aangebracht worden.



Figuur 2. Digitale fluorescentie-opnamen gemaakt met een digitaal systeem voor fluorescentiediagnostiek. 2A: kleuren opname van actinische keratosen. 2B: fluorescentie-opname na behandeling met 20% 5-ALA (3 uur) van de opname in 2A. 2C: fluorescentie-opname in 2B weergegeven in pseudokleuren voor kwantificatie. 2D: fluorescentie-opname van de opname in 2A vóór behandeling met 5-ALA (autofluorescentie). De pijlen in 2A en 2C laten gebieden zien waar er een discrepantie is tussen kliniek en fluorescentie-intensiteit.

Hiervoor wordt meestal 20% 5-ALA zalf of Metvix<sup>®</sup> gebruikt. Hier overheen wordt een lichtwerend occlusief verband geplakt, zodat de fotosensibilisator optimaal kan inwerken. De tijd dat de stof moet inwerken is van invloed op de verschillende PpIX-spiegels in de verschillende weefseltypen en bepaalt voor een groot deel het contrast tussen laesionale en niet-laesionale huid. Zo is er per huidandoening een bepaalde incubatietijd, waarin er een optimaal contrast ontstaat tussen aangedane en niet-aangedane huid. Bij actinische keratosen en BCC lijkt 3 tot 4 uur incubatie met 20% 5-ALA optimaal.<sup>4,5</sup> Bij psoriasis is dit pas na 6 uur incubatie.<sup>4</sup>

Na incubatie met de fotosensibilisator wordt het occlusief verband verwijderd en de huid ontdaan van zalfresten. Dit dient in een schemerachtige omgeving plaats te vinden om fotodegradatie (photobleaching) van PpIX te voorkomen. Om vervolgens fluorescentie te kunnen waarnemen moet de fotosensibilisator worden geëxciteerd met die specifieke golflengte(s) waarvoor de stof gevoelig is. Bij PpIX is dit blauw licht (408±20 nm) (zie absorptiespectrum in figuur 1). Hiervoor kan een Woodlamp worden gebruikt, maar er zijn ook speciale digitale systemen op de markt die het mogelijk maken om de fluorescentie te kwantificeren, zodat er ook aan gemeten kan worden. Een dergelijk systeem wordt gemaakt door de firma Biocam (Regensburg, Duitsland) en wordt in Nederland gedistribueerd door de firma Waldmann (Tiel, Nederland). Het voordeel van dit systeem is dat er tegelijkertijd een fluorescentiebeeld en klinische foto kunnen worden gemaakt in 1/7 van een seconde, zodat de fotodegradatie wordt geminimaliseerd. Ook is het mogelijk dubbelprojecties te maken van de beelden, die naderhand kunnen worden geanalyseerd met speciale software. Enkele voorbeelden zijn te zien in figuur 2. Op de Afdeling Dermatologie van het UMC St Radboud



Figuur 3. A: PpIX-gehalte per biopst in lesionale en non-lesionale huid in psoriasis en actinische keratosen. \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,05$ . 3B: Ratio lesionale huid : non-lesionale huid in psoriasis en actinische keratosen vóór en na behandeling met 20% 5-ALA (3 uur). 3C: PpIX-gehalte per dsDNA in lesionale en non-lesionale huid in psoriasis en actinische keratosen. \* $p < 0,05$ . 3D: Correlatie tussen fluorescentie intensiteit op de huid en PpIX-gehalte in de huid in psoriasis en actinische keratosen ( $r=0,73$ ).



wordt al enige tijd onderzoek gedaan met een dergelijk systeem. Hieronder zullen enkele resultaten kort worden besproken.

## FLUORESCENTIE-INTENSITEIT OP DE HUID IN RELATIE TOT PPIX-GEHALTE IN DE HUID

Om het verband te onderzoeken tussen fluorescentie-intensiteit op de huid gemeten met het digitale fluorescentiesysteem en PpIX-gehalte in de huid, werden onder geleide van fluorescentiediagnostiek 4 stansbipten genomen van laesionale en non-laesionale huid van 11 patiënten met psoriasis en 11 patiënten met actinische keratosen na behandeling met 20% 5-ALA zalf gedurende 3 uur. Voorbehandeling van de huid geschiedde met behulp van 10% salicylzuur in vaseline 1 d.d. 1 week voorafgaande aan de procedure. Van de stansbipten werden extracten gemaakt, waarin vervolgens PpIX, dsDNA en totaal eiwit werden gemeten m.b.v. spectrofluorometrie. In de digitale beelden die gemaakt werden met fluorescentiediagnostiek werd de fluorescentie-intensiteit bepaald m.b.v. beeldanalyse software. Resultaten werden statistisch geanalyseerd en onderling vergeleken.

Het PpIX-gehalte per bipt in laesionale huid was significant hoger dan in non-laesionale huid. Dit was meer uitgesproken in psoriasislaesies dan in actinische keratosen (figuur 3A). De ratio laesionale huid : non-laesionale huid bedroeg  $4,12 \pm 0,91$  bij psoriasis en  $1,96 \pm 0,24$  bij actinische keratosen. De fluorescentie-intensiteit gemeten met fluorescentiediagnostiek liet een zelfde beeld zien. Fluorescentie-intensiteit was hoger bij psoriasis dan bij actinische keratosen met een hogere ratio laesionale huid : non-laesionale huid (figuur 3B). Omdat PpIX hoofdzakelijk epidermaal gevormd wordt, werd het PpIX-gehalte ook uitgedrukt per hoeveelheid epidermale cellen. Hiervoor werd dsDNA gebruikt als epidermale marker. De meest opvallende bevinding hierbij was dat het PpIX-gehalte in laesionale en non-laesionale huid in actinische keratosen niet significant meer van elkaar verschilde (zie figuur 3C). Dit impliceert een hogere PpIX-productie per cel in psoriasis dan in actinische keratosen. De reden hiervoor zou gelegen kunnen zijn in een hogere metabole activiteit of 5-ALA opname in psoriasis dan in actinische keratosen. Wanneer het PpIX-gehalte in de huid werd vergeleken met de bijpassende fluorescentiewaarde op de huid, bleken beide waarden redelijk goed gecorreleerd (zie figuur 3D).

Fluorescentiediagnostiek, zoals door ons uitgevoerd, geeft een goed beeld van het porfyriengehalte in de huid. Wat een hoger porfyriengehalte in de huid precies betekent met betrekking tot het histologisch substraat, moet nog verder onderzocht worden. Hoewel fluorescentiediagnostiek een goed hulpmiddel zou kunnen zijn bij het detecteren van potentiële suspecte huidarealen, moet men tot die tijd nog voorzichtig zijn met de interpretatie van fluorescentiebeelden.

## LITERATUUR

1. Wennberg AM, Gudmundson F, Stenquist B et al. In vivo detection of basal cell carcinoma using imaging spectroscopy. *Acta Dermato-Venereologica* 1999;79:54-61.
2. Martin A, Tope WD, Grevelink JM et al. Lack of selectivity of protoporphyrin-IX fluorescence for basal-cell carcinoma after topical application of 5-aminolevulinic acid - implications for photodynamic treatment. *Arch Derm Res* 1995;287:665-74.
3. Peng Q, Soler AM, Warloe T et al. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol B-Biology* 2001;62:140-5.
4. Fritsch C, Lehmann P, Stahl W et al. Optimum porphyrin accumulation in epithelial skin tumours and psoriatic lesions after topical application of delta-aminolaevulinic acid. *Br J Cancer* 1999;79:1603-8.
5. Ericson MB, Sandberg C, Gudmundson F et al. Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma. *J Photochem Photobiol B-Biology* 2003;69:121-7.

## BIJSLUITER

# Subunguale hyperkeratose bij incontinentia pigmenti

M.I.A. Koetsier, E. Haneke, M.C. Pasch

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 33-jarige vrouw werd naar ons verwezen in verband met sinds enkele maanden bestaande pijnlijke verdikkingen onder de nagels en rode gezwollen vingertoppen, waardoor patiënte haar werk als inpakster niet meer kon uitvoeren. Behandeling met lokale en orale antimycotica door haar huisarts had geen effect gesorteerd. De anamnese vermeldde astma, amblyopie, tonsillectomie, adenotomie en een niet nader gespecificeerde huidziekte. Afwijkingen aan huid, haar en tanden zei ze niet te hebben. Behoudens pijnstillers en orale anticonceptie gebruikte zij geen medicatie. De familieanamnese was negatief voor psoriasis en andere huidziekten.

### Dermatologisch onderzoek

Aan digitus I van de rechervoet, digitus I en II van de linkerhand en digitus I, III en IV van de rechterhand zagen we subunguale hyperkeratose en distale onycholyse. Daarnaast bestond erytheem en zwelling van de distale falangen (figuur 1).

### Aanvullend onderzoek

Nagelkweek op schimmels was negatief. Röntgendiagnostiek van de hand liet een normaal osteoarticulair beeld zien van alle gewrichten. In het histologisch onderzoek van de subunguale hyperkeratotische massa werd acanthose en papillomatose gezien. Daarnaast waren er grote, glasachtige keratinocyten en tal van dyskeratotische cellen (figuur 2).

### Ziektebeloop

Onder de aanvankelijke werkhypothese psoriasis unguium werd patiënte behandeld met lokale bad-PUVA, wat subjectief enige verbetering gaf. Kort daarna echter had patiënte opnieuw veel pijn. Hierop werd zij behandeld met acitretine en later met isotretinoïne, wat een goed effect had op de subunguale hyperkeratose, maar uiteindelijk moest worden gestopt in verband met bijwerkingen. In de loop der tijd werd meerdere malen een distale nagelextractie met excisie van de subunguale massa verricht ter verlichting van de pijnklachten. Ook maakte patiënte enkele malen infecties door van de weke delen en eenmalig osteomyelitis. Bij uitbreiden van de anamnese en na opvragen

### Samenvatting

Beschreven wordt een 33-jarige vrouw met recidiverende pijnlijke subunguale hyperkeratosen. Na inwinnen van informatie betreffende haar medische voorgeschiedenis werd duidelijk dat op kinderleeftijd bij haar de diagnose incontinentia pigmenti gesteld was. Daarbij passende huidafwijkingen waren vrijwel afwezig. Nagelafwijkingen zijn een zeldzame en late presentatie van deze ziekte. Bij aanvullend onderzoek werd de gebruikelijke deletie van exon 4-10 in het NEMO-gen niet aangetroffen. Een verschoven X-inactivatie werd wel aangetroffen, wat bij een andere mutatie in het NEMO-gen kan passen.

### Summary

A 33-year-old woman with recurrent painful subungual hyperkeratosis is described. Only after collecting information concerning her medical history it became clear that the diagnosis incontinentia pigmenti had been made during her childhood. Skin abnormalities of this disorder were almost completely absent. Nail disease is a rare and late presentation of incontinentia pigmenti. The most common deletion, that of exon 4-10 of the NEMO gene, could not be detected. However, a pattern of skewed X-inactivation suggests another mutation of the NEMO gene.

**incontinentia pigmenti, nagelafwijkingen, subunguale hyperkeratose**

**incontinentia pigmenti, nail disease, subungual hyperkeratosis**

van oude brieven werd duidelijk dat er in het verleden huidafwijkingen hadden bestaan die deden denken aan incontinentia pigmenti. Bij nieuw lichamelijk onderzoek werden op beide bovenbenen scherp begrensde atrofische laesies gezien die volgens de lijnen van Blaschko verliepen (figuur 3). Afwijkingen aan haren, tanden en ogen werden niet gezien. Patiënte heeft een gezonde moeder en dochter. Ze heeft eenmaal een miskraam gehad van een vrouwelijke foetus. Ter bevestiging van de diagnose incontinentia pigmenti was genetisch onderzoek gedaan naar een mutatie in het NEMO-gen. De bij incontinentia pigmenti meest voorkomende mutatie, een deletie van exon 4-10 van het NEMO-gen, werd niet gevonden. Wel werd een verschoven X-inactivatie aangetoond, wat past bij de diagnose incontinentia pigmenti. Een sequentie-analyse van alle exonen en flankerende intron sequenties van dit gen wordt thans uitgevoerd.



Figuur 1. Subunguale hyperkeratose en onycholysis met daarbij erytheem en oedeem van de distale falanx van digitus I van de linkerhand.

**Diagnose**

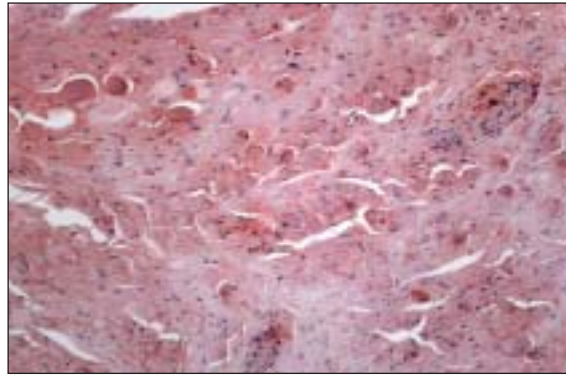
Subunguale hyperkeratose bij incontinentia pigmenti.

**BESPREKING**

Incontinentia pigmenti, ook wel Bloch-Sulzberger-syndroom genoemd, is een X-gebonden dominant overervende aandoening die vrijwel uitsluitend bij vrouwen voorkomt. De verantwoordelijke genmutatie lijkt lethaal bij jongens. Naast huidafwijkingen worden ook afwijkingen gezien aan haren, tanden, nagels, mammae, ogen en het centraal zenuwstelsel.<sup>1</sup> Aan deze afwijkingen ligt een mutatie in het NEMO-gen ten grondslag. Dit gen is gelegen op Xq28 en zorgt voor activering van transcriptiefactor NF-κB, die betrokken is bij tal van immunologische, inflammatoire en apoptotische processen. Een deletie van exon 4-10 op het NEMO-gen wordt aangetroffen bij 80% van de populatie met incontinentia pigmenti.<sup>1</sup> Prevalentiecijfers zijn niet bekend, maar in de literatuur zijn inmiddels meer dan 700 gevallen beschreven.<sup>2</sup> De klinische presentatie is zeer wisselend, variërend van subtiele huidafwijkingen tot ernstige invaliderende neurologische afwijkingen.

Huidafwijkingen treden bij de meeste patiënten op en verlopen in 4 fasen. De eerste fase, ook wel inflammatoire of vesiculobulleuze fase genoemd, kenmerkt zich door erytheem en vesikels op de romp en extremiteiten in een lineaire distributie. Deze fase begint meestal ongeveer twee weken na de geboorte en duurt ongeveer 4 maanden. In de tweede, ook wel verruceuze fase genoemd, worden klinisch verruceuze hyperkeratotische papels en plaques gezien op de extremiteiten. De aanvang is van 2 tot 6 weken postpartum en duurt meestal ongeveer 6 maanden. De derde fase kenmerkt zich door hyperpigmentatie op de romp verlopend volgens de lijnen van Blaschko. Deze fase is vaak vanaf 6 maanden te herkennen en verdwijnt in de pubertijd. De vierde, atrofische fase treedt bij 50% van de patiënten op en bestaat uit bleke of gehypopigmenteerde, onbehaarde atrofische laesies op de extremiteiten.

Haarafwijkingen komen bij ongeveer 50% van de



Figuur 2. Histopathologisch beeld van de subunguale hyperkeratotische massa laat grote, glasachtige keratinocyten en tal van dyskeratotische cellen zien.

patiënten voor. Meestal betreft het een geringe alopecia. Nagelafwijkingen komen bij 7% van de patiënten voor. Het gaat dan om pijnlijke subunguale hyperkeratosen, wratachtige tumoren en nageldystrofieën. Dit treedt vaak op na de pubertijd en kan de enige presentatie zijn van de ziekte. Het komt met name voor aan de vingernagels.

Subunguale hyperkeratosen of subunguale tumoren bij incontinentia pigmenti moeten worden onderscheiden van een subunguaal keratoacanthoom, psoriasis unguium, verruca vulgaris, een goed gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom of een epidermoidcyste.<sup>2</sup> Histopathologie van subunguale tumoren bij incon-



Figuur 3. Discrete scherp begrensde atrofische laesies op het bovenbeen, verlopend volgens de lijnen van Blaschko.

tinientia pigmenti laten kenmerken zien die passen bij de verruceuze fase van incontinentia pigmenti met een hyperplastische epidermis en vaak ook papillomatosis en dyskeratotische cellen.<sup>2</sup>

Spontane regressie kan optreden, maar vaker is er progressie met veel pijn en destructie van de nagelplaat of van de distale benige falanx.<sup>3</sup> De behandeling is chirurgische excisie en curettage of orale therapie met retinoïden. Beide geven in de meeste gevallen een complete remissie.

## LITERATUUR

1. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia Pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 169-187
2. Montes CM, Maize JC, Guerry-Force ML. Incontinentia pigmenti with painful subungual tumors: A two-generation study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: S45-S52
3. Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, et al. Baran and Dawber's Diseases of the Nails and their Management, 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 2001.

# Autodestructieve nagelafwijkingen

**S.G. van der Linden, M.C. Pasch**

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### PATIËNT 1

#### Anamnese

Een 36-jarige man meldde zich op ons nagelspreekuur met witte vlekken op alle vingernagels. De klachten bestonden reeds zolang hij zich kon herinneren. Zijn vader had soortgelijke nagelafwijkingen. Hij had geen haar-, tand-, of huidafwijkingen. De voorgeschiedenis vermeldde astma, waarvoor hij salbutamol gebruikte, en ADHD, waarvoor hij methylfenidaat gebruikte. Bij navraag vertelde hij regelmatig de nagelriem terug te duwen.

#### Dermatologisch onderzoek

Alle vingernagels toonden lineaire en transversaal verlopende witte maculae en een discrete, onscherp begrensde licht erythemateuze zwelling van de proximale nagelriem (figuur 1a). De teennagels waren normaal.

#### Diagnose

Leuconychia variegata, door manipulatie.

#### Beleid en beloop

We gaven uitleg over de rol die zijn habituele manipulatie van de nagelriem speelt in het ontstaan van de nagelafwijkingen en adviseerden hem voortaan de cuticulus ongestoord te laten groeien. Reeds na 4 maanden waren alle nagels hersteld (figuur 1b).

### PATIËNT 2

#### Anamnese

Wij zagen een 21-jarige vrouw met sinds 9 jaar een afwijkende nagel van de rechterwijsvinger en sinds 2 jaar ook

### Samenvatting

Afwijkingen aan de nagels die door herhaalde kleine traumata veroorzaakt of in stand gehouden worden kunnen zich op verschillende manieren presenteren. De sleutel tot herstel van de nagel is een goede uitleg, die leidt tot het staken van de manipulatie aan de cuticulus en zo het natuurlijk herstel mogelijk maakt. Wij presenteren twee patiënten met klinisch volledig verschillende nagelafwijkingen die echter beide veroorzaakt werden door manipulatie en die volledig herstelden na staken hiervan.

### Summary

Nail disorders caused or sustained by minor traumata can have variable clinical presentations. The key to repair of the nail is a thorough explanation and instruction to the patient to avoid all manipulation. We present two patients with different clinical presentations, both caused by nail traumata, in which the nails completely recovered by avoiding manipulation.

### leuconychia variegata, perionychomanie, autodestructieve nagelafwijkingen

### leuconychia variegata, perionychomania, autodestructive nail disorders

een afwijkende nagel van de rechterduim. De afwijking aan de rechterduim was ontstaan na een hondenbeet. De voorgeschiedenis en familieanamnese waren blanco en er was geen medicatiegebruik. Ze was reeds behandeld met orale antibiotica, antimycotica, topicale corticosteroiden en desinfectantia. Dit alles had niet tot verbetering geleid.

#### Dermatologisch onderzoek

De nagels van de eerste en tweede vinger van de rechterhand vertoonden dystrofische kenmerken met een neiging tot koilonychie en enige onychoschisis.



Figuur 1. Leuconychia variegata, 6 weken (1a) en 4 maanden (1b) na stoppen met manipulatie.



Figuur 2. Perionychomanie (2a) en 3 maanden na stoppen met manipulatie (2b).

De nagelriemen waren licht erythemateus, maar niet verdacht voor paronychia (figuur 2a). De teennagels waren normaal. Aan de huid waren er geen tekenen van eczeem, psoriasis, lichen planus of pityriasis rubra pilaris.

#### Aanvullend onderzoek

Een nagelplaat- en nagelbedbiopt dat werd afgenomen ter differentiatie van onychodystrofie op basis van psoriasis unguium, pityriasis rubra pilaris of lichen planus liet geen specifieke afwijkingen zien.

#### Beloop

In afwachting van de histologische uitslag werd onder de werkdiagnose psoriasis unguium behandeling gestart met lokaal ciclosporine (70 mg/ml in maïsolie). Deze therapie leidde niet tot verbetering. Bij navraag meldde patiënte regelmatig de loslatende cuticulus manueel te verwijderen. Wij adviseerden haar dit achterwege te laten, waarna na 3 maanden herstel volgde van de nagels (figuur 2b).

#### Diagnose

Perionychomanie.

### BESPREKING

Nagelafwijkingen veroorzaakt door herhaaldelijke microtraumata kunnen zich op verschillende manieren presenteren, en zo diverse nagelafwijkingen op basis van dermatologische aandoeningen imiteren.<sup>1,2</sup> De bekendste autodestructieve handeling die leidt tot nagelafwijkingen is nagelbijten (onychofagie). De prevalentie hiervan bij kinderen wordt opgegeven tot 60%, bij tieners tot 45%. Bij volwassenen is de prevalentie beduidend lager. Onychofagie zelf leidt tot korte en onregelmatige nagels maar kan ook leiden tot secundaire bacteriële infecties van het periunguale weefsel, periunguale wratten en zelfs osteomyelitis. Een andere vaak voorkomende tic betreft het wrijven met de distale nagelrand van de duim op

de proximale nagelriem van de tweede of derde vinger. Hierdoor ontstaan de kenmerkende transversaal verlopende groeven in het midden van de nagelplaat. Twee minder frequente presentatievormen van autodestructieve nagelafwijkingen zien we bij de hier beschreven patiënten. Bij de eerste patiënt hebben we de diagnose leuconychia variegata gesteld. De witte strepen zijn het gevolg van parakeratose in de nagelplaat, die ontstaat door schade aan de nagelmatrix door herhaalde microtraumata. De tweede patiënt is een voorbeeld van perionychomanie of perionychofagie. Hierbij wordt geplukt aan of gekauwd op de proximale nagelriem. Dit leidt niet alleen tot traumata van de nagelmatrix, maar verstoort ook de natuurlijke barrière van de cuticulus tegen binnendringende micro-organismen. Een acuut of chronisch paronychia kan het gevolg zijn. Dit alles kan leiden tot een spectrum aan nagelafwijkingen. Daarom kunnen, alvorens tot de diagnose perionychomanie te komen, uiteenlopende andere oorzaken van nagelafwijkingen worden overwogen, zoals dermatologische aandoeningen en systemische ziekten.<sup>3</sup> Soms is aanvullend onderzoek zoals een nagelbiopt noodzakelijk om het bestaan daarvan aan te tonen of uit te sluiten. Desalniettemin staat een gerichte anamnese centraal in de diagnostiek van alle autodestructieve nagelafwijkingen, en dient men gericht te vragen naar manipulatie. Mocht de verdenking bestaan op traumata als oorzaak van de klacht dan is het vermijden hiervan de enige goede oplossing. De literatuur schrijft autodestructieve nagelafwijkingen vaak toe aan psychiatrische problematiek. Onze beide patiënten laten daarentegen zien dat het verschaffen van inzicht in onbewust autodestructief gedrag bij een deel van de patiënten kan leiden tot volledig herstel.

#### LITERATUUR

1. Scott DA, Scher RK. Exogenous factors affecting the nails: cosmetics, trauma and occupational influences. *Dermatol Clin* 1985;3:3:409-413.
2. Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, et al. Baran and Dawber's Diseases of the Nails and their Management. 3rd Ed. Oxford: Blackwell Science, 2001.
3. Bodman MA. Nail dystrophies. *Clin Podiatr Med Surg* 2004;21:663-687.

# Naevus sebaceus cerebriformis

L.A.G. Sibelt, E. Haneke, M.C. Pasch

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 35-jarige man presenteerde zich met een plek op het behaarde hoofd die reeds bij de geboorte aanwezig was, maar sinds enkele maanden toenam in grootte en veranderde van aspect. Aanvankelijk was dit plekje vooral opvallend doordat lokale haargroei ontbrak. Nu nam het toe in diameter en dikte en had aan het oppervlak allerlei kronkeltjes gekregen. Familiair was hij onbelast voor huidafwijkingen en hij had een blanco medische voorgeschiedenis.

### Dermatologisch onderzoek

Links parietotemporaal op het behaarde hoofd bevond zich een solitaire, circa 6 x 2 centimeter ovale, scherp begrensde gele kale en vast-elastische tumor met een cerebriform oppervlak (figuur 1). Er was geen folliculaire



Figuur 1. Links temporaal een ovale scherp begrensde onbehaarde tumor met een gegyreerd oppervlak.

### Samenvatting

Een 35-jarige man presenteerde zich met een kale plek op het behaarde hoofd. Deze was reeds bij de geboorte aanwezig maar veranderde sinds enkele maanden. Histopathologisch onderzoek leverde een beeld passend bij een naevus sebaceus op. Vanwege het opvallende cerebriforme oppervlak werd de diagnose naevus sebaceus cerebriformis gesteld. Recent onderzoek laat zien dat het risico van maligne onttaarding van een naevus sebaceus klein is, zodat excisie meer een cosmetische dan prognostische overweging zou moeten zijn.

### Summary

We describe a 35-year-old male, who presented with an alopecic lesion on the scalp. It had been present at birth, but was changing since a few months. Histopathological examination showed a nevus sebaceus. A characteristic cerebriform surface was noticed. The diagnosis of nevus sebaceus cerebriformis was made. Recent literature shows that malignant transformation occurs rarely and therefore excision should be performed because of cosmetic rather than prognostic reasons.

### alopecia, naevus sebaceus, cerebriform alopecia, nevus sebaceus, cerebriform

plugging. In de aanwezige sulci groeiden enkele haren. Elders op de huid bevonden zich geen afwijkingen.

### Differentiële diagnose

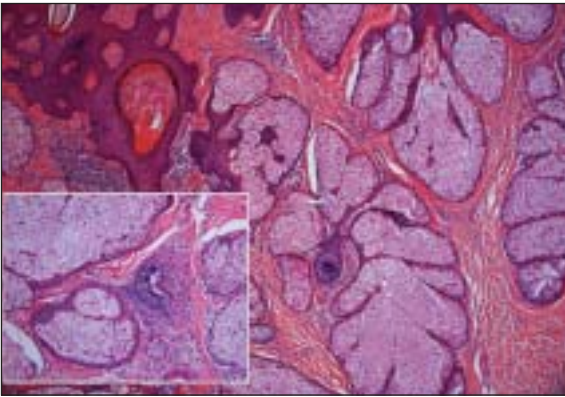
Naevus sebaceus cerebriformis, naevus intradermalis cerebriformis, cutis verticis gyrata.

### Histopathologisch onderzoek

Het excisiepreparaat liet epidermale hyperplasie zien die plaatselijk deed denken aan een seborroïsche keratose met hoornplug-gevulde invaginaties. In de bovenste dermishelft bevonden zich veel talgklieren, met dicht bijeengelegen lobuli. In een aantal daarvan was *Demodex spp.* te zien. De afvoergangen waren irregulier gevormd. Normale haarschachten waren er aan de rand van de laesie, centraal werden enkele vellusharen gezien. Bovendien zagen we abortieve haarfollikels die van de talgklieren uitgingen. Plaatselijk werden structuren gelijkend op sebaceus trichofolliculomen gezien. In de omgeving werd een zeer gering mononucleair ontstekingsinfiltraat aangetroffen. Er waren geen tekenen van dysplasie (figuur 2).

### Diagnose

Naevus sebaceus cerebriformis.



Figuur 2. Epidermale hyperplasie met hoornplug-gevulde invaginaties. In de bovenste helft van de dermis veel en hoog gelegen talgklieren met dicht bijeengelegen lobuli. De afvoergangen zijn irregulair gevormd. Er zijn geen normale haarschachten, maar plaatselijk abortieve haarfollikels die in contact staan met talgklieren.

## BESPREKING

Een naevus sebaceus cerebriformis is een variant van de naevus sebaceus. Gewoonlijk is een naevus sebaceus niet behaard, geel van kleur en heeft een glad, wratachtig of papuleus oppervlak. Een naevus sebaceus cerebriformis kenmerkt zich klinisch door een oppervlak dat bestaat uit gyri en sulci.<sup>1</sup> Net als iedere naevus sebaceus is het een complex hamartoom van niet alleen de haartalgklier-eenheid, maar veelal ook van andere adnexstructuren en de epidermis. Het komt vrijwel uitsluitend voor op het behaarde hoofd, het voorhoofd en in het gelaat. Veelal is het bij de geboorte reeds aanwezig, maar kan zich ook op kinderleeftijd ontwikkelen.

Histologisch onderscheidt een naevus sebaceus cerebriformis zich niet van andere vormen van de naevus sebaceus. Over eventuele verschillen in prognose tussen de naevus sebaceus cerebriformis en andere naevi seba-

ceus is niets bekend. In het verleden werd aangenomen dat in een hoog percentage (6,5-50%) van de naevi sebacei een maligniteit zou ontstaan. Daarom werd excisie voor de pubertijd geadviseerd. Recente studies hebben echter aangetoond dat veruit de meeste neoplasmata die ontstaan in een naevus sebaceus benigne zijn, zoals syringocystadenoma papilliferum, trichoblastomen en verrucae vulgares.<sup>2,3</sup> In de zeldzame gevallen dat er een basaalcelcarcinoom ontstaat gebeurt dit vrijwel altijd na de leeftijd van 30 jaar. Door deze gewijzigde inzichten in het natuurlijk beloop van een naevus sebaceus, wordt de keus van excisie meer bepaald door cosmetische dan prognostische overwegingen. Omdat een naevus sebaceus zich in de loop van de jaren ontwikkelt tot een veelal sterk ontsierende en seborroïsche afwijking, zal doorgaans vroeg of laat een verzoek tot excisie komen. Ook in dit geval werd de naevus sebaceus cerebriformis op verzoek van de patiënt geëxideerd.

## LITERATUUR

1. Ramesh A, Murugusundaram S, Vittel K, et al. Cerebriform sebaceous nevus. *Int J Dermatol* 1998;37:220.
2. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:263-8.
3. Jaqueti G, Requena L, Sanchez Yus E. Trichoblastoma is the most common neoplasm developed in nevus sebaceus of Jadassohn: a clinicopathologic study of a series of 155 cases. *Am J Dermatopathol* 2000;22:108-18.

## BIJSLUITER

# Scleroedema diabeticorum; succesvolle behandeling met UVA-1-lichttherapie

E.B.M. Kroft, M.J.P. Gerritsen, E.M.G.J. de Jong

## INLEIDING

Scleroedema is een zeldzame huidafwijking met een onbekende pathofysiologie. Dit ziektebeeld wordt gekarakteriseerd door een slecht-indrukbaar induratie van de huid. De oorzaak is onbekend. De therapeutische opties zijn beperkt. Enkele case reports en trials zijn beschreven waarin patiënten werden behandeld met elektronenbestraling, methotrexaat, penicilline of corticosteroiden, maar geen enkele therapie lijkt een goed en permanent resultaat te geven. Succesvolle UVA-1-behandeling is beschreven bij gelokaliseerde sclerodermie en systemische sclerose.<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 51-jarige man presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met een sinds 10 jaar bestaande verharding van de huid van zijn rug en nek. De patiënt had toenemend last van bewegingsbeperkingen van zijn schouders en nek. De klachten waren spontaan ontstaan. De man was uitgebreid bekend bij de internist in verband met een al jaren bestaande niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus. De diabetes was in het verleden moeilijk te reguleren, maar van een diabetische neuropathie, retinopathie of nefropathie was geen sprake. Wel had de patiënt 6 jaar geleden een myocardinfarct doorgemaakt.

### Dermatologisch onderzoek

Op de rug, de nek en de schouders werden niet-indrukbaar induraties gevonden.

### Algemeen onderzoek

Er was passieve en actieve bewegingsbeperking van de nek en schouders aanwezig (figuur 1).

### Differentiële diagnose

Op grond van de kliniek werden de mogelijkheden van een scleroedema diabeticorum, pseudoscleroderma (eosinofiele fasciitis), scleromyxoedem of lichen myxoedematosus overwogen.

## Samenvatting

Een 51-jarige man presenteerde zich op onze polikliniek in verband met een sinds 10 jaar bestaande verharding van zijn rug, nek en schouders. De klachten zijn niet voorafgegaan door een infectie. De patiënt was uitgebreid bekend bij de internist in verband met een al jaren bestaande niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus. Bij lichamelijk onderzoek werd een geïndureerde huid van de schouders, nek en bovenrug gevonden. De diagnose scleroedema diabeticorum kon door histopathologisch onderzoek worden bevestigd. Twintig behandelingen van 70 J/cm<sup>2</sup> UVA-1-lichttherapie werden gegeven. De durometer werd gebruikt als objectieve maat om de hardheid van de huid vast te stellen. Klinisch en objectief vond een spectaculaire verbetering van zijn huidbeeld plaats. UVA-1 lijkt een veelbelovende therapie voor scleroedema diabeticorum.

## Summary

A 51-year-old man presented with a ten-year history of thickening of his skin on the back, neck and shoulders. There had been no previous infection, but the patient had a history of almost twenty years of diabetes mellitus, non-insulin dependent. He also had suffered a myocardial infarction. On examination we found a non-pitting induration of his back, neck and shoulders. The skin elsewhere was unaffected. The mobility of his neck and shoulders was severely limited. The histological examination showed a thickened broad dermis with mucine between thickened collagen bundles. We diagnosed scleroedema diabeticorum, confirmed by histology. The patient was treated with UVA-1 therapy 70 J/cm<sup>2</sup> five days a week for four weeks. The durometer was used as an objective measurement of the hardness of his skin. In this patient a fast and extensive improvement of scleroedema diabeticorum was achieved by UVA-1 therapy. UVA-1 may prove to be a promising therapy for patients with this often disabling therapy resistant disease.

**scleroedema diabeticorum, UVA-1-therapie, durometerscores**

**scleroedema diabeticorum, UVA-1 therapy, durometer scores**

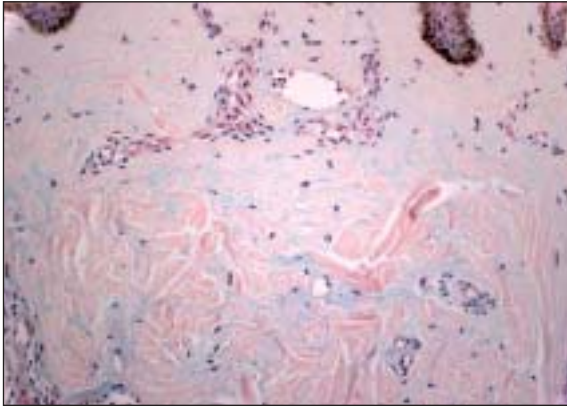
## Aanvullend onderzoek

Hematologisch onderzoek was normaal. Er was sprake van een normaal eiwitspectrum en absoluut aantal eosinofielen. De lever- en nierfuncties lieten geen bijzonder-





Figuur 1. Linkerarm: maximale endorotatie en adductie voor de behandeling. Rechterarm: maximale abductie.



Figuur 2. Alcian blue-kleuring: verdikte collageenbundels met mucine.

heden zien. Het HbA1c bij opname was 7,9 % (passend bij goed ingestelde diabetes mellitus).

Bij histopathologisch onderzoek werd een verdikte dermis gezien met dikke, gezwollen collageenbundels die van elkaar gescheiden werden door mucine (figuur 2).

**Diagnose**

Scleroedema diabeticorum.

**Behandeling**

De patiënt werd behandeld met UVA-1-lichttherapie. Naar aanleiding van de literatuur van UVA-1 bij sclerodermie en sclerodermische graft-versus-host disease werd besloten patiënt 5 dagen per week te belichten met 70 J/cm<sup>2</sup> in een Waldman 7001K cabine gedurende 4 weken.



Figuur 3. Linkerarm: maximale endorotatie en adductie na de behandeling. Rechterarm: maximale exorotatie en abductie na de behandeling. Verbeterde mobiliteit na UVA-1-therapie, daarnaast zijn de gemarkeerde punten zichtbaar verspreid over de rug en nek.

Een durometer, model 1600-00; rex Gauge Co, Glenview (Ill), VS, werd gebruikt om objectief de hardheid van de huid vast te stellen. De metingen werden allemaal door dezelfde arts uitgevoerd, zonder druk op het apparaat te geven. De hardheid van de huid werd wekelijks gemeten op 10 gemarkeerde punten verspreid over zijn rug en nek (figuur 3).

**Klinische resultaten**

Een duidelijke klinische verbetering was tot 3 weken na het starten van de lichttherapie zichtbaar. Na 4 weken werd de lichttherapie gestopt. De mobiliteit van de schouders en de nek was fors verbeterd (figuur 3). De patiënt was erg tevreden. Hij omschreef het alsof er een last van zijn schouders was gevallen.

**Resultaten van metingen met de durometer**

De 10 gemarkeerde punten werden wekelijks 3 keer per meetpunt gemeten. De score is een gemiddelde van deze 3 metingen.

In tabel 1 zijn de resultaten weergegeven. De totaal-score verbeterde aanzienlijk en wel van 462,6 aan het begin van de behandeling tot 380,8 na 4 weken.

Tabel 1. Resultaten van meting met de durometer.

Punten	Vóór UVA-1-behandeling	Na 1 week (5 dagen behandeling)	Na 2 weken (10 dagen behandeling)	Na 3 weken	Na 4 weken
I	45,3	36,0	34,3	34,0	36,7
II	46,0	37,3	34,0	34,3	31,0
III	45,0	42,0	36,0	34,7	35,0
IV	45,3	46,7	50,3	50,0	45,7
V	54,0	54,0	55,0	55,0	47,0
VI	45,7	46,3	48,7	50,0	50,0
VII	45,3	48,0	39,0	38,3	41,0
VIII	34,0	32,0	19,7	19,3	20,7
IX	51,3	54,7	50,0	46,0	42,7
X	50,7	48,3	33,0	30,0	31,0
Totale score	462,6	445,3	400,0	391,6	380,8

## BESPREKING

UVA-1 licht is het langgolfige deel van het UV-spectrum (340-400 nm). Dit langgolfige ultraviolet A licht werd voor het eerst in 1981 beschreven door Mutzhas e.a.<sup>2</sup> Destijds richtten de onderzoeken zich op behandeling van vitiligo, acne en polymorfe lichteruptie. Er zijn verschillende UVA-1-bronnen. De fluorescerende lampcabines kunnen lage (10-30 J/cm<sup>2</sup>) of middelmatige doseringen geven (40-70 J/cm<sup>2</sup>). Metaalhalide bronnen kunnen een hoge dosis UVA-1 geven (130 J/cm<sup>2</sup>). De precieze werking van UVA-1-therapie is onbekend. Mogelijk vermindert UVA-1 het aantal Langerhans-cellen en mestcellen in de dermis. Bij atopische dermatitis bevordert deze lichttherapie apoptose van T-lymfocyten. Na UVA-1 wordt er een sterke toename van collage-nase-activiteit in de fibroblasten gevonden.<sup>1</sup> De langetermijneffecten van UVA-1-therapie zijn onbekend. Een hoge cumulatieve dosis UV-straling kan leiden tot een verhoogd risico op huidmaligniteiten. Aangezien echter uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat de carcinogeniteit van UV-licht afneemt met het toenemen van de golflengte, wordt verondersteld dat UVA-1 in vergelijking met UVB en PUVA een relatief veilige lichttherapie is. Met betrekking tot huidveroudering zijn de langetermijneffecten van UVA-1 eveneens onbekend.

Scleroedema is een relatief zeldzame aandoening. Histologisch worden verdikte collageenbundels gezien met mucine ertussen. Scleroedema wordt gekarakteriseerd door een slecht-indrukbare induratie van de huid. Er worden drie subgroepen van scleroedema onderscheiden:

Type I: ook scleroedema adulatorum van Buschke type I genoemd. Hoewel de naam dit niet doet suggereren, zijn de meeste patiënten jong. Dit type komt het meest voor. Het ziektebeeld wordt voorafgegaan door een

infectie, met name luchtweginfecties. De induratie ontstaat snel en verdwijnt binnen enkele weken tot 2 jaar. De laatst ontstane laesies verdwijnen meestal als eerste.

Type II: de induratie ontstaat niet na een infectie. Er is geen sprake van diabetes mellitus in de voorgeschiedenis. Dit type geeft vaak chronische klachten.

Type III: patiënten hebben een diabetes mellitus in de voorgeschiedenis. Het zijn met name patiënten met een DM die langer bestaat en elders complicaties heeft gegeven (nephropathie etc.) De induratie verloopt progressief. Een scleroedema diabetorum ontstaat bij 2,5-14% van alle patiënten met DM.<sup>3</sup>

De pathofysiologie van scleroedema is onbekend. De induratie is meestal beperkt tot het bovenste deel van het lichaam, de handen en voeten zijn doorgaans gespaard.

De oorzaak van het verharde van de huid is niet precies bekend. Er zijn speculaties dat hyperglykemie leidt tot glycolisatie van het collageen. Door de vorming van geglycoserde eindproducten wordt het collageen ongevoelig voor het enzym collagenase, wat normaliter het collageen afbreekt.

Bij onze patiënt met scleroedema diabetorum trad een snelle en spectaculaire verbetering op na UVA-1-behandeling. Deze therapie biedt nieuwe perspectieven voor de behandeling van dit vaak invaliderende en therapieresistente ziektebeeld.

## LITERATUUR

1. Dawe RS. Topical review: Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2003; 148: 626-37.
2. Mutzhas MF, Hölzle E, Hofmann C, Plewig G. A new apparatus with high radiation energy between 320-460 nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 42-7.
3. Sattar MA, Diab S, Sugathan TN, Sivanandasingham P, Fenech FF. Scleroedema diabetorum: a minor but often unrecognized complication of diabetes mellitus. *Diabet Med* 1988; 5: 465-8.

# Door infliximab (Remicade<sup>®</sup>) geïnduceerde geneesmiddelreactie bij een patiënte met reumatoïde artritis

W.H.P.M. Vissers<sup>1</sup>, E.M.G.J. de Jong<sup>1</sup>, M. Flendrie<sup>2</sup>,  
M. Creemers<sup>2</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

In oktober 2003 bezocht een 87-jarige patiënte de polikliniek met hevig jeukende huidafwijkingen. De klachten waren 2 maanden eerder ontstaan en waren progressief. De patiënte was sinds 1995 bekend met een seropositieve reumatoïde artritis (RA). Zij werd hiervoor uitgebreid systemisch behandeld. In het verleden werd ze behandeld met sulfasalazine, methotrexaat en intramusculair goud. Sinds 2000 werd zij behandeld met leflunomide 20 mg per dag. Als medicatie nam de patiënte verder acetylsalicylzuur 80 mg 1 d.d., omeprazol 20 mg 1 d.d., furosemide 40 mg 2 d.d. en rofecoxib 25 mg 1 d.d.. Deze laatst genoemde combinatie van geneesmiddelen werd al jaren door patiënte gebruikt. In april 2003 werd infliximab toegevoegd 300 mg intraveneus éénmaal per 8 weken in verband met de toenemende activiteit van haar RA. Na de derde gift ontstonden huidafwijkingen. Het progressieve beloop, ondanks klasse III corticosteroïden, en de forse jeuk maakten in november 2003 klinische behandeling noodzakelijk.

### Onderzoek

Bij lichamenlijk onderzoek werden op beide onderarmen, handruggen, onderbenen, voeten en rug deels scherp, deels onscherp begrensde erythematosquameuze huidlaesies gezien met multipole excoriaties, crustae



Figuur 1. Er worden op de linkeronderarm onscherp begrensde erythematosquameuze huidlaesies gezien met multipole excoriaties, petechiae en enig oedeem.

### Samenvatting

Een 87-jarige patiënte met reumatoïde artritis (RA) werd opgenomen op onze afdeling in verband met hevig jeukende huidafwijkingen na behandeling met het TNF $\alpha$ -blokkerende middel infliximab. Huidreacties op TNF $\alpha$ -blokkerende geneesmiddelen komen regelmatig voor, zoals blijkt uit verschillende casuïstische mededelingen. In een recente cohortstudie, verricht op de afdeling reumatologie en dermatologie, werden RA-patiënten die behandeld werden met anti-TNF $\alpha$  vergeleken met een controlegroep van RA-patiënten. In beide groepen werden de frequentie en aard van de huidafwijkingen vastgelegd. De resultaten van deze studie zullen worden gepresenteerd op de wetenschappelijke vergadering van 10 juni 2005.

### Summary

An 87-year-old patient with rheumatoid arthritis (RA) was admitted to our inpatient department because of a severely itching skin rash after starting treatment with the TNF $\alpha$  blocking agent infliximab. Skin rashes on TNF $\alpha$  blocking agents occur frequently and are described in case-reports. Recently, a cohort study was performed at the department of rheumatology and dermatology comparing the RA patients on TNF $\alpha$  blocking agents with RA patients in a control group. The frequency and nature of the skin disorders was recorded. Results from this study will be presented at the annual scientific meeting on the 10th of June 2005.

**anti-TNF $\alpha$ -therapie, bijwerkingen,  
geneesmiddelexantheem, infliximab**

**anti-TNF $\alpha$  therapy, side effects, drug  
eruption, infliximab**

en tevens petechiae en enig oedeem aan de onderbenen (figuur 1 en 2). De voeten toonden hyperkeratose, vesikels en enkele ragaden.

### Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek bij opname toonde een verhoogde BSE (30 mm) en een normocytaire, normochrome anemie. Antinucleaire antilichamen waren positief, alsmede anti-ds-DNA. Histopathologisch onderzoek toonde een spongiotische dermatitis met lichenoid afwijkingen (figuur 3). Immunofluorescentieonderzoek op IgG, IgM, IgA, C3 en C1 toonde geen aankleuring.



Figuur 2. Beide onderbenen laten deels scherp en onscherp begrensde livide erythemateuze maculae zien met enige desquamatie en oedeem.

### Beloop

De behandeling met infliximab werd niet hervat en na het toepassen van lokale corticosteroiden klasse IV gedurende een week verdween het huidbeeld.

### Conclusie

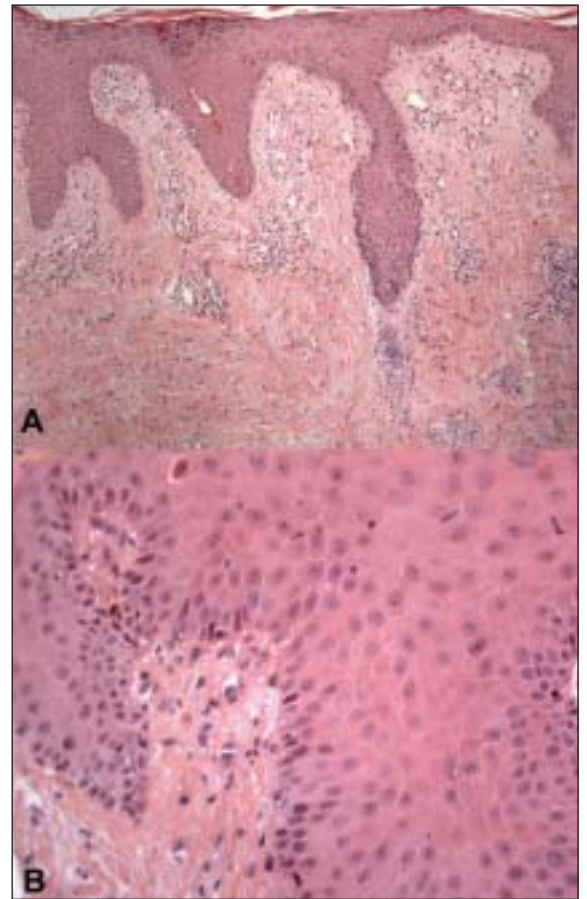
Gezien de tijdsrelatie met de start van therapie lijkt een genesmiddelenreactie op infliximab het meest waarschijnlijk. Het betreft klinisch en histologisch een eczematous beeld met enige lichenoidie kenmerken.

## BESPREKING

Huidafwijkingen gedurende anti-TNF $\alpha$ -therapie zijn beschreven in casuïstische mededelingen en in kleine patiëntenseries. Devos et al. beschreven huidreacties op infliximab bij 6 patiënten met morbus Crohn, zoals leukocytoclastische vasculitis, lichenoidie genesmiddelreactie, perniosis-achtige huiduitslag, granuloma annulare en folliculitis.<sup>1</sup> Wright beschreef een patiënt met RA, waarbij infliximab een huidbeeld induceerde gelijkend op atopisch eczeem.<sup>2</sup> Chan et al. beschreven 3 patiënten die eveneens huidafwijkingen ontwikkelden, gelijkend op atopisch eczeem na het starten van infliximabtherapie.<sup>3</sup> Een andere aandoening die kan worden geïnduceerd door infliximab is systemische lupus erythematosus (SLE).<sup>4</sup>

Een mogelijke verklaring voor het ontstaan van eczeem tijdens gebruik van anti-TNF $\alpha$ -therapie is een verschuiving van de productie van T-helper-1-cytokinen, zoals interleukine-2, IFN $\gamma$  en TNF $\alpha$  naar T-helper-2-cytokinen, zoals interleukine-4 en interleukine-10. Laatstgenoemde cytokinen spelen een belangrijke rol in de pathogenese van atopisch eczeem en zouden een belangrijke factor kunnen zijn in het ontstaan van een eczeembeeld, zoals bij onze patiënte.

Omdat de indruk bestond dat bij een groot aantal patiënten tijdens anti-TNF $\alpha$ -therapie huidproblemen ontstonden, werd op de afdelingen dermatologie en reu-



Figuur 3. Er is een wisselend brede epidermis zichtbaar. Langs de basale epidermis wordt verspreid infiltratie van lymfocyten en spongiose gezien (A). Voorts is er sporadisch necrose van keratinocyten zichtbaar in het onderste deel van de epidermis (B).

matologie een studie gestart om deze groep te vergelijken met een controlegroep van patiënten met RA, die niet met anti-TNF $\alpha$ -therapie werden behandeld. Aard en aantal van de huidafwijkingen, die reden waren voor een dermatologisch consult, werden vastgelegd. De resultaten van deze studie zullen worden gepresenteerd op de wetenschappelijke vergadering van 10 juni 2005.

### LITERATUUR

1. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, et al. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology* 2003; 206: 388-90.
2. Wright RC. Atopic dermatitis-like eruption precipitated by infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 160-1.
3. Chan JL, Davis-Reed L, Kimball AB. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 315-8.
4. Novak S, Cikes N. Infliximab-induced lupus or rheumatoid arthritis (RA) overlapping with systemic lupus erythematosus (SLE) unmasked by infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 268.

# Het sella-spreekuur

D. de Hoop<sup>1</sup>, C.J.M. van der Vleuten<sup>1</sup>, L. Dukel<sup>2</sup>

Onder het proctos wordt dat deel van het onderlichaam verstaan dat bestaat uit het rectum en de anus. Lichamelijke klachten die dit deel van het onderlichaam betreffen kunnen tijdens een zogenaamd proctologie-spreekuur behandeld worden. Het kan hier om een groot aantal mogelijke afwijkingen (zie tabel 1) gaan.

Vooraf om praktische en organisatorische redenen worden er tijdens het proctologie-spreekuur nogal eens aandoeningen gezien en onderzocht die strikt genomen niet tot de proctologie behoren. Hierbij kan gedacht worden aan vulvaire aandoeningen, aan zaken die het gehele ano-genitale gebied betreffen en aan SOA-gerelateerde afwijkingen.<sup>1</sup> Daarnaast zijn er diverse aandoeningen die niet beperkt blijven tot het (peri)anale huidgebied, zoals lichen sclerosus et atrophicus of M. Paget.

Naast het proctologie-spreekuur worden er op sommige plaatsen ook speciale "vulva spreekuren" georganiseerd. Hierover werd in dit tijdschrift reeds eerder gerapporteerd.<sup>2</sup> Ook tijdens deze spreekuren zal er echter regelmatig een overlap zijn met de rest van het ano-genitale gebied.

Teneinde verwarring over het domein van de beide bovengenoemde spreekuren bij patiënten en medisch personeel te voorkomen en om afwijkingen gelokaliseerd in het anogenitale gebied tijdens één spreekuur te kunnen zien, werd door ons besloten de beide spreekuren samen te voegen.

Gezien de psychologisch toch wat beladen terminologie van proctos en vulva werd gezocht naar een neutrale naamgeving. Daar het hier gaat over afwijkingen en klachten in het ano-genitaal gebied, werd besloten tot het invoeren van de term "sella-spreekuur" (sella = zadel). Een aantal pijnlijke aandoeningen die op het sella-spreekuur gezien kunnen worden zal hieronder in het kort worden besproken.

Tabel 1. Aandoeningen die gezien kunnen worden tijdens het proctologie-spreekuur.

- Hemorroïdaal symptomencomplex
- Perianale huidziekten
- Maligne aandoeningen
- Inflammatoire ziekten
- Infectieziekten
- Parasitaire aandoeningen

## Samenvatting

In dit artikel wordt uitleg gegeven over de term sella-spreekuur. Drie pijnlijke aandoeningen die gezien kunnen worden op het sella-spreekuur, te weten proctalgie fugax, vulvodynie en cryptitis, worden beschreven.

## Summary

This article explains the term sella clinic. Three painful disorders, proctalgie fugax, vulvodynia and cryptitis, are described.

**sella-spreekuur, vulva, proctologie, proctalgie fugax, vulvodynie, cryptitis**

**sella clinic, vulva, proctology, proctalgie fugax, vulvodynia, cryptitis**

## PROCTALGIA FUGAX

Proctalgie fugax houdt in dat de patiënt een spontane paroxysmale, heftige, krampende pijn ervaart in de anale regio. Synoniemen zijn anorectale of perineale neuralgie, sfincter spasmen, perineum spasmen, rectalgia nervosa, neuralgia pudendoanalis en paroxysmale proctalgie.<sup>3</sup>

De spontane aanvallen beginnen vaak in de nacht (proctalgie nocturna), duren veelal tot 30 minuten, maar kunnen ook veel langer aanhouden. Aanvallen die gedurende de nacht optreden tonen veelal een gelijk pijnniveau, terwijl de aanvallen die overdag optreden een met pieken verloopend pijnpatroon hebben. Beide typen treden op met intervallen van dagen tot maanden, meestal één tot vijf keer per jaar. De eerste symptomen manifesteren zich meestal tussen het 40ste en 50ste levensjaar, met een man/vrouw-verhouding van 1:2. Door de heftige pijn is proctalgie fugax vaak een groot ongemak voor de patiënt.

## Etiologie

De oorzaak is onduidelijk. Er wordt bij proctalgie fugax gedacht aan gevolgen van psychologische stress. Ook wordt er gedacht aan een reactie op een afwijkende vasculaire respons e.c.i. in deze regio.

## Klinische verschijnselen

De symptomen van deze pijnlijke anorectale aandoening zijn meestal karakteristiek; een plotselinge, meestal in de nacht optredende, pijn in de anale regio. De pijn houdt vaak vele minuten aan om vervolgens weer uit te doven. Soms is de pijn zo heftig dat de patiënt last krijgt van nausea die weer aanleiding kan geven tot braken, hyperhidrosis en duizelingen, waarbij de patiënt kan collabereren.

### Diagnose

De diagnose wordt gesteld op het verhaal en het feit dat er bij het proctologisch onderzoek geen lichamelijke afwijkingen worden gevonden.

### Therapie

Er is geen goede therapie. Een warm zitbad kan ontspannend werken. Externe druk op het perineum en/of digitale druk op de anus en het aannemen van de knie/elleboog-houding kunnen verlichting geven. Nitroglycerine, sublinguaal toegepast, zou in bepaalde gevallen ook verlichting kunnen geven.<sup>4</sup>

## VULVODYNIA OF VULVODYNIE

De International Society for the Study of Vulvar Disease (I.S.S.V.D.: [www.issvd.org](http://www.issvd.org)) geeft als definitie voor vulvodynie: "Vulvodynie, ook bekend als vulvaire dysesthesie, betekent letterlijk pijn, of een onplezierig gevoel, in de vulva". Deze pijn wordt gekarakteriseerd door een jeukend, branderig en stekend gevoel in het gebied rond de vaginale opening. De pijn kan spontaan optreden, constant of intermitterend aanwezig zijn, of opgewekt worden door seksueel contact. Volgens de I.S.S.V.D. kan vulvodynie aanwezig zijn vanaf de tijd van de eerste seksuele contacten of vanaf de tijd dat voor het eerst tampons werden gebruikt.

Volgens de National Vulvodynia Association ([www.NVA.org](http://www.NVA.org)) kan vulvodynie onderverdeeld worden in:

- dysaesthetische vulvodynie, of gegeneraliseerde vulvaire dysesthesie, die onafhankelijk van lokale druk optreedt. Deze vorm wordt door de Nederlandse gynaecologen essentiële vulvodynie genoemd; en
- het vulvaire vestibulitis-syndroom, dysesthesie gelokaliseerd in het vestibulum, die alleen tijdens en na lokale druk optreedt. Deze vorm wordt door de Nederlandse gynaecologen vulvaire vestibulitis genoemd.

Door anderen<sup>5</sup> wordt een onderverdeling in vier subtypen gemaakt:

- cyclische vulvovaginitis in de perimenstruele fase, met pijn na de coïtus. Hierbij wordt vaak *Candida albicans* aangetroffen, waarvan echter de betekenis onduidelijk is.
- vulvavestibulitis met roodheid in het vestibulum. Bij deze vorm treden tijdens en na lokale druk (coïtus) meer pijnklachten op. De causale rol van HPV en een verhoging van de pH staan ter discussie.
- essentiële vulvodynie, waarbij een psychosomatische achtergrond als oorzaak aangenomen wordt.
- een dermatose kan de oorzaak zijn van vulvodynie, waarbij vooral aan inflammatoire huidziekten maar ook aan maligniteiten en vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN) gedacht kan worden.

In de Richtlijn "Vulvodynie" van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

**Tabel 2. De meest voorkomende oorzaken van pijn in de vulva.**

- Chronische vaginale microbiële infecties (fungi, protozoa en bacteriën)
- Virusinfecties (herpes / HPV)
- Geïnfecteerde Bartholin-klieren
- Atrofische vaginitis
- Vulvaire vestibulitis-syndroom
- Erosieve lichen planus
- Allergische of irriterende reacties
- Interstitiële cystitis en urethrale klachten

**Tabel 3. De meest voorkomende vulvaire dermatosen.**

- Psoriasis, eczema seborrhoicum en intertrigineus eczeem
- Pityriasis versicolor
- Contactallergie of dermatitis ten gevolge van irritatie
- Schimmel- of Candida-infectie
- Lichen simplex
- Lichen planus
- Lichen sclerosus et atrophicus
- M. Paget

(zie [www.nvog.nl](http://www.nvog.nl)) staat dat een patiënt met chronische pijnklachten aan de vulva vulvodynie heeft, tot verder onderzoek eventueel een andere diagnose oplevert.<sup>6</sup>

### Anamnese

Bij het afnemen van de anamnese dienen de symptomen en de plaats ervan exact vastgelegd te worden. Gevraagd dient te worden naar reeds gestelde diagnoses en voorgaande behandelingen. Ook het gebruik van mogelijke lokale irritantia dient in kaart te worden gebracht.

Indien bij onderzoek van vulva en vagina afwijkingen worden gevonden dan kan er, zo nodig, materiaal worden afgenomen voor microscopisch onderzoek en voor kweken. Ook het nemen van een biopsie voor histopathologisch onderzoek behoort dan tot de mogelijkheden.

De meest voorkomende oorzaken voor pijn in de vulva worden genoemd in tabel 2,<sup>5</sup> de meest voorkomende dermatosen staan vermeld in tabel 3<sup>7</sup> en worden ook genoemd in de patiëntenvoorlichtingsbrochure "Aandoeningen van de vulva" van de NVOG.

Indien er geen afwijkingen worden gevonden dan dient er materiaal voor kweek en microscopisch onderzoek te worden afgenomen. Levert dit onderzoek geen afwijkingen op, dan kan er worden gesproken van vulvodynie. Vulvodynie is dus een diagnose die gesteld wordt door het uitsluiten van andere aandoeningen.<sup>8</sup>

### Behandeling

Lokale irritantia en potentiële allergenen dienen te worden geëlimineerd. Het doel van farmacotherapie is om medicatie te vinden die verlichting van de pijn geeft met minimale bijwerkingen. Dit zal dan veelal uitlopen op

een trial-and-error-methode. De medicatie die gebruikt zou kunnen worden staat genoemd in tabel 4. Het moge duidelijk zijn dat 'seksuele counseling' een duidelijke plaats heeft in de hulpverlening, vooral wanneer de medicatie onvoldoende effect heeft.

## CRYPTITIS

Cryptitis is een ontsteking van de anale crypten (van Morgagni) en de hiermee verbonden klieren net boven de linea dentata. Omdat een dergelijke ontsteking veelal de eerste stap is in de ontwikkeling van een fistel, wordt deze cryptitis ook wel een incomplete fistel genoemd. De ontsteking zet zich veelal voort in de tussen de crypten gelegen papillen, zodat er zowel een cryptitis als een papillitis aanwezig is. Men spreekt dan ook wel van een proctitis, een ontsteking van het distale deel van het rectum. Overigens wordt de term proctitis meer gebruikt bij specifieke infecties, zoals met *N. gonorrhoeae* of met herpes simplex-virus.

Wanneer de anale papillen langdurig ontstoken zijn zullen zij hypertrofisch worden en zij worden dan anale poliepen genoemd. Ze worden onderscheiden van rectumpoliepen, doordat zij hun basis hebben ter hoogte van de linea dentata.<sup>3</sup>

### Etiologie

Mogelijke oorzaken zouden kunnen zijn: misbruik van laxantia, sterk gekruid eten en een irregulaire darmwerking. Een mogelijk scenario is ook dat er door ontstoken en gezwollen papillen stukjes darminhoud in de crypten terechtkomen, waar zij een ontsteking zouden kunnen oproepen.

### Klinische verschijnselen

De patiënt kan een doffe pijn ondervinden, alsof het rectum niet voldoende geledigd is. Net voorafgaand aan en gedurende de ontleding van de darm kan de pijn toenemen. Door de hypersecretie van slijm en pus kunnen er verschijnselen ontstaan van anale afscheiding, zoals peri-anale irritatie.

### Onderzoek en diagnose

Bij inspectie met een proctoscoop met open zijkant of een anaalspeculum kan de genoemde ontsteking worden gezien en kan er door met een wattenstokje druk uit te oefenen op de crypten pus geëxprimeerd worden uit de ontstoken crypte. De hypertrofische papil kan eveneens gemakkelijk gezien worden. Veelal zijn de afwijkingen gelokaliseerd op zes uur in steensnedeligging.

### Therapie

Sclerotherapie van het proximaal van de cryptitis gelegen hemorroïdale plexus kan een goed resultaat geven. Ook NSAID-suppositoria kunnen worden voorgeschreven. Indien hierdoor geen resultaat verkregen wordt, kan de crypte worden geïncideerd (cryptotomie).<sup>3</sup> Ontstoken papillen kunnen met een elektrische snaar worden verwijderd.<sup>3</sup>

### Tabel 4. Medicatie of therapieën die gebruikt kunnen worden bij vulvodynie.

- A. Systemisch: Antidepressiva (amitriptyline 25-50 mg a.n.), anti-convulsiva, opioïden
- B. Topisch: Lokale anesthetica, corticosteroïden, oestrogenen, acetylsalicylzuur
- C. Niet-farmacologische behandelingen: Elektromyografische bio-feedback, fysiotherapie, acupunctuur

### LITERATUUR

1. Hoop D de, Vierssen Trip OB van, Weg P van de, et al. Een vrouw met een zwelling in de vulva. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2004;14:403.
2. Meijden W I van der. De vulvopoli: noodzaak of luxe? *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2002; 12: 244-247.
3. Stein E. Anorectal and colon diseases. 4th Ed. Berlijn, Heidelberg, New York: Springer, 2002.
4. Herold A, Bruch H-P. Unklare Schmerzen im Beckenboden. *Coloproctology* 1996; 2: 69-74.
5. Fischer M, Taube K-M, Marsch W Ch. Vulvodynie. *Hautarzt* 2000; 51: 147-151.
6. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn no 31: Vulvodynie, (www.nvog.nl).
7. Glazer HI, Ledger WJ. Clinical management of vulvodinia. *Rev Gynaecol Pract* 2002; 2: 1-2.
8. Black M, McKay M. Obstetric and gynecologic dermatology. 2nd Ed. Edinburgh, Londen, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Mosby, 2002.
9. Shafer AD, McGlone TP, Flanagan RA. Abnormal crypts of Morgagni: the cause of perianal abscess:fistula in ano. *Pediatr Surg* 1987; 22:203-204.

## BIJSLUITER

# Fissura ani

J.V. Smit, D. de Hoop

## KLINIEK

Fissura ani ontstaat als een scheurtje in het epitheel van de anus, dat zich bij langer bestaan kan uitbreiden naar alle lagen van het anoderm. In de acute fase is er meestal sprake van een scherpe pijn. In circa 70% is er tevens beperkt bloedverlies, meestal op het toiletpapier bij het afvegen.

De voorkeurslokalisatie voor fissura ani is de commissura posterior (6 uur in steensnedeliggings). Circa 90% van alle fissuren ontstaat in dit gebied, mede vanwege de relatief beperkte doorbloeding op deze plaats. De resterende 10% ziet men meestal ter plaatse van de commissura anterior, vooral na partus. In 2% der gevallen komt een gecombineerde fissuur voor. Bij fissuren buiten de middellijn moet gedacht worden aan andere aandoeningen, zoals maligniteit, colitis ulcerosa, M. Crohn, lues en tuberculose.

De man/vrouw-verhouding is nagenoeg gelijk. Fissura ani komt vooral voor bij jonge kinderen tot circa 4 jaar; daarna is er een afname in incidentie en vervolgens weer een toename op middelbare leeftijd. Op kinderleeftijd is de genezigstendens meestal beter.

Er worden twee vormen onderscheiden: de acute en de chronische fissura ani. Bij de acute fissura ani staat pijn doorgaans meer op de voorgrond; deze kan uitstralen naar de rug, blaas, genitalia en benen. Bij inspectie ziet men bij de acute fissuur een rode, spleetvormige, in de lengterichting van de anus verlopende wond met een wat oedemateuze, opgeworpen rand, met distaal van de fissuur veelal een oedemateuze mariske (Vorpostenfalte) en proximaal van de fissuur een oedemateuze papil van Morgagni (trias van Arnous) (figuur 1). Een chronische fissuur ontstaat in de loop van weken tot maanden uit een acute fissuur, waarbij het defect qua aspect onregelmatiger is, met gelig beslag en aan de randen meestal tekenen van fibrose en/of ondermijning. De onderliggende transversale spierbundels van de interne sfincter zijn hierbij veelal zichtbaar. De chronische fissuur is doorgaans moeilijker te behandelen dan de acute fissuur.

Pijn ontstaat meestal tijdens defecatie en neemt in ernst toe kort na defecatie om vervolgens na enkele minuten weer af te zakken, maar kan soms wel 24 uur aanhouden. Patiënten zien op tegen defecatie vanwege de pijn en houden de ontlasting zo lang mogelijk op, hetgeen obstipatie in de hand werkt en de bekende vici-

## Samenvatting

Fissura ani is een pijnlijke proctologische aandoening gekenmerkt door een scheurtje in het anoderm, waarbij frequent enig bloedverlies kan optreden. Herhaalde traumata (vooral ten gevolge van obstipatie), ischemie van de commissura posterior van het anale kanaal, en verhoogde sfincter- en rectumtonus zijn belangrijke etiologische factoren. In het overgrote deel van de gevallen is fissura ani middels conservatieve therapieën te verhelpen. In de eerste plaats dient aandacht besteed te worden aan adequate pijnbestrijding en dieetmaatregelen (vezelrijke voeding, voldoende vochtinname). Bij langer bestaande fissuren is de behandeling van eerste keus topicale applicatie van nitraten (isosorbidedinitraat vaselinecrème FNA), die sfincterrelaxatie geven en de vascularisatie verbeteren. Bij onvoldoende respons biedt relaxatie van de sfinctermusculatuur middels botulinetoxine veelal uitkomst. Ook calciumantagonisten, zoals nifedipine en diltiazem, vormen een optie. Laterale sfincterotomie is de meest effectieve behandeling, maar wordt nogal eens gecompliceerd door incontinentie en is slechts bij therapie-resistente fissuren geïndiceerd.

## Summary

An anal fissure is a painful proctologic disorder characterized by a tear in the anal mucosa, frequently complicated by minor bleedings. Repetitive traumata (especially due to constipation), ischemia of the posterior commissure of the anal duct, and elevated sphincter and rectal tonus, are important etiological factors. In the majority of cases an anal fissure can be cured with conservative treatment. Adequate analgesia in combination with dietary interventions (high-fiber diet, adequate fluid intake) are basic measures. In chronic fissures the treatment of choice is topical application of nitrates (isosorbide dinitrate vaseline cream), which causes sphincter relaxation and improves the vascularisation. In recalcitrant cases, relaxation of the internal sphincter by injections with botuline toxin is a good alternative. Oral intake of calcium channel blockers, like nifedipine and diltiazem, is also an option. Lateral sphincterotomy is the most effective treatment, but is sometimes complicated by incontinence and is only incidentally indicated.

**fissuur, ischemie, nitraten**

**fissure, ischemia, nitrates**

euze cirkel rond maakt. Bloedverlies aan het toiletpapier of (minder frequent in de toiletpot) is een symptoom dat met name bij de acute vorm wordt gemeld. Soms eten patiënten minder in een poging om de defecatie



te verminderen, wat leidt tot gewichtsverlies. Ook zijn libidoverlies en psychische stoornissen - tot zelfs suïcidaliteit - beschreven.

Vaak gebruiken patiënten omwille van de pijn diverse lokale middeltjes van de drogist of is er juist verminderde anale hygiëne, hetgeen periaanaal een irritatief of contact-allergisch eczeem in de hand kan werken. Ook secundaire impetiginisatie of *Candida*-superinfectie kunnen een fissuur compliceren.

## ETIOLOGIE

Diverse oorzaken voor het ontstaan van fissura ani zijn in de loop der jaren genoemd, zoals obstipatie, hemorroïden, cryptitis, traumata (anale seks), proctitis, diarree, trombi, alcoholabusus en laxantia. Zeker is dat herhaalde traumata, ischemie van de commissura posterior van het anale kanaal en verhoogde sfincter- en rectum-tonus een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van fissura ani. Normaliter vertoont de m. sfincter ani internus een vrijwel continue tonische contractie, hetgeen noodzakelijk is voor het lucht- en vochtdicht afsluiten van de anus. Wanneer er feces in het rectum komt, zet het rectum uit en vormt zo de prikkel tot relaxatie van de interne sfincter. Bij fissura ani is er echter ten gevolge van de pijn een reflectoïr verhoogde sfincterspanning c.q. spasme en verminderde relaxatie, wat obstipatie in de hand werkt en er zo voor kan zorgen dat een fissuur chronisch wordt. Bij fissura ani is dus het gehele sfincterorgaan betrokken.

Ten gevolge van stagnatie van de doorbloeding, zoals bij hemorroïden en obstipatie, wordt bovendien het anale weefsel oedemateus met als gevolg vermindering van elasticiteit en lokale vascularisatie, met hierdoor sneller traumatische beschadiging, die bijvoorbeeld weer door persen kan ontstaan.

## DIAGNOSTIEK

Anamnese en goede inspectie staan op de voorgrond. Kijk ook tussen eventuele marisken en let op de mogelijkheid van meerdere fissuren. Bij spasme kan de fissuur aan het gezicht onttrokken worden. Pijnbestrijding en sfincterrelaxatie middels lidocaïne kunnen hierbij uitkomst bieden. Bij anaal toucher zal een chronische fissuur in de regel minder pijnklachten geven dan een acute fissuur; bovendien kan men zo informatie over de tonus van de sfincter verkrijgen.

In de differentiële diagnose staan onder meer hemorroïden, cryptitis, pruritus ani, proctitis, proctalgie fugax, rectaal ulcus, condylomata acuminata en rectum prolaps. Middels proctoscopie kan men een indruk krijgen van eventuele hemorroïden en de darmmucosa. Bij een proctitis is er veelal sprake van erytheem, oedeem, slijmvorming, riekende en onverteerde feces.



Figuur 1. Fissura ani gekenmerkt door een hemorragisch, spleetvormig, in de lengterichting van de anus verlopend ulcus met een oedemateuze, opgeworpen rand, met distaal van de fissuur een oedemateuze mariske (Vorpostenfalte).

## CONSERVATIEVE THERAPIE

Deze is gericht op het doorbreken van de vicieuze cirkel van constipatie - fissuur - pijn - hypertonie - constipatie. Circa 80% van de fissuren is middels conservatief ingrijpen te verhelpen. Meestal geschiedt dit binnen 6-8 weken. Recidieven treden frequent op, afhankelijk van het soort therapie.

Bij acute fissuren staan pijnbestrijding, leefmaatregelen, en anale hygiëne op de voorgrond. Pijnbestrijding is van belang om spasticiteit van de sfincter te verminderen. Hiervoor komen paracetamol per os of topicale analgesie met lidocaïne (unguentum lidocaini 5% FNA of lidocaïne/prilocaïne 5% (EMLA®)) in aanmerking. Bij acute, heftige pijn kan men eventueel lidocaïne onder de fissuur injecteren. Ook warme zitbaden na defecatie kunnen via sfincterrelaxatie verlichting van de klachten geven.

Een vezelrijk dieet met voldoende vochtinname (>2 liter per dag) kan obstipatie tegengaan. Eventueel kan men laxantia geven, bijvoorbeeld lactulose 1 d.d. 15-30 ml of psylliumzaad.

Andere, minder frequent gebruikte behandelingsopties vanuit de empirie zijn cauterisatie met zilvernitraat, cryotherapie en sulfur praecipitatum 5% in zinkoxide-smeersel FNA. Topicale corticosteroïden dienen bij een ongecompliceerde fissura ani niet gebruikt te worden. De ontstekingsremmende werking van deze middelen heeft hier geen plaats. Tegenwoordig is topicale applicatie van nitraten de behandeling van eerste keus, met name bij chronische fissuren.<sup>1</sup> Stikstofdioxide is een van de meest relevante neurotransmitters die relaxatie van de interne sfinctermusculatuur mediëren. Tweemaaldaagse behandeling met glyceryltrinitraat in crème leidt in de meeste studies in 60-80% van de gevallen reeds binnen 6-8 weken tot genezing van de fissuur. Bij isosorbidedinitraat werden zelfs percentages gevonden tot 93% na 8 weken.<sup>2</sup> Ook bij een recidief, dat bij zo'n 1 op de 3 patiënten zal optreden, nemen nitraten een vooraanstaande plaats in. Bij kinderen lijken nitraten minder op hun

plaats: er is slechts een marginaal effect ten opzichte van placebocrèmes. De belangrijkste bijwerking van nitraten is hoofdpijn ten gevolge van systemische vasodilatatie, die door 20-75% van de patiënten wordt gerapporteerd en die vaak heftig kan zijn. Dosisreductie wordt evenwel veelal goed verdragen. In Nederland wordt gebruik gemaakt van isosorbidedinitraat vaselinecrème FNA 1%. Deze heeft een werkingsduur van circa 3 uur, waardoor applicatie 5 d.d. dient te gebeuren gedurende de dag; 's nachts hoeft men niet te smeren.

Bij onvoldoende respons op nitraten biedt botulinetoxine volgens diverse studies veelal alsnog uitkomst. Deze behandeling lijkt zelfs effectiever dan nitraten en heeft een gunstiger bijwerkingsprofiel, maar is prijzig.<sup>3</sup> Vijftien tot 40 eenheden botulinetoxine aan beide zijden van de fissuur, in enkele studies zelfs 2,5 eenheid, heeft in 80-95% een goed resultaat met doorgaans binnen een week afname van de pijn. Injectie is het eenvoudigst in de externe sfincter op 1 cm diepte, waarna tevens diffusie plaatsvindt naar de interne sfincter. Een te diepe injectie kan leiden tot (tijdelijke) paralyse van de m. puborectalis met grotere kans op incontinentie. Botulinetoxine blokkeert de vrijmaking van presynaptisch acetylcholine tussen zenuw en sfinctermusculatuur, met als gevolg opheffing van spierspasme en betere vascularisatie. Incontinentie wordt in minder dan 5% gezien en is niet persisterend; systemische bijwerkingen worden niet gezien.

Andere conservatieve therapieën zijn calciumantagonisten, zoals diltiazem en nifedipine. Zowel oraal als topicaal zijn beide effectief met genezingspercentages vergelijkbaar met glyceryltrinitraat.<sup>4</sup> Omdat calciumantagonisten minder bijwerkingen geven, worden ze ook wel geopperd als eerstelijns therapie. In Nederland zijn zij uitsluitend in orale vorm verkrijgbaar.

Diverse andere therapieën vormen onderwerp van studie. Recentelijk werden in een studie goede resultaten gezien op behandeling met topicaal sildenafil.<sup>5</sup>

## CHIRURGISCHE THERAPIE

Chirurgische interventies zijn slechts bij minder dan 10% van de patiënten noodzakelijk. In het verleden werd vaak gebruik gemaakt van anusdilatie (volgens Lord). Tegenwoordig is deze behandeling obsoleet, gezien het frequent optreden van blijvende incontinentie, kans op periaanaal trombose en een recidiefpercentage van 20%.

De subcutane laterale interne sfincterotomie volgens Notaras is de chirurgische behandeling van eerste keus. Hierbij wordt een kleine incisie aan de laterale zijde van de anus gemaakt en wordt het distale gedeelte van de interne sfincter gekliefd. Het spasme wordt zo opgeheven, de pijn neemt snel af en wondgenezing treedt meestal binnen 2 tot 4 weken op. Het recidiefpercentage bedraagt slechts zo'n 3%. Complicaties zijn echter hematoom- of abcesformatie (meestal mild), incontinentie voor flatus (tot circa 35%) en incontinentie/"faecal soiling" (tot 10%).

Vanwege de kans op incontinentie zijn recentelijk sfinctersparende behandelingen geopperd in de vorm van combinatie van sfincterectomie met topicale nitraten of botulinetoxine, waarmee bij laatstgenoemde meer dan 90% van de therapieresistente fissuren een goede respons werd bewerkstelligd.<sup>6</sup>

## LITERATUUR

1. Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, et al. Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate. *Gut* 1999;44:727-30.
2. Songun I, Boutkan H, Delemarre JB, et al. Effect of isosorbide dinitrate ointment on anal fissure. *Dig Surg* 2003;20:122-6.
3. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, et al. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999;341:65-9.
4. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF, et al. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1074-8.
5. Torrabadella L, Salgado G, Burns RW, et al. Manometric study of topical sildenafil (Viagra) in patients with chronic anal fissure: sildenafil reduces anal resting tone. *Dis Colon Rectum* 2004;47:733-8.
6. Lindsey I, Cunningham C, Jones OM, et al. Fissurectomy-botulinum toxin: a novel sphincter-sparing procedure for medically resistant chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1947-52.

## BIJSLUITER

# Pruritus ani

M. Tjioe, D. de Hoop

## INTRODUCTIE

In de dermatologische praktijk komt perianale jeuk regelmatig voor als een geheel op zichzelf staand probleem, als onderdeel van een proctologische klacht of als onderdeel van een lokale of gegeneraliseerde huidziekte. De behandeling ervan kan soms zeer moeizaam verlopen. Hierdoor kan deze klacht voor sommige patiënten ernstige psychosociale gevolgen hebben.

Pruritus ani wordt door gastro-enterologen en anorectale chirurgen gedefinieerd als een onprettige huidsensatie die de drang om de huid rondom de anale opening te krabben induceert. Pruritus ani komt bij ongeveer 5% van de bevolking voor, vaker bij mannen dan bij vrouwen (2-4:1) en vooral in de leeftijdscategorie 40-60 jaar.

## ETIOLOGIE

Er is een scala aan mogelijke etiologische factoren beschreven, variërend van systeemziekten en dermatologische problemen tot psychische problemen. Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijkste mogelijke oorzaken voor pruritus ani.<sup>1</sup> Volgens sommigen kunnen de klachten regelmatig door een onderliggende huidaandoening verklaard worden.<sup>2</sup> Tevens wordt bij bijna de helft van de patiënten positieve reacties bij plakproeven gevonden, mede als gevolg van meestal zeer intensief gebruik van lokale middelen. Deze type IV allergie en irritatieve factoren worden meestal echter niet als een oorzaak beschouwd, maar zijn vaak secundair.<sup>2</sup> Bij ongeveer een kwart van de patiënten wordt naast mogelijke dermatologische oorzaken tevens proctologische pathologie gevonden (hemorroïden, marisken, fissuren etc.).<sup>2,3</sup> Marisken kunnen, naast uitgebreide plooiing van het perianale gebied, de reiniging na defecatie bemoeilijken. Transpiratie en soiling met fecesresten hebben een alkalisch karakter ten opzichte van de normalerwijs enigszins zure huid, bevatten diverse proteasen en kunnen een irritatief effect hebben en uiteindelijk tot een vorm van 'irritant contact dermatitis' leiden.<sup>4</sup> Bij sommige patiënten wordt geen duidelijke oorzaak gevonden en worden infecties, met o.a. hemolytische streptokokken, als potentiële oorzaak genoemd. Volgens anderen echter zou bij ongeveer 80% van de patiënten geen oorzaak worden gevonden en spreekt men van idiopathische pruritus ani.<sup>4</sup>

## Samenvatting

Pruritus ani is een veel voorkomend en sociaal invaliderend probleem. Deze patiënten moeten met een uitgebreide anamnese, lichamelijk en eventueel met laboratoriumonderzoek nauwkeurig geanalyseerd worden. Er zijn veel mogelijke oorzaken voor pruritus ani, waaronder systeemziekten, preëxistente dermatosen, contactfactoren en infectieziekten. Er is echter een vrij grote groep patiënten met een idiopathische pruritus ani. Zo mogelijk moet de onderliggende oorzaak worden behandeld. Voor idiopathische pruritus ani is het wassen met water of een waszalf de pijler van de behandeling. Applicatie van 3% acidum lacticum in cremor vaselini zinci sulfatis 0,5% FNA, na reiniging, kan vermindering van de klachten geven en de behoefte aan corticosteroiden beperken. Therapie-resistente pruritus ani kan eventueel met behulp van intradermale methyleenblauw-injecties worden behandeld.

## Summary

Pruritus ani is a common and socially disabling disease and requires a thorough analysis, consisting of patient history, physical examination and if required additional (blood) tests. A range of etiological factors have been described, like systemic diseases, pre-existing skin diseases, contact agents, and infectious diseases. Etiological factors have to be treated. Unfortunately, in a large number of patients no cause can be found: idiopathic pruritus ani. Washing with water or liquid cleansers are the cornerstone of the treatment. The use of 3% lactic acid in petrolatum zinc sulphate cream can reduce symptoms and the necessity to use corticosteroids. Intractable pruritus ani can, according to the literature, be treated with intradermal methylene blue injections.

## overzicht, pruritus ani, behandeling

### review, pruritus ani, management

De jeuk-krabcyclus lijkt bij deze populatie een belangrijke rol te spelen. Belangrijker nog lijkt het fenomeen microsoiling. Bij een groot deel van deze groep patiënten met idiopathische pruritus ani blijkt sprake te namelijk zijn van gestoorde anale sfincterrelaxatie.<sup>5,6</sup>

## DIAGNOSTIEK

Er zijn geen vaste richtlijnen voor de diagnostiek van pruritus ani. De hoofdpunten van onderzoek zouden echter uit de volgende punten moeten bestaan: anam-

Tabel 1. Mogelijke oorzaken van pruritus ani.<sup>1,2,8</sup>**Systeemziekten**

Diabetes mellitus  
Hyperbilirubinemie  
Leukemie  
Aplastische anemie  
Schildklierziekten

**Proctologische problemen**

Anale papillomen/marissen  
Anale fissuren  
Anale fistels  
Cryptitis  
Hemorroiden (die lekkage veroorzaken of geprolabeerd zijn)

**Dermatosen**

Psoriasis  
Seborroïsch eczeem  
Atopische dermatitis  
Contactallergisch eczeem  
Hyperhidrosis  
Neurodermatitis  
Intertrigo  
Lichen planus  
Lichen sclerosus  
M. Bowen  
Plaveiselcelcarcinoom  
Andere maligniteiten

**Mechanische en irritatieve factoren**

Chronische diarree  
Chronische obstipatie  
Fecale incontinentie (occult)/soiling  
Zeep, deodorant, parfum  
Alcoholhoudende wc-doekjes  
Rectumprolaps  
Strakke kleding  
Allergie voor kleurstoffen, parfum en conserveermiddelen in wc-papier of kleding  
Intolerantie voor kledingweekmakers  
Overactief reinigen

**Contactallergie/irritatie voor/door voedingsmiddelen**

Tomaten  
Cafeïne-houdende dranken  
Thee  
Bier  
Chocolade  
Citrusvruchten  
Vitamine C-supplementen  
Cola  
Melkproducten

**Infectieuze oorzaken**

Candida (Intertrigo)  
Corynebacterium (Erythrasma)  
Enterobius vermicularis  
Gonorrhoe  
Herpes simplex virus  
HIV-gerelateerde infecties  
Humaan papillomavirus (Condylomata acuminata)  
Oxyuriasis  
Pediculosis  
Scabies  
Syphilis  
Bacteriële abscessen

**Medicatie**

Colchicine  
Quinidine  
Tetracyclines

**Psychogeen**

nese, lichamelijk onderzoek (inspectie, palpatie), aanvullend onderzoek (proctoscopie, evt. sigmoidoscopie, microbiologisch onderzoek of eventueel bloedonderzoek). Deze punten zullen achtereenvolgens worden besproken.

**ANAMNESE**

Het is raadzaam om naast een goede dermatologische anamnese extra aandacht te besteden aan de gastrointestinale tractusanamnese. De nadruk moet hierbij liggen op defecatie en het perianaal gebied (frequentie, obstipatie, diarree, persen, tenesmus, prolapsgevoel, repositie mogelijk van uitgeperst slijmvlies, bloedverlies per anum op toiletpapier of in de toiletpot, slijm, pus, fecale incontinentie/remsporen, toilethygiëne, etc.). Allergieën, huidige medicatie en therapeutische voorgeschiedenis, zowel medicamenteus als invasief, kunnen ook relevante aanwijzingen opleveren. Het kan zinvol zijn om aanvullend een SOA-anamnese op het gebied van anale seksualiteit af te nemen.

**LICHAMELIJK ONDERZOEK**

Naast inspectie van de gehele huid en slijmvliesen op mogelijke onderliggende dermatosen moet bij inspectie

van het anoderm naast op de bekende dermatologische efflorescenties ook gelet worden op huidplooiën, soiling, hypertrichose, marissen, papillomen, fissuren en eventueel fistels, evenals op tekenen van anale prolaps of hemorroiden (patiënt tijdens onderzoek laten persen).

Vervolgens moet er getoucheerd worden. Daarbij moet gelet worden op de anale sfincterspanning en eventueel palpabele afwijkingen, zoals condylomata, fissuren, tumoren, prostaathypertrofie en getromboseerde hemorroiden.

Proctoscopisch onderzoek is noodzakelijk om proctologische oorzaken na te kunnen gaan, zoals hemorroiden, fissura ani, cryptitis of proctitiden. Bij onverklaarbaar bloedverlies per anum zal dit aangevuld moeten worden met sigmoidoscopie en/of coloscopie (vooral bij patiënten ouder dan 50 jaar).<sup>7</sup>

**AANVULLEND ONDERZOEK**

Gedurende het anogenitaal onderzoek kunnen, indien geïndiceerd, kweken voor microbiologisch onderzoek worden afgenomen. Daarnaast eventueel huid-, proctos- of rectumbiopsieën. Wood-lamponderzoek kan soms al diverse bacteriële pathogenen en schimmels zichtbaar maken (bijv. *Corynebacterium minutissimum*: koraalrood).<sup>8</sup> Bij verdenking op *Enterobius vermicularis* (vooral bij kinderen) kan met behulp van plakband materiaal worden afgenomen van het anoderm. Bij het onderzoek

moet uiteraard ook aan de mogelijkheid van onderliggende SOA gedacht worden.<sup>7</sup>

Bij verdenking op contactallergische of irritatieve factoren kunnen epicutane allergietesten van belang zijn bij het stellen van de diagnose.

## THERAPIE

De therapie van pruritus ani is even divers als de mogelijke oorzaken die in tabel 1 zijn weergegeven. In principe geldt dat de oorzaak zal moeten worden behandeld. Dus, de onderliggende dermatose moet behandeld worden, bij infectieuze oorzaken moet het agens met antimicrobiële of andere middelen worden aangepakt en bij contactallergische en/of irritatieve factoren moet contact hiermee vermeden worden. Proctologische problemen moeten tevens meebehandeld worden.<sup>8</sup> Na behandeling van de hierboven genoemde mogelijke oorzaken is een deel van de patiënten klachtenvrij, maar een restgroep met onduidelijke etiologie of niet of slecht op therapie reagerende patiënten blijft over. Deze groep met idiopathische perianale pruritus is zeer moeilijk te behandelen. Antipruriginieuze middelen, zoals lidocaine/vaselinecrème en zinksulfaat/vaselinecrème kunnen worden geprobeerd, eventueel in combinatie met, gedurende kort tijd te appliceren, lokale corticosteroiden, Systemische antihistaminica hebben vaak slechts een beperkt gunstig effect. Lokale middelen kunnen veelal ook een averechts effect hebben.<sup>4,7</sup> Lokale corticosteroiden kunnen bij chronisch gebruik atrofie veroorzaken, waardoor de pruritus weer kan verergeren. Tevens kan veelvuldig gebruik van deze lokale middelen aanleiding geven tot contactallergische of irritatieve reacties.

Gezien het feit dat micro-soiling en de jeuk-krabcyclus een belangrijke rol spelen bij de idiopathische vorm van pruritus ani, worden de volgende maatregelen door ons geadviseerd:

1. Adequate reiniging, door te wassen met water, na de defecatie. Wassen met zeep zoveel mogelijk vermijden, altijd met veel water afspoelen en daarna deppend afdrogen met een zachte handdoek. Wassen met een (zure) waszalf, zoals ac. lacticum 3% in ung. cetomacrogolis is vergelijkbaar effectief als het gebruik van een corticosteroid.<sup>2,4,6</sup> Normalisering van het patroon van de ontlasting, met name door het vermijden van laxantia en laxerende en darm prikkelende voedingsmiddelen en door het eten van (goed kauwen!) vezelrijke voeding, waarbij voldoende water, verspreid over de dag, dient te worden gedronken.<sup>1,6</sup> Vezelrijke voeding zorgt voor een goede darmvulling, waardoor, bij voldoende inname van water, een soepele doch gevormde ontlasting verkregen wordt. Hiermee kan ook het probleem van soiling worden verminderd. Ook lichaamsbeweging kan een goede stoelgang bevorderen. Eventueel kan tijdelijk een zwakwerkend lokaal corticosteroid (bij voorkeur klasse 1 of 2 corticosteroid) of een van de topicale immunomodulatoren (tacrolimus of pimecrolimus) gebruikt worden.<sup>1,6</sup>

Deze laatste middelen hebben als voordeel dat er geen atrofie van deze al gevoelige huid optreedt, maar men moet wel alert zijn op lokale irritatie.

2. Onze eigen ervaring is dat zinksulfaat/vaselinecrème FNA aangevuld met 3% acidum lacticum, 2 d.d. na het afspoelen op te brengen, voor vele patiënten met pruritus ani verlichting van de klachten kan geven en in ieder geval een overmatig gebruik van lokale corticosteroiden kan tegengaan.

Helaas is er een kleine groep met zeer therapie-resistente pruritus ani. Als laatste redmiddel bestaat voor deze patiënten dan nog de mogelijkheid om de sensorische zenuwen ter plaatse uit te schakelen. Dit kan door de depletie van substance P, dat een rol speelt bij de geleiding van jeukprikkelers. De applicatie van capsaïcinebevattende preparaten, zoals capsaïcinecrème FNA, kan de zenuwgeleiding tijdelijk blokkeren. Branderigheid treedt natuurlijk vaak op, hetgeen direct de beperking van dit middel aangeeft. De sensorische zenuwen kunnen definitief worden uitgeschakeld door het intradermaal injecteren van methyleenblauw.

## CONCLUSIE

Pruritus ani kan een sociaal zeer invaliderend probleem zijn en behoeft een goede analyse, middels een goede anamnese en lichamelijk en eventueel laboratoriumonderzoek. Belangrijk is om zo mogelijk het onderliggende probleem te behandelen. Voor idiopathische pruritus ani is het wassen met water of een zalfzeep de pijler van de behandeling. Verder kunnen de hierboven genoemde maatregelen genomen worden en zijn de eveneens daar genoemde middelen in te zetten bij pruritus ani. Therapie-resistente pruritus ani kan eventueel met behulp van intradermale methyleenblauw-injecties worden behandeld.

## LITERATUUR

1. Bonis PAL, Breen E, Bleday R. Approach to the patient with anal pruritus. Uptodate 2004. <http://www.update.com>.
2. Dasan S, Neill SM, Donaldson DR, et al. Treatment of persistent pruritus ani in a combined colorectal and dermatological clinic. *Br J Surg* 1999; 86: 1337-40.
3. Daniel GL, Longo WE, Vernava AM III. Pruritus ani. Causes and concerns. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 670-4.
4. Oztas MO, Oztas P, Onder M. Idiopathic perianal pruritus: washing compared with topical corticosteroids. *Postgrad Med J* 2004; 80: 295-7.
5. Farouk R, Duthie GS, Pryde A, et al. Abnormal transient internal sphincter relaxation in idiopathic pruritus ani: physiological evidence from ambulatory monitoring. *Br J Surg* 1994; 81: 603-6.
6. Smith LE, Henrichs D, McCullah RD. Prospective studies on the etiology and treatment of pruritus ani. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 358-63.
7. Stein E. Perianal Skin Diseases. In: Stein E, red. *Anorectal and Colon Diseases: Textbook and Color Atlas of Proctology*. Berlijn: Springer, 2004, p. 107.
8. Wienert V. Interdisziplinäre Leitlinie Analkekzem (Entwicklungsstufe 1). *Coloproctology* 2003; 25: 190-3.

# Een Nederlander uit Mali met een periaanaal ulcus veroorzaakt door cutane amoebiasis

E.B.M. Kroft<sup>1</sup>, A. Warris<sup>2</sup>, L.E. Jansen<sup>3</sup>, R. van Crevel<sup>4</sup>, D. de Hoop<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 66-jarige man met hypertensie en stabiele angina pectoris, presenteerde zich met een sinds 3 maanden bestaand periaanaal ulcus. Hij had de afgelopen 30 jaar gewerkt in Mali, West-Afrika. Aldaar maakte hij de voorgaande drie maanden een korte periode van diarree door met eenmalig bloedverlies per anum. Een arts in Mali stelde de diagnose 'geïnfecteerde hemorrhoiden', maar ondanks lokale therapie en systemische behandeling met antibiotica namen de perianale afwijkingen toe, waarop de patiënt naar Nederland werd gerepatrieerd.

De patiënt werd in eerste instantie elders gezien. Sigmoidoscopie toonde afwijkingen passend bij een anuscarcinoom, maar histologisch onderzoek van de bipten liet een chronische, ulcererende ontsteking zien zonder aanwijzingen voor een maligniteit. Gezien de progressieve aard van het ulcus werd de patiënt naar de Polikliniek Dermatologie van ons ziekenhuis verwezen.

Wij zagen een niet acuut zieke, magere man, die klaagde over progressieve wonden rond zijn anus, waardoor hij niet meer kon zitten en veel pijn had met name bij stoelgang en persoonlijke verzorging. De patiënt was in enkele maanden ongeveer 5 kilo afgevallen, maar had geen koorts of nachtzweeten bemerkt en had evenmin koude rillingen gehad. Verdere anamnese leverde geen bijzonderheden op. Bij inspectie werd een groot en pijnlijk periaanaal ulcus gezien met opgeworpen roze rand en centraal donker purulent exsudaat. De huid rond het ulcus was geïndureerd en omgeven door een erythematuze halo (figuur 1). Rectaal toucher was door de pijn onmogelijk. Het overige lichamelijk onderzoek liet geen bijzonderheden zien. Laboratoriumonderzoek toonde een verhoogde bezinking (40 mm/1e uur), een toegenomen concentratie van C-reactief proteïne (251 mg/l), een verlaagde hemoglobineconcentratie (7,6 mmol/l) en leukocytose (20,7 x 10<sup>9</sup>/ml), met bij differentiatie 80% neutrofiële segmentkernigen, 12% lymfocyten, 6%

## Samenvatting

Een Nederlander uit Mali met een periaanaal ulcus veroorzaakt door cutane amoebiasis. Een 66-jarige Nederlander uit Mali presenteerde zich met een sinds 3 maanden bestaand progressief periaanaal ulcus ondanks lokale en antibiotische behandeling. Microscopisch onderzoek van de feces toonde cysten van de parasiet *Entamoeba histolytica/dispar*. In het eosinepreparaat van vers ulcusweefsel werden levende trofozoïeten met gefagocyteerde erythrocyten gezien, kenmerkend voor een infectie met *E. histolytica*. De diagnose 'cutane amoebiasis' werd hiermee bevestigd en de patiënt werd effectief behandeld met metronidazol en herhaalde necrotomieën. Cutane amoebiasis is uiterst zeldzaam. Diagnose en therapie zijn relatief eenvoudig, maar onbekendheid met deze aandoening kan leiden tot late herkenning.

## Summary

A Dutchman from Mali with a perianal ulcer caused by cutaneous amoebiasis. A 66-year-old Dutchman, living in Mali, presented with an extensive progressive perianal ulcer despite local and antibiotic treatment. Microscopic examination of the stool revealed *Entamoeba histolytica/dispar* cysts and phagocytosing trophozoites were seen in fresh scrapings of the ulcer, a diagnostic feature of infection with *E. histolytica*. The diagnosis was cutaneous amoebiasis and the patient was effectively treated with metronidazole and local débridements. Primary cutaneous amoebiasis is a rare disease. Diagnosis and treatment are relatively simple, but lack of familiarity with the disease may lead to misdiagnosis or diagnosis at a later stage of the infection.

**huidamoebiasis, periaanaal ulcus,  
E. histolytica**

**cutaneous amoebiasis, perianal ulcer,  
E. histolytica**

monocyten en 2% eosinofiele segmentkernigen. De serum-transaminasewaarden en de uitslagen van de nierfunctie waren niet afwijkend. De serologische uitslagen van lues waren negatief en antistoffen tegen HIV waren niet aantoonbaar.

Bij opname werd differentieeldiagnostisch onder andere gedacht aan een pyoderma gangraenosum, een tropisch ulcus en cutane amoebiasis. De bacteriologische kweek van een wonduitstrijk van het ulcus leverde

Afdelingen Dermatologie,<sup>1</sup> Kindergeneeskunde,<sup>2</sup> Medische Microbiologie<sup>3</sup> en Algemeen Interne Geneeskunde,<sup>4</sup> Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen

Dit artikel is eerder gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Ned Tijdschr Geneeskund 2005;149:308-11)

anaërobe mengflora op. Parasitologisch onderzoek werd verricht op 4 fecesmonsters van verschillende dagen: 2 droge en 2 gefixeerde fecesmonsters. Microscopisch onderzoek toonde in één fecesmonster cysten van *Entamoeba histolytica/dispar* aan. In het eosinepreparaat van vers weefsel van de bodem van het perianale ulcus werden echter levende trofozoïeten met gefagocyteerde erythrocyten (hematofage amoeben) gezien, kenmerkend voor een infectie met *E. histolytica* (figuur 2). De diagnose 'cutane amoebiasis' werd hiermee bevestigd. MRI van het kleine bekken toonde een enterocutane fistel.

De patiënt werd behandeld met herhaalde necrotomieën en metronidazol 500 mg 3 d.d. p.o. gedurende 40 dagen. De ingestelde therapie was duidelijk effectief: reeds na enkele dagen verminderden de pijnklachten en nam het ulcus in omvang af. Twee weken na de start van de behandeling werden er in het weefsel van het ulcus geen amoeben meer aangetroffen. Nabehandeling bestond uit iodoquinol 250 mg 3 d.d. p.o. gedurende 10 dagen. Zes weken na opname kon de patiënt in goede conditie het ziekenhuis verlaten en terugkeren naar Mali.

## BESCHOUWING

Symptomatische amoebiasis, veroorzaakt door de invasieve trofozoïeten van *Entamoeba histolytica*, presenteert zich meestal als amoebendysenterie of colitis en minder vaak als een leverabces. Cutane amoebiasis is een zeer zeldzame extra-intestinale presentatie, voor het eerst beschreven in 1891 door Nasse.<sup>1</sup> In recentere literatuur is slechts weinig te vinden over cutane amoebiasis. De ziekte kan het gevolg zijn van lokale doorbraak van een amoebenabces, hematogene versleping van trofozoïeten, een enterocutane fistel of van directe inoculatie van bestaande huidafwijkingen met de parasiet.<sup>2-4</sup> Tenslotte bestaan in endemische gebieden risico's op cutane amoebiasis na darmchirurgie. Bij onze patiënt was er een enterocutane fistel die een doorbraak vanuit de darm suggereerde.

Cutane amoebiasis presenteert zich als een zich snel uitbreidend, pijnlijk ulcus met veel necrosevorming. Het beeld kan verward worden met pyoderma gangraenosum als primaire aandoening dan wel in samenhang met een inflammatoire darmziekte.<sup>5,6</sup> Het onderscheid met pyoderma gangraenosum is van groot belang, omdat behandeling van deze aandoening bestaat uit corticosteroidoediening, die bij intestinale amoebiasis kan leiden tot exacerbatie met het risico van darmperforatie.

Bij een patiënt met huidulcera die ontstaan zijn in de tropen moet men met name denken aan een infectieuze oorzaak. Cutane leishmaniasis veroorzaakt door *Leishmania protozoa* manifesteert zich vaak als een solitaire ulcererende huidlaesie en is beschreven als oorzaak van perianale ulcera.<sup>7,8</sup> Polymicrobiële infecties van huidlaesies, bijvoorbeeld na een insectenbeet, kunnen leiden tot een snel progressief zogenaamd 'tro-



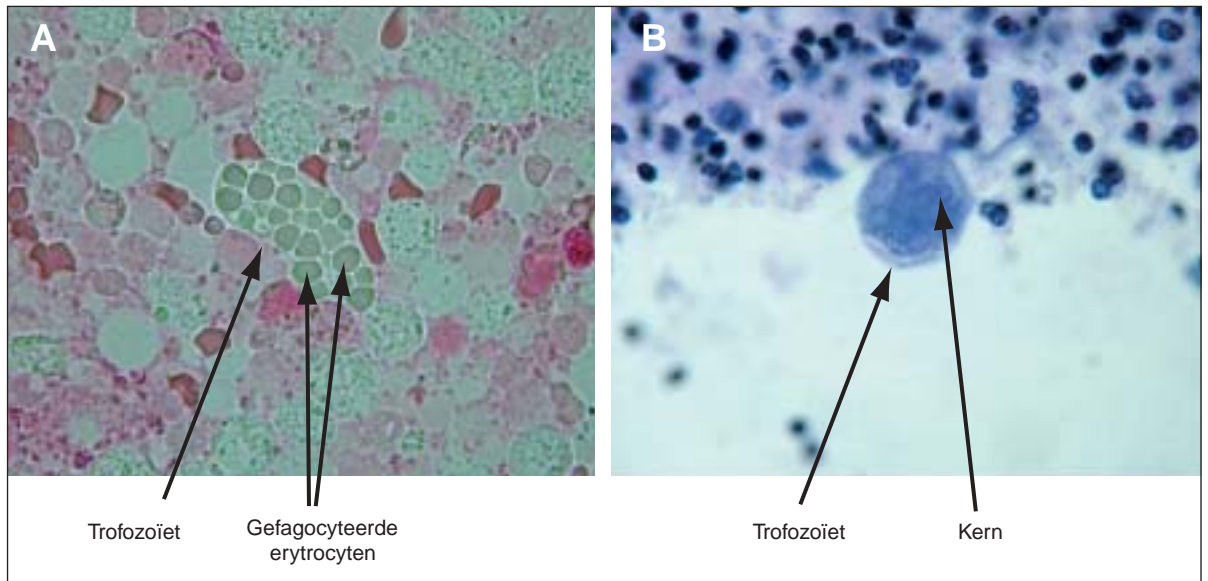
Figuur 1. Perianale ulceratie bij patiënt A.

pisch ulcus'.<sup>9</sup> Necrotiserende huidulcera kunnen ook veroorzaakt worden door atypische mycobacteriën, waarvan *Mycobacterium ulcerans*, verband houdend met het Buruli-ulcus, de bekendste verwekker is;<sup>10</sup> ook *Mycobacterium tuberculosis* is beschreven als veroorzaker van huidulcera. Cutane difterie veroorzaakt door *Corynebacterium diphtheria* kan in sporadische gevallen leiden tot ulceratieve huidlaesies.<sup>11</sup> Cutane manifestaties van diepe mycotische infecties, waaronder de verwekkers van de zogenaamde endemische mycosen, kunnen eveneens leiden tot uitgebreide ulceratieve ontstekingen.<sup>12,13</sup> Bij genitale en (peri)anale huidulcera moet men ook altijd de mogelijkheid van een seksueel overdraagbare aandoening overwegen, zoals lues en genitale herpes-simplex-infecties.<sup>14</sup>

Amoebiasis wordt veroorzaakt door *E. histolytica*, een protozoön dat in twee stadia voorkomt: cysten en trofozoïeten. De cysten zijn infectieus maar niet invasief. De trofozoïeten zijn door invasie van de darmwand verantwoordelijk voor intestinale verschijnselen en, middels versleping naar elders in het lichaam, voor extra-intestinale vormen van amoebiasis. De mens is de enige gastheer voor *E. histolytica*. Ongeveer 10% van de wereldpopulatie is met het protozoë geïnfecteerd.

Verreweg de meeste infecties (90%) met *E. histolytica* verlopen asymptomatisch, maar per jaar wordt 4-10% van de dragers ziek. De frequentste presentatie is een colitis, die in spaarzame gevallen fulminant kan verlopen, leidend tot een darmperforatie of het ontstaan van een toxisch megacolon.<sup>15,16</sup> Een amoebenabces in de lever is de meest voorkomende extra-intestinale manifestatie van amoebiasis; andere extra-intestinale ziekte lokalisaties zoals de hersenen of de huid zijn zeldzaam.

*E. histolytica* kan worden verspreid door fecaal verontreinigd drinkwater of voedsel, en in zeldzame gevallen door oraal of anaal geslachtsverkeer, met name onder homoseksuele mannen.<sup>17</sup> Het is niet geheel duidelijk welke factoren bepalend zijn voor het ontstaan van een invasieve infectie; ondervoeding wordt als risicofactor genoemd. Sinds lange tijd is bekend dat behandeling met corticosteroiden amoebendysenterie kan uitlokken en kan leiden tot een toxisch megacolon, darmperforaties of leverabcessen.<sup>18</sup> De kans op het ontstaan van invasieve amoebiasis lijkt niet verhoogd te zijn onder aidspatiënten.<sup>19</sup>



Figuur 2. Microscopische preparaten van materiaal uit de bodem van het ulcusweefsel. 2A; Trofozoïet met gefagocyteerde erythrocyten (hematofage amoëbe) in het directe eosinepreparaat van vers ulcusweefsel; de lengte van de trofozoïet bedraagt circa 30 µm. 2B; Trofozoïet met zichtbare kern in het met ijzerhematoxyline gekleurde preparaat van gefixeerd ulcusweefsel; de diameter van de trofozoïet is circa 25 µm.

De diagnostiek van intestinale amoebiasis berust van oudsher op het aantonen van cysten en trofozoïeten van *E. histolytica* in feces door middel van microscopisch onderzoek. Deze methode heeft echter een lage sensitiviteit en men kan er geen onderscheid mee maken tussen *E. histolytica* en de niet-pathogene, niet-invasieve *E. dispar*.<sup>16,20</sup> Alleen wanneer trofozoïeten met gefagocyteerde erythrocyten worden gezien, wordt dit als bewijzend beschouwd voor infectie met *E. histolytica*. Voor de diagnostiek van intestinale amoebiasis kunnen nieuwere methodes als PCR en antigeendetectie door middel van ELISA op fecesmonsters een onderscheid maken tussen *E. histolytica* en *E. dispar*. Deze methoden hebben een hoge sensitiviteit en specificiteit. Serumantistoffen tegen *E. histolytica* zijn bij 75 tot 85% van de patiënten met symptomatische amoebiasis aantoonbaar.<sup>20</sup>

De bepaling van serumantistoffen lijkt met name een plaats te hebben bij onderzoek van extra-intestinale amoebiasis. Voor het amoebenabces van de lever heeft serologisch onderzoek een hoge sensitiviteit (>94%) en specificiteit (>95%).<sup>16</sup> Bij een vroege infectie kunnen antistoffen nog afwezig zijn, maar in een later stadium zijn de betreffende uitslagen vrijwel altijd positief. Voor de diagnostiek van cutane amoebiasis kan men volstaan met het microscopisch aantonen van hematofage amoeben in schraapsel of biopten van de bodem van de huidlaesies.

Voor behandeling van invasieve amoebiasis zijn nitroimidazolen nog altijd buitengewoon effectief.<sup>16</sup> In Nederland heeft men de beschikking over metronidazol en tinidazol. Dit laatste middel is net iets effectiever, wordt beter verdragen en kan eenmaaldaags gedoseerd worden.<sup>15,16</sup> De schaarse publicaties over cutane amoebiasis rapporteren alle een vlotte en volledige reactie op medicamenteuze behandeling. Hoewel dit wellicht niet geheel rationeel is, hebben wij onze patiënt op gelei-

de van het herstel van de zeer uitgebreide afwijkingen langdurig behandeld. Metronidazol leidt niet tot eradicatie van *E. histolytica* en daarmee tot verdwijnen van dragerschap, aangezien metronidazol alleen werkzaam is op de in weefsels aanwezige trofozoïeten. De stadia die in het darmlumen aanwezig zijn, moeten behandeld worden met een zogenaamd 'contactamoebicide' zoals paromomycine (30 mg/kg/dag in 3 doses gedurende 7 dagen) of iodoquinol (10-15 mg/kg/dag gedurende 10 dagen). Diloxanide is in Nederland een niet langer te verkrijgen alternatief.

Diagnose en therapie van cutane amoebiasis zijn relatief eenvoudig, maar onbekendheid met deze aandoening leidt tot late herkenning, zoals ook bij de patiënt die 30 jaar geleden in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde werd beschreven.<sup>6</sup> Wanneer de aandoening wordt gemist en eventuele behandeling met corticosteroiden wordt ingesteld, kan dit ernstige gevolgen hebben. Cutane amoebiasis is uiterst zeldzaam, maar, gezien de toename van migratie en reizigersverkeer dienen ook artsen in Nederland met deze manifestatie rekening te houden.

#### LITERATUUR

1. Nasse D. Veber einen amoben befund bei leberabscesses dysenterie und nosocomialgangrin. *Arab Chir Klin* 1891;5:95.
2. Parshad S, Grover PS, Sharma A, et al. Primary cutaneous amoebiasis: case report with review of the literature. *Int J Dermatol* 2002;41:676-80.
3. Saul A. Amoebiasis cutis. *Int J Dermatol* 1982;21:472-5.
4. El-Zawahry M, el Komy M. Amoebiasis cutis. *Int J Dermatol* 1973;12:305-7.
5. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, et al. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangraenosum. *N Engl J Med* 2002;347:1412-8.
6. Sunarwan I, Rosekrans PCM. Huidamoebiasis (zich voordoen als pyoderma gangraenosum bij colitis ulcerosa). *Ned Tijdschr Geneesk* 1976;120,319-321.



7. Schmid ML, McKendrick MW, Lobo A, et al. A perianal ulcer. *Lancet* 1999;353:894.
8. Al Tawfiq JA, AbuKhamisin A. Cutaneous leishmaniasis: a 46-year study of the epidemiology and clinical features in Saudi Arabia (1956-2002). *Int J Infect Dis* 2004;8:244-50.
9. Aribi M, Poirriez J, Breuillard F. Guess what! Tropical phagedenic ulcer. *Eur J Dermatol* 1999;9:321-2.
10. Dobos KM, Quinn FD, Ashford DA, et al. Emergence of a unique group of necrotizing mycobacterial diseases. *Emerg Infect Dis* 1999;5:367-78.
11. Werdmuller BFM, Brakman M, Vreede RW. Een ulcus uit de tropen; cutane difterie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2414-6.
12. Trent JT, Kirsner RS. Identifying and treating mycotic skin infections. *Adv Skin Wound Care* 2003;16:122-9.
13. Meis JF, Goor H van, Verweij PE. Perianal ulcer. *Lancet* 1999;353:1881.
14. Bruisten SM, Cairo I, Fennema H, et al. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 601-5.
15. Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Amoebiasis. *N Engl J Med* 2003;348:1565-73.
16. Stanley Jr SL. Amoebiasis. *Lancet* 2003;361:1025-34.
17. Lowther SA, Dworkin MS, Hanson DL. Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar infections in human immunodeficiency virus-infected patients in the United States. *Clin Infect Dis* 2000;30:955-9.
18. Kanani SR, Knight R. Amoebic dysentery precipitated by corticosteroids. *Br Med J* 1969;3:114.
19. Lucas SB. Missing infections in AIDS. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84 Suppl 1:34-8.
20. Tanyuksel M, Petri WA, Jr. Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:713-29.

(vervolg van pag. 234)

6. Stern RS, Zierler S, Parrish JA. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet* 1980;1(8171):732-5.
7. Jones SK, Mackie RM, Hole DJ, et al. Further evidence of the safety of tar in the management of psoriasis. *Br J Dermatol* 1985;113:97-101.
8. Larko O, Swanbeck G. Is UVB treatment of psoriasis safe? A study of extensively UVB-treated psoriasis patients compared with a matched control group. *Acta Derm Venereol* 1982;62:507-12.
9. Maughan WZ, Muller SA, Perry HO, et al. Incidence of skin cancers in patients with atopic dermatitis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:612-5.
10. Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA, et al. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1981;117:465-8.
11. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996;135:533-7.
12. van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers MV. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology* 1998;197:31-6.
13. van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, et al. Patient compliance and disease management in the treatment of psoriasis in the Netherlands. *Dermatology* 2000;200: 292-8.

## VERENIGINGSNIEUWS

# Nieuwe rubrieksredacteur Referaten



Dr. Robert L. van Leeuwen.

O nlangs heeft dr. Th.W. van den Akker de wens te kennen gegeven om zijn werkzaamheden als Redacteur van de rubriek Referaten te mogen beëindigen in verband met het aanvaarden van een belangrijke functie in het Consilium. Theo heeft zich de laatste jaren samen met dr. Tom J. Stoof met groot enthousiasme - en met succes - ingezet om de Rubriek een vaste plaats in de reguliere nummers van het Tijdschrift te geven. Wij allen zijn hem daarvoor zeer dankbaar.

De Redactie is verheugd u te kunnen mededelen dat zijn plaats zal worden ingenomen door een jonge collega en wel dr.

R.L. van Leeuwen. Robert is opgeleid tot dermatoloog aan de Rijksuniversiteit Leiden. Hij is in 1996 gepromoveerd op het onderwerp melanoom. Het onderzoek daarvoor heeft hij verricht aan de Harvard Medical

School in de V.S. Momenteel is collega van Leeuwen werkzaam in het Ziekenhuis Lievensberg te Bergen op Zoom.

Op het redactioneel vlak heeft Robert zijn sporen verdiend. U kent ongetwijfeld zijn site [huidinfo.nl](http://huidinfo.nl), waarvan hij oprichter is en waar hij de hoofdredactie voert. In het februarinummer heeft u kunnen lezen hoe vaak de patiënteninformatiefolders op zijn succesvolle site worden bezocht.

Tom Stoof en Robert van Leeuwen zullen zorg dragen voor zes referaten per jaar. Drie daarvan zijn klinisch georiënteerd. De overige hebben betrekking op wat meer basale onderwerpen en zullen worden geschreven door leden van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie. Hierbij zal overigens altijd een duidelijke link met de kliniek worden gelegd.

Namens de redactie,  
Anton C. de Groot, hoofdredacteur

# Koolteer in de dermatologie anno 2005

**P.G.M. van der Valk**

**K**oolteer (teer) wordt al eeuwenlang toegepast bij de behandeling van psoriasis en eczeem. De effectiviteit van teer bij de bestrijding van deze met jeuk, ontsteking en verdikking van de huid gepaard gaande aandoeningen wordt door de meeste dermatologen onderschreven, hoewel dubbelblind placebo-gecontroleerd vergelijkend onderzoek door de karakteristieke geur en kleur van teer niet mogelijk is. Teer wordt, mits het niet wordt aangebracht op sterk inflammatoire laesies, doorgaans goed verdragen. Kortetermijnbijwerkingen zijn folliculitis, huidirritatie, fototoxische reacties en allergisch contacteczeem. Koolteer bevat bestanddelen waarvan in dierstudies is aangetoond en bij chronische beroepsmatige blootstelling is gebleken dat ze carcinogeen zijn. Bij patiënten die met teertherapie behandeld zijn zou derhalve een verhoogde kans op kanker van de huid en van interne organen aanwezig kunnen zijn. Een toename van huidkanker bij met teer behandelde patiënten is echter alleen beschreven in combinatie met therapeutische ultravioletbelichting met kunstmatige bronnen.<sup>1</sup> Bij dermatologisch gebruik van teer zijn er tot nu toe onvoldoende aanwijzingen voor een verhoogd voorkomen van huid- en inwendige tumoren. Men kan zich afvragen of dit verband er werkelijk niet is, of dat het nog niet is aangetoond, bijvoorbeeld, omdat de tot op heden uitgevoerde studies te klein van omvang waren, de follow-up onvoldoende lang en er geen rekening gehouden werd met andere risicofactoren voor (huid)kanker.

Of er in de toekomst plaats is voor behandeling met teer hangt met name af van de volgende factoren:

- Het (nog nauwkeurig vast te stellen) toegenomen risico op maligniteit van huid en andere organen door het gebruik van teer.
- De effectiviteit van teer in relatie tot de risico's op korte en lange termijn.
- Ontwikkeling van goede veilige en effectieve alternatieven.

In Nijmegen zijn de Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek van de RUN (hoofd Prof. B. Kiemeny) en de Afdeling Dermatologie in 2003 gestart met een grootschalig epidemiologisch onderzoek naar het risico van maligniteiten door het gebruik van teer. Daarnaast is er een samenwerkingsverband tussen de Afdeling Toxicologie van de RUN (hoofd dr. P. Scheepers) en de Afdeling Dermatologie om te komen tot risicoschatting op basis van bio(effect)monitoring en modellering.

We hopen dan ook in de komende jaren te komen tot een nauwkeurigere inschatting van de risico's samenhangend met het gebruik van teer.

## Samenvatting

Koolteerpreparaten worden door veel dermatologen voorgeschreven bij chronische huidziekten. Koolteerpreparaten bevatten echter carcinogene stoffen. Niettemin zijn er op dit moment geen duidelijke aanwijzingen dat therapeutische toepassing van koolteer leidt tot een verhoogd risico van huidkanker of interne maligniteiten. Verder onderzoek is nodig om te komen tot een juiste plaatsbepaling van het gebruik van teer in de behandeling van huidziekten.

## Summary

Coal tar is prescribed by many dermatologists in the treatment of chronic skin diseases. However, coal tar contains carcinogens. Nevertheless, until now the use of therapeutic coal tar has not been clearly associated with an increased risk of skin or internal cancer. More studies are needed to define the place of tar in the treatment of skin diseases.

## koolteer, carcinogene stoffen

### coal tar, carcinogens

Het inschatten van de effectiviteit en veiligheid van teer in relatie tot de nu en in de toekomst voor handen zijnde alternatieven is moeilijk. Op dit moment lijkt teer echter nog een belangrijke rol te spelen in het therapeutisch arsenaal van de dermatoloog, zoals blijkt uit de uitslag van de enquête waarvan de resultaten elders in dit tijdschrift worden gepresenteerd.<sup>2</sup> Vooralsnog is het onverstandig het kind met het badwater weg te gooien.

Het is echter wenselijk om onnodig (langdurig) gebruik te voorkomen en onnodige beroepsmatige blootstelling bij de bereiding (apotheek) of het aanbrengen (verpleegkundigen) van teer te vermijden. Elders in dit tijdschrift worden de (geruststellende) resultaten gepresenteerd van een studie naar de beroepsmatige blootstelling aan teer bij verpleegkundigen die patiënten met teer inzalven.<sup>3</sup> Uit deze studie blijkt dat de systemische blootstelling gering is, vooral via de huid plaatsvindt en waarschijnlijk te vermijden valt door het dragen van handschoenen.

## LITERATUUR

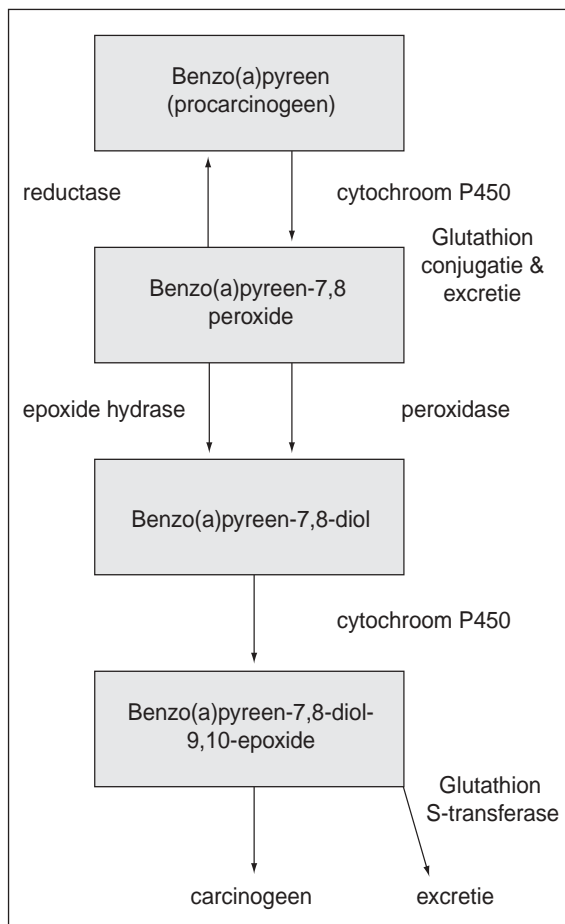
1. Roelofzen JHJ, Kiemeny LALM, Aben KKH, et al. Het gebruik van teer in de dermatologie. *Ned Tijdschr Geneesk*, aangeboden voor publicatie.
2. Roelofzen JHJ, Khawar AJM, Kiemeny LALM, et al. Het behandelbeleid van psoriasis en eczeem van dermatologen in Nederland en Vlaanderen. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;15:230-3.
3. van Houtum JLM, Scheepers PTJ, Hertsberg S, et al. Blootstelling van verpleegkundigen aan PAK tijdens koolteerbehandelingen in de kliniek. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;15:227-9.

# Blootstelling van verpleegkundigen aan polycyclische aromatische koolwaterstoffen tijdens koolteerbehandelingen in de kliniek

J.L.M. van Houtum,<sup>1</sup> P.T.J. Scheepers,<sup>2</sup> J.H.J. Roelofzen,<sup>2</sup> S. Hertsberg,<sup>2</sup> R. Anzion,<sup>2</sup> P.G.M. van der Valk<sup>1</sup>

## INLEIDING

Koolteerpreparaten bevatten polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's). Hiervan zijn er enkele carcinogeen, zoals benzo(a)pyreen (BaP), benz(a)nthraceen en dibenz(a,h)anthraceen. In het lichaam opgenomen PAK's worden eerst door het



Figuur 1. Metabolisme en activering van benzo(a)pyreen in benzo(a)pyreen-7,8-diol-9,10-epoxide dat aan DNA kan binden.

## Samenvatting

Bij het zalven van patiënten met koolteerpreparaten kunnen verpleegkundigen blootgesteld worden aan polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's). Pyreen is een belangrijke component van teer. Aangezien van personen met een beroepsmatige blootstelling aan PAK's aangetoond is dat zij een verhoogd risico hebben van kanker, dient deze blootstelling zoveel mogelijk te worden vermeden. Wij bestudeerden bij 13 verpleegkundigen, die direct betrokken waren bij het zalven met teer, de systemische blootstelling aan pyreen met behulp van bepaling van een metaboliet van pyreen in de urine. Slechts een geringe verhoging, ruim binnen de normaalwaarden, werd waargenomen en wel bij 9 verpleegkundigen. Deze opname van PAK uit teer kan waarschijnlijk worden voorkomen door het consequent dragen van handschoenen.

## Summary

Nurses can be exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), when applying coal tar to the skin of patients. Pyrene is an important component of tar. An increased risk of cancer has been reported in workers exposed to PAHs. Therefore, exposure to PAHs of nurses should be avoided as much as possible. We studied in 13 nurses, actively involved in tar treatment, the systemic exposure by measuring a metabolite of pyrene in the urine. Only a small increase was observed, clearly within the normal range. This uptake of PAHs from tar can probably be avoided by consistently wearing gloves.

## polycyclische aromatische koolwaterstoffen, koolteer, 1-hydroxypyreen

## polycyclic aromatic hydrocarbons, coal tar, 1-hydroxypyrene

cytochroom P450 omgezet in reactieve metabolieten (figuur 1). Sommige hiervan kunnen een binding met DNA aangaan, waardoor mutaties kunnen ontstaan, en zo uiteindelijk kanker veroorzaken.<sup>1</sup> De primaire metabolieten kunnen ook worden geconjugeerd tot secundaire metabolieten en zo worden uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet in de urine is geconjugeerd 1-hydroxypyreen (1-OHP), een metaboliet van pyreen (PYR). De uitscheiding van 1-OHP is een marker voor de opname van PAK's.<sup>2</sup>



teer ten opzichte van de uitgangswaarde. Op grond van de metingen op de werkplek en de kinetiek van uitscheiding van 1-OHP kan worden geconcludeerd dat huid de belangrijkste opnameroute was. In vergelijking met niet-beroepsmatig blootgestelde personen (referentiewaarde van 0,24  $\mu\text{mol/mol}$  creatinine voor niet-rokers en 0,76  $\mu\text{mol/mol}$  creatinine voor rokers) valt de 1-OHP-uitscheiding van de verpleegkundigen ruim binnen de referentiewaarden. Omdat huidcontaminatie bijdraagt aan de systemische blootstelling, adviseren wij het consequent dragen van handschoenen. Nader onderzoek naar optimale huidprotectie (type handschoen, frequentie van handschoenen wisselen) dient plaats te gaan vinden.

## LITERATUUR

1. Hall M, Grover PL. Polycyclic aromatic hydrocarbons, metabolism, activation and tumour initiation. In: Cooper CS, Grover PL (Eds.). *Chemical carcinogenesis and mutagenesis. I. Handbook of experimental pharmacology*, Vol. 94/1. Londen: Springer-Verlag, 1990; pp 327-72.
2. Jongeneelen FJ, Bos RP, Anzion RB et al. I: Biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons. Metabolites in urine. *Scand J Work Environ Health* 1986;12:137-43.
3. JHJ Roelofzen, LALM Kiemeny, KKH Aben. Het gebruik van teer in de dermatologie. Aangeboden voor publicatie.

# De behandeling met teer van psoriasis en eczeem door dermatologen in Nederland en Vlaanderen in relatie tot therapeutische alternatieven

**J.H.J. Roelofzen<sup>1</sup>, A.J.M. Khawar<sup>1</sup>, K.K.H. Aben<sup>1,4</sup>,  
L.A.L.M. Kiemeny<sup>1,3,4</sup>, J.L.M. van Houtum<sup>2</sup>,  
P.G.M. van der Valk<sup>2</sup>**

## INLEIDING

Psoriasis en eczeem zijn chronische huidziekten, waarvoor patiënten vaak jarenlang behandeld moeten worden. Voor de behandeling van deze dermatosen zijn vele middelen beschikbaar. Een van deze middelen is koolteer. De laatste jaren is enige terughoudendheid ontstaan bij dermatologen in het gebruik van teer. Een van de redenen hiervoor is de mogelijke carcinogeniteit bij het gebruik van koolteer in de dermatologie. In studies waarin personen langdurig beroepsmatig waren blootgesteld aan teer werden verhoogde risico's gevonden voor het ontstaan van non-melanoma huidtumoren.<sup>1-5</sup> Bij dermatologisch gebruik van teer hebben studies tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Eén studie heeft een verhoogd voorkomen van huidtumoren gevonden na teergebruik in combinatie met lichttherapie<sup>6</sup>; andere studies vonden echter geen verhoogde kankerrisico's.<sup>7-10</sup> Onzekerheid blijft bestaan door gebrek aan grootschalige epidemiologische studies. Daarom is eind 2003 in het UMC St Radboud een grootschalig cohortonderzoek gestart naar het risico van het ontwikkelen van (huid)kanker na teerbehandeling bij patiënten met psoriasis of eczeem. Deze studie ("Late

effects of coal tar treatment in eczema and psoriasis. The Radboud study"; LATER-study) wordt verricht bij 10.000 patiënten met psoriasis of eczeem, die zijn gediagnosticeerd vóór 1990. Aan de hand van informatie uit medische dossiers en vragenlijsten, gevolgd door koppelingen met ziekteregisters, wordt nagegaan of patiënten die behandeld zijn met teer een verhoogd kankerrisico hebben in vergelijking met zowel patiënten die geen teer kregen als met de algemene populatie.

Vanwege de mogelijke carcinogeniteit en andere redenen (patiëntonvriendelijkheid, moeilijke verkrijgbaarheid bij apotheken, twijfel over werkzaamheid) lijkt het gebruik van teer de laatste jaren te zijn afgenomen. Toch zijn er dermatologen die teer nog een goed en veilig middel vinden bij de behandeling van psoriasis en eczeem. Om een inventarisatie te maken van het teergebruik werd als onderdeel van de LATER-studie een enquête gehouden onder dermatologen in Nederland en Vlaanderen.

## MATERIAAL EN METHODE

Een vragenlijst werd opgesteld waarin aan dermatologen werd gevraagd naar het behandelbeleid bij milde/matige psoriasis, ernstige psoriasis, mild/matig eczeem en ernstig eczeem. Voor elk van deze vier mogelijkheden werd gevraagd welke middelen de dermatoloog doorgaans bij die vorm van psoriasis of eczeem voorschrijft. Daarnaast

Afdelingen Epidemiologie en Biostatiek<sup>1</sup>, Dermatologie<sup>2</sup> en Urologie<sup>3</sup>, Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen; Integraal Kankercentrum Oost<sup>4</sup>, Nijmegen.

### Samenvatting

Een van de lokale middelen bij de behandeling van psoriasis en eczeem is koolteer. De laatste jaren is enige terughoudendheid ontstaan bij het gebruik van teer in de dermatologie. Een van de redenen hiervoor is de mogelijke carcinogeniteit van teer bij dermatologisch gebruik. Om het behandelbeleid bij psoriasis en eczeem te inventariseren, met hierbij speciale aandacht voor teergebruik, werd een enquête gehouden onder Nederlandse en Vlaamse dermatologen. Bij de behandeling van deze huidandoeningen wordt teer door 78% van de Nederlandse dermatologen en 72% van de Vlaamse dermatologen voorgeschreven. Teer blijft dus een belangrijke therapie mogelijkheid voor de behandeling van psoriasis en eczeem, ondanks de onzekerheid over de carcinogeniteit. Toekomstig onderzoek moet een goede afweging mogelijk maken tussen de risico's van gebruik en effectiviteit van teerpreparaten enerzijds en de risico's en effectiviteit van alternatieven anderzijds.

### Summary

In the past decades, coal tar has been a well-established therapy for psoriasis and eczema. Over the past years, the use of coal tar in dermatological practice has diminished. This is caused by several reasons under which the uncertainty on carcinogenicity with dermatological use of coal tar. To investigate the treatment policy for psoriasis and eczema, with special emphasis to the use of coal tar, a survey was conducted among Dutch and Flemish dermatologists. In the treatment of these dermatoses tar is used by 78% of the Dutch dermatologists and 72% of the Flemish dermatologists. Despite the uncertainty on carcinogenicity, many dermatologists still prescribe coal tar preparations. So far, coal tar remains an important therapy for psoriasis and eczema. Future research has to make a risk estimate for the use of coal tar and compare this to the risk of other therapies that are available for the treatment of these skin disorders.

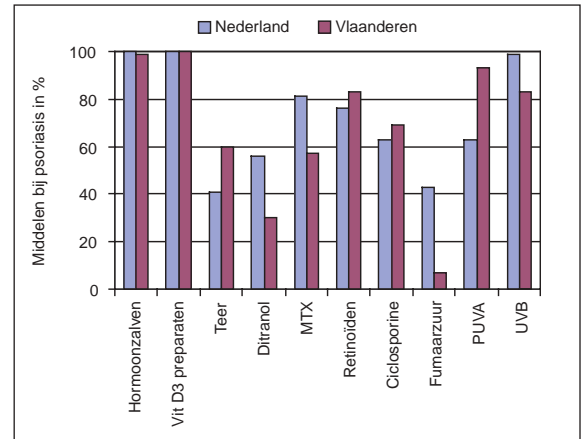
### koolteer, psoriasis, eczeem

### coal tar, psoriasis, eczema

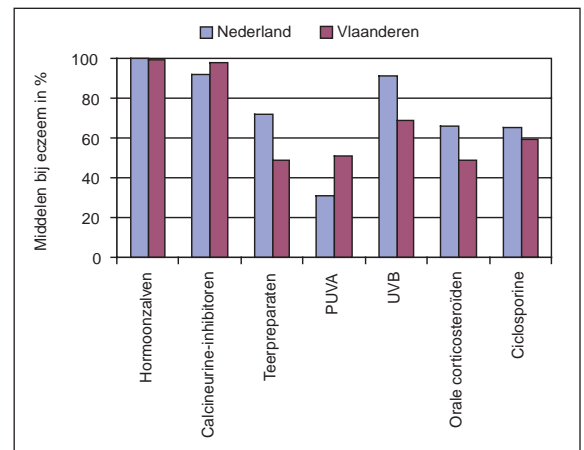
werd gevraagd naar middelen die een dermatoloog in het verleden voorschreef, maar nu niet meer gebruikt; hierbij werd ook gevraagd naar de reden van stoppen. Tenslotte werd gevraagd naar het beleid van een dermatoloog in het geval van een zwangere patiënte. De vragenlijsten waren anoniem.

De vragenlijsten werden gestuurd naar leden van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (aantal: 360) en Nederlandstalige leden van de Belgische Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (aantal: 328). Na drie weken werd een herinnering gestuurd.

De data werden ingevoerd en geanalyseerd in SPSS versie 12.



Figuur 1. Percentage gebruik van de diverse middelen bij de behandeling van psoriasis.



Figuur 2. Percentage gebruik van de diverse middelen bij de behandeling van eczeem.

## RESULTATEN

### Respons

Er werden 236 vragenlijsten door Nederlandse dermatologen teruggestuurd (65,6%). Bij binnenkomst waren 11 vragenlijsten onjuist ingevuld of leeg teruggestuurd, omdat deze leden niet (meer) klinisch werkzaam waren. In de analyse werden daarom 225 vragenlijsten gebruikt. 153 Vragenlijsten werden teruggestuurd door Vlaamse dermatologen (46,6%). Vijf vragenlijsten waren onjuist ingevuld of leeg teruggestuurd, zodat uiteindelijk 148 vragenlijsten in de analyse werden meegenomen.

Er zijn duidelijke verschillen in de verdeling over de verschillende soorten van zorginstellingen waarin Nederlandse en Vlaamse dermatologen werkzaam zijn. In Nederland is het grootste deel van dermatologen werkzaam in een perifere ziekenhuis (71%), terwijl Vlaamse dermatologen vooral in een privé-praktijk werkzaam zijn (51%; tabel 1).

### Teergebruik

78% Van de Nederlandse dermatologen en 72% van de Vlaamse dermatologen schrijven teerpreparaten voor bij

behandeling van psoriasis en/of eczeem. Teerpreparaten worden door Nederlandse dermatologen vooral voorgeschreven bij eczeem (72%) en minder bij psoriasis (41%; tabel 2). Vlaamse dermatologen schrijven teerpreparaten meer voor bij psoriasis (60%) dan bij eczeem (49%). Liquor carbonis detergens is het meest voorgeschreven teerpreparaat. Er zijn geen grote verschillen in het gebruik van teer tussen dermatologen werkzaam in een academisch ziekenhuis, perifeer ziekenhuis of privé-praktijk. Teer wordt ongeveer even vaak voorgeschreven bij een milde/matige of ernstige vorm van eczeem of psoriasis (tabel 3).

Het grootste deel van de dermatologen, zowel in Nederland als Vlaanderen, schrijft geen teer voor tijdens de zwangerschap (tabel 4). Hetzelfde geldt voor het gebruik van ditranol tijdens de zwangerschap, maar lokale corticosteroiden worden wel regelmatig voorgeschreven bij zwangere patiënten.

**Overige middelen bij psoriasis (figuur 1)**

Lokale corticosteroiden worden zeer frequent voorgeschreven bij de behandeling van psoriasis. Bij een milde tot matige psoriasis worden voornamelijk klasse 3 corticosteroiden voorgeschreven; bij ernstige vormen van psoriasis worden vooral klasse 4 corticosteroiden gebruikt. Vitamine D3-preparaten worden eveneens veel gebruikt bij de behandeling. Minder vaak gebruikt worden ditranol en teerpreparaten. Indien orale therapie geïndiceerd is, gebruiken Nederlandse dermatologen vooral methotrexaat en retinoïden. In Vlaanderen hebben retinoïden en ciclosporine de voorkeur. Fumaarzuur wordt door Vlaamse dermatologen nauwelijks voorgeschreven. Lichttherapie wordt vaak toegepast bij de behandeling van psoriasis. Nederlandse dermatologen schrijven vooral UVB voor (99%) en minder vaak PUVA (63%), in Vlaanderen wordt meer PUVA gebruikt dan UVB (93% vs. 83%). Evenals orale therapie, wordt lichttherapie gereserveerd voor de meer ernstige vormen van psoriasis. 15% Van de dermatologen gaf aan middelen te gebruiken die niet in de lijst voorkwamen. De meest genoemde middelen hierbij waren emollientia, salicylzuur en betamethasondipropionaat/calcipotriol (Dovobet®). Zes keer werd het gebruik van de recent geïntroduceerde biologicals genoemd. Omdat deze middelen (nog) niet geregistreerd waren ten tijde van de enquête, zullen deze middelen in trials moeten zijn voorgeschreven.

**Overige middelen bij eczeem (figuur 2)**

Corticosteroiden worden zeer frequent voorgeschreven bij de lokale behandeling van eczeem. Bij mild tot matig eczeem worden klasse 2 corticosteroiden het meest voorgeschreven, bij ernstige vormen van eczeem worden met name klasse 3 corticosteroiden gebruikt. Ook de calcineurine-remmers, tacrolimus (Protopic®) en pimecrolimus (Elidel®), worden frequent voorgeschreven. In Nederland wordt met name tacrolimus voorgeschreven (92% vs. 40%); Vlaamse dermatologen schrijven beide middelen even vaak voor (96% vs. 93%). Teerpreparaten worden minder vaak voorgeschreven dan hormoonzalven

**Tabel 1. Verdeling van Nederlandse en Vlaamse dermatologen over de verschillende soorten van zorginstellingen waarin zij werkzaam zijn.**

	Academisch ziekenhuis (%)	Perifeer ziekenhuis (%)	Privé-praktijk (%)
Nederland	16	77	7
Vlaanderen	17	32	51

**Tabel 2. Gebruik van teerpreparaten door dermatologen in Nederland en Vlaanderen bij de behandeling van psoriasis en eczeem.**

	Nederland (%)		Vlaanderen (%)	
	psoriasis	eczeem	psoriasis	eczeem
Teer	41	72	60	49
Pix lithanthracis	24	38	14	16
Liquor carbonis detergens	30	66	56	48
Pix liquida	5	13	0	3

**Tabel 3. Gebruik van teerpreparaten bij psoriasis en eczeem, onderverdeeld in een milde/matige en een ernstige vorm.**

	Nederland (%)	Vlaanderen (%)
Psoriasis	41	60
Mild/matig	32	56
Ernstig	32	45
Eczeem	72	49
Mild/matig	66	42
Ernstig	59	38

en calcineurine-remmers. Lichttherapie wordt frequent gegeven bij de behandeling van eczeem (tabel 5). UVB wordt hierbij meer voorgeschreven dan PUVA en het wordt voornamelijk toegepast bij een ernstige vorm van eczeem. Orale therapieën zijn voorbehouden voor de ernstige vormen van eczeem (tabel 5). Corticosteroiden en ciclosporine worden hierbij ongeveer even vaak voorgeschreven (63% vs. 59%). 15% Van de dermatologen schrijft middelen voor die niet in de lijst werden genoemd. De meest genoemde middelen waren emollientia, orale/lokale antibiotica en antihistaminica.

**Middelen die in het verleden werden gebruikt, maar nu niet/nauwelijks meer worden voorgeschreven (tabel 6)**

In totaal werd 168 keer aangegeven dat een middel ooit werd gebruikt, maar dat een dermatoloog het nu niet meer, of veel minder, voorschrijft. De meest genoemde middelen, door 92 dermatologen aangegeven, zijn teerpreparaten. Als meest voorkomende reden (42x genoemd) geven dermatologen op dat teerpreparaten niet of moeilijk verkrijgbaar zijn bij de apotheek. Als tweede meest voorkomende reden (11x) wordt de patiëntonvriendelijkheid aangegeven. Als derde reden (10x) wordt de mogelijke carcinogeniteit genoemd.

Tabel 4. **Beleid van dermatologen met betrekking tot het voorschrijven van lokale therapieën tijdens de zwangerschap. Percentages zijn berekend op basis van Nederlandse en Vlaamse dermatologen tezamen.**

	ja, de hele zwangerschap (%)	ja, maar niet in het eerste trimester (%)	nee (%)
Teer	9,3	8,7	82,0
Ditranol	3,0	3,8	93,1
Corticosteroiden	76,8	17,3	5,9

Tabel 5. **Gebruik van lichttherapie en orale middelen bij de behandeling van eczeem door dermatologen in Nederland en Vlaanderen.**

	Nederland (%)	Vlaanderen (%)
PUVA	31	51
mild/matig eczeem	9	13
ernstig eczeem	38	51
UVB	91	69
mild/matig eczeem	62	26
ernstig eczeem	89	69
orale corticosteroiden	66	49
mild/matig eczeem	9	4
ernstig eczeem	65	50
ciclosporine	65	59
mild/matig eczeem	11	4
ernstig eczeem	64	59

Tabel 6. **Middelen die dermatologen niet langer voorschrijven met hierbij de meest genoemde reden van stoppen.**

Middel	Aantal maal genoemd	Meest genoemde reden van stoppen
Teer	92	niet/moeilijk verkrijgbaar bij apotheek
Ditranol	26	patiëntonvriendelijk
Retinoïden	6	bijwerkingen en onvoldoende effectief
Ciclosporine	12	bijwerkingen
Fumazuur	2	onvoldoende effectief
Methotrexaat	2	bijwerkingen, betere alternatieven
PUVA	9	carcinogeniteit/bijwerkingen
Vit. D3-preparaten	3	onvoldoende effectief
Overige	16	-
Totaal	168	

## BESPREKING

Uit deze enquête blijkt dat lokale corticosteroiden zeer frequent worden voorgeschreven bij de behandeling van zowel psoriasis als eczeem. Bij psoriasis worden ook frequent vitamine D<sub>3</sub>-preparaten voorgeschreven. Dit is

in overeenstemming met diverse enquêtes die werden uitgevoerd onder patiënten met psoriasis.<sup>11-13</sup> De recentelijk geïntroduceerde calcineurine-remmers worden zowel in Nederland als Vlaanderen veel voorgeschreven bij de behandeling van eczeem. Lichttherapie en orale middelen worden beschouwd te zijn geïndiceerd voor de meer ernstige vormen van psoriasis en eczeem.

Teerpreparaten lijken veelal een tweedekeuze therapie, maar veel dermatologen schrijven toch teerpreparaten voor. In totaal gaven 92 dermatologen aan dat zij in het verleden teerproducten hebben voorgeschreven, maar dat vandaag de dag niet of nauwelijks meer doen. De meest voorkomende reden hiervoor is de moeilijke verkrijgbaarheid van teerpreparaten bij de apotheek. Door de overheid is vastgelegd dat koolteerproducten als een potentieel kankerverwekkende stof behandeld moet worden, waardoor apothekers verplicht zijn strenge voorzorgsmaatregelen te treffen bij de productie van teerproducten. Niet alle apothekers kunnen/willen daarom nog langer teerpreparaten bereiden. Andere dermatologen geven als reden de moeilijke poliklinische toepassing van teer. Omdat teerpreparaten verkleuringen geven van kleren en meubels, is het soms niet mogelijk om teerpreparaten als thuisbehandeling te gebruiken. Een aantal dermatologen geeft als reden de mogelijke carcinogeniteit van teer aan. Hiervoor bestaat echter nog geen eenduidig bewijs. Daarom zijn meer grootschalige epidemiologische studies nodig bij voldoende patiënten en dienen deze voldoende lang gevolgd te worden.

Ondanks deze nadelen aan het gebruik van teer, blijkt het toch nog door veel dermatologen te worden voorgeschreven. Teer blijft dus een belangrijke therapiemogelijkheid voor de behandeling van psoriasis en eczeem. Toekomstig onderzoek moet een goede afweging mogelijk maken tussen de risico's van gebruik en effectiviteit van teerpreparaten enerzijds en de risico's en effectiviteit van alternatieven anderzijds.

## LITERATUUR

- Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 1997;8:444-72.
- Donato F, Monarca S, Marchionna G, et al. Mortality from cancer and chronic respiratory diseases among workers who manufacture carbon electrodes. *Occup Environ Med* 2000;57:484-7.
- International Agency for Research on Cancer. Coal-tars and derived product. Polynuclear Aromatic Compounds, part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots. *IARC, Monograph Eval Carcinog Risk Chem Humans* 1985;35:83-159.
- Partanen T, Boffetta P. Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1994;26:721-40.
- Tsai PJ, Shieh HY, Lee WJ, et al. Health-risk assessment for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in a carbon black manufacturing industry. *Sci Total Environ* 2001;278:137-50.

(vervolgd op pag. 227)



# Unilaterale naevoïde teleangiectasia

S.G. van der Linden<sup>1</sup>, M.M.B. Seyger<sup>1</sup>, J.J. Rijzewijk<sup>2</sup>,  
C.J.M. van der Vleuten<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 21-jarige vrouw werd naar ons verwezen wegens sinds 8 jaar bestaande asymptomatische plekjes op haar linkerarm en het linkerdeel van de romp. Haar voorgeschiedenis vermeldde geen bijzonderheden. Medicatie gebruikte ze niet. De familieanamnese leverde geen bijzonderheden op.

### Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek werden op de romp en de linkerarm scherp omschreven maculae gezien met teleangiectasieën omgeven door een witte hof (anemische halo) gedeeltelijk in het verloop van de Blaschko-lijnen (figuren 1 en 2). Op de tong en onderlip werden multipole erythemateuze papels gezien.

### Differentiële diagnose

Gedacht werd aan de ziekte van Rendu-Osler-Weber (segmentaal), teleangiectasia macularis eruptiva perstans en unilaterale naevoïde teleangiectasia.

### Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek toonde geen relevante afwijkingen. Histologisch onderzoek liet in de oppervlakkige dermis teleangiëctatisch verwijde dunwandige vaten met een beperkt lymfocytair infiltraat zien, geen toename van mestcellen, de PAS-kleuring was negatief.

### Conclusie

Unilaterale naevoïde teleangiectasia (UNT).

## BESPREKING

De patiënte werd besproken in de werkgroep voor hemanjiomen en congenitale vaatanomalieën (HECOVAN). Tot de diagnose werd gekomen op basis van het ontbreken van symptomen van de ziekte van Rendu-Osler-Weber, zoals neusbloedingen, anemie en het familiair voorkomen. Anderzijds werd de diagnose UNT ondersteund door de overwegend unilaterale distributie, het ontbreken van andere efflorescenties, het op latere leef-

### Samenvatting

Wij beschrijven een patiënte met een verworven unilaterale vasculaire aandoening. De klinische presentatie en het aanvullend onderzoek leidden tot de diagnose unilaterale naevoïde teleangiectasia (UNT). Dit is een zeldzaam ziektebeeld dat zowel aangeboren als verworven kan zijn. De afwijking bestaat uit multipole teleangiectasieën in het verloop van Blaschko-lijnen.

### Summary

We describe a patient with an acquired unilateral vascular lesion. We diagnosed unilateral nevoid telangiectasia (UNT) on the basis of the clinical presentation and additional investigations. UNT is a rare disease, which can be acquired or congenital and consists of multiple telangiectasias following the Blaschko lines.

**unilaterale naevoïde teleangiectasia,  
Blaschko-lijnen, therapie-resistent**

**unilateral nevoid telangiectasia, Blaschko  
lines, therapy resistant**



Figuur 1. Teleangiectasieën omgeven door een witte hof op de linkerzijde van het coeür en de bovenarm.

tijd ontstaan en het ontbreken van klachten zoals jeuk. De patiënte onderging enkele malen op proef een behandeling met de cynosure photogenica laser (585 nm, 0,45 milliseconde pulslengte met fluences tussen 5-6 J/cm<sup>2</sup> en een probediameter van 7 mm). Hierop leken de afwijkingen in eerste instantie te verbeteren, maar na enige weken recideerden de teleangiectasieën. Een hogere instelling was gecontraïndiceerd wegens het verschijnen van hyperpigmentaties. Ook in de literatuur is de therapie-resistentie van deze aandoening voor behandeling met de pulsed dye laser beschreven. Bij gebrek aan alternatieven werd bij de patiënte de behandeling gestaakt.

UNT is een zeldzaam huidbeeld, dat als aangeboren vorm voornamelijk bij jongens voorkomt. De verwor-

<sup>1</sup>Afdeling Dermatologie<sup>1</sup>, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen, <sup>2</sup>Afdeling Dermatologie<sup>2</sup>, Elkerliek Ziekenhuis, Locatie Helmond.



Figuur 2. Detail coeur links.

ven vorm komt vooral bij vrouwen voor, waarschijnlijk onder invloed van een toename van oestrogenen tijdens de puberteit of zwangerschap.<sup>1,2</sup> Bij volwassen mannen is de aandoening geassocieerd met alcoholische levercirrose of hepatitis.<sup>3</sup>

Het histologisch onderzoek bij UNT toont alleen verwijde capillairen in de oppervlakkige dermis. UNT

is doorgaans niet geassocieerd met andere afwijkingen, hoewel viscerale betrokkenheid is beschreven.<sup>4,5</sup> Bij onze patiënte was sprake van betrokkenheid van de tong en de onderlip.

Behandeling kan geschieden met een vaatlaser, maar de recidiefkans is erg hoog.

#### LITERATUUR

1. Wollina U, Barta U, Uhlemann C, Oelzner P. Acquired nevoid telangiectasia. *Dermatology* 2001; 203: 24-26.
2. Tok J, Berberian BJ, Sulica VI. Unilateral nevoid telangiectasia syndrome. *Cutis* 1994;53:53-4.
3. Hynes LR, Shenefelt PD. Unilateral nevoid telangiectasia: occurrence in two patients with hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 819-22.
4. Wilkin JK, Smith G, Cullison DA, Peters GE, Rodriguez-Rigua LJ, Feucht CL. Unilateral dermatomal superficial telangiectasia. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 468-477.
5. Capron JP, Kantor G, Dupas JL et al. Unilateral nevoid telangiectasia and chronic liver disease. Report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1981;76:47-51.
6. Anderton RL, Smith JG Jr. Unilateral nevoid telangiectasia with gastric involvement. *Arch Dermatol* 1975;111:617-21.

## Vulvaire varices, wel of niet behandelen?

J.H. Schroijen<sup>1</sup>, C.J.M. van der Vleuten<sup>1</sup>, E.B. Cohen<sup>2</sup>

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 42-jarige vrouw werd gezien op de polikliniek in verband met sinds 1 jaar bestaande klachten van spataderen van de vulva en het bovenbeen links en verder een zwaar en pijnlijk gevoel in de onderbuik, met name premenstrueel. De klachten waren twee jaar geleden ontstaan tijdens haar laatste zwangerschap. Recente analyse van de pijnklachten door de gynaecoloog leverde geen verklaring op. De voorgeschiedenis vermeldde sclero-compressietherapie van reticulair varices van beide onderbenen in 1995. Een diepe veneuze trombose heeft zij niet doorgemaakt. De patiënte gebruikte geen medicatie.

### Lichamelijk onderzoek

Ter hoogte van de binnenzijde van het linkerbovenbeen en van het labium majus links werd een convoluut gezien (figuur 1). Behoudens een corona flebectatica paraplantaris links waren er geen andere tekenen van veneuze insufficiëntie. Arteriële pulsaties waren intact. Er was geen beenlengteverschil aanwezig en de buikhuid toonde geen afwijkingen.

### Samenvatting

Een 42-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek met pijnlijke vulvaire varices, een varix op het linkerbovenbeen en onbegrepen onderbuikspijn, met name premenstrueel. Aanvullend onderzoek toonde een insufficiënte vena ovarica links. De diagnose 'pelvic congestion' syndroom werd gesteld. Besproken worden de symptomatologie, de differentiële diagnose en het diagnostisch en therapeutisch beleid bij patiënten met vulvaire varices en het 'pelvic congestion' syndroom.

### Summary

A 42-year-old-woman visited the outpatient clinic with painful vulval varicosities, a varix on the left upper leg and unexplained abdominal complaints, the latter especially premenstrually. Further study revealed an insufficient left ovarian vein. The diagnosis pelvic congestion syndrome was made. We discuss the clinical presentation, diagnostic procedure, and differential diagnosis as well as the therapeutic approach of patients with vulval varicosities and the pelvic congestion syndrome.

**vulvaire varices, 'pelvic congestion' syndroom**

**vulval varicosities, pelvic congestion syndrome**



Figuur 1. Varix binnenzijde linkerbovenbeen doorlopend naar het labium majus links.

#### Aanvullend onderzoek

Duplex onderzoek van het linkerbeen en de onderbuik toonde varices aan de binnenzijde van het linkerbovenbeen doorlopend via het labium majus links naar het kleine bekken. De saphenofemorale crosse, de vena saphena magna, de parvopopliteale crosse en de vena saphena parva waren suffiënt. Het diepe systeem was suffiënt en comprimeerbaar.

Descenderende flebografie toonde een insuffiënte vena ovarica links (figuur 2).

#### Diagnose

'Pelvic congestion'-syndroom op basis van een insuffiënte vena ovarica links met vulvaire varices links en op de binnenzijde van het linkerbovenbeen.

#### Beloop

De patiënte werd behandeld door middel van embolisatie van de insuffiënte linker vena ovarica door toedoen van embolisatie veroorzakende intraluminaal geplatste spoeltjes ('coils') (figuur 3). Na behandeling zijn de pijnklachten in de onderbuik en de varices in de vulvaire regio en op het bovenbeen nagenoeg verdwenen.



Figuur 2. Insuffiënte (in tweeën gesplitste) vena ovarica links.

van de vulva, gluteale regio en/of de benen en andere symptomen zoals pijnklachten in de onderbuik, mictieklachten, dysmenorroe en/of dyspareunie. De klachten zijn vaak cyclusaafhankelijk. PCS wordt veroorzaakt door stuwning in het kleine bekken door insuffiëntie van de vena ovarica of de vena iliaca interna. Vulvaire varices kunnen ook ontstaan ten gevolge van een bekkenventrombose of door een congenitale vasculaire malformatie, bijvoorbeeld als onderdeel van het syndroom van Klippel-Trenaunay.

Vulvaire varices ontstaan gedurende de zwangerschap bij 3% van de vrouwen. Het grootste deel van deze varices gaat na de bevalling in regressie.<sup>1</sup> Indien er 3 maanden postpartum nog klachten zijn, is er geen verdere spontane regressie te verwachten.

Indien een patiënt op de poli komt met vulvaire varices kan men door middel van de anamnese vaak al een goede differentiële diagnose opstellen. Tijdens het lichamelijk onderzoek dient men vooral te letten op de uitgebreidheid van de varices en de aanwezigheid van zichtbare buikvenen als teken van een doorgemaakte diep-veneuze trombose. Indien er sprake is van ongecompliceerde vulvaire varices, dan kan men besluiten om meteen te behandelen. Er kan dan gekozen worden voor sclero-compressietherapie met polidocanol (Aethoxysclerol®) of voor ambulante flebectomie volgens Muller, zonder aanvullende diagnostiek.<sup>2</sup>

## BESPREKING

Vulvaire varices kunnen tijdens of na de zwangerschap ontstaan als gevolg van de veranderingen in het veneuze systeem. Soms zijn ze onderdeel van het 'pelvic congestion'-syndroom (PCS). Dit is een syndroom met varices

Als het niet lijkt te gaan om ongecompliceerde vulvaire varices en/of indien bovenstaande behandeling onvoldoende effect heeft, dan is de volgende stap aanvullend Doppler- of duplex-onderzoek. Men zoekt naar reflux en tracht daarbij het punctum maximum te bepalen, terwijl de Valsalva-manoeuvre wordt uitgevoerd. Indien er een verdenking bestaat op bekkenvene-insufficiëntie zoals bij onze patiënt, dan kan men een descenderende flebografie laten verrichten. De interventieradioloog kan in dezelfde sessie zogenaamde 'coils' inbrengen, die ter plaatse embolisatie van de insufficiënte vene(n) veroorzaken.<sup>2,3</sup> Een alternatief is het chirurgisch onderbinden van de insufficiënte vene(n). Dit is echter meer belastend voor de patiënt. Is er sprake van een doorgemaakte bekkenvenatrombose dan dient men zeer terughoudend te zijn met lokale behandeling van vulvaire varices in verband met het functionele aspect van deze route. Bij congenitale malformaties zoals het Klippel-Trenaunay-syndroom kan bij klachten eveneens behandeling van de vulvaire varices worden overwogen, onder andere door middel van lokale sclero(compressie)therapie met polidocanol.

#### LITERATUUR

1. Neumann HAM, Tazelaar DJ. Zwangerschap en veneuze pathologie. In: Leerboek flebologie. Utrecht: Lemma, 2003, pp. 247-55.
2. Roos KP de. Ambulatory phlebectomy. Proefschrift, Universiteit Maastricht 2003:113-21.
3. Boomsma JHB, Kievit CEL, Gooskens VHJ. Veneuze insufficiëntie in het kleine bekken. *Scripta Phlebologica* 1999; 7: 51-4.



Figuur 3. Embolisatie van de linker vena ovarica met 'coils'.

# Het Klippel-Trenaunay-syndroom: alleen conservatief behandelen?

**A.M.G. Langewouters, C.J.M. van der Vleuten**

**H**et Klippel-Trenaunay-syndroom is een congenitale afwijking, waarbij sprake is van een gemengde slow-flow, capillair-lymfatisch-veneuze malformatie gecombineerd met hypertrofie van weke delen en/of botstructuren. Het syndroom wordt gekenmerkt door de klassieke trias van capillaire malformatie, veneuze varices en hypertrofie van (meestal één van) de ledematen. De aandoening beperkt zich in de meeste gevallen tot één kwadrant. Therapie van deze aandoening is over het algemeen conservatief. Een invasieve behandeling kan in individuele gevallen echter wel geïndiceerd zijn. Wij bespreken dit aan de hand van twee ziektegeschiedenissen.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

### Voorgeschiedenis

Patiënt 1, geboren in 1997, bezocht in december 2002 voor het eerst de Polikliniek Dermatologie. Hij presenteerde zich met pijn in een sinds zijn geboorte aanwezige rode vlek op het linkerdijbeen. Deze had tot dan toe nooit klachten gegeven. Sinds enkele maanden was plaatselijk pijn ontstaan en ontstonden er gemakkelijk bloedingen in de laesie.

### Dermatologisch onderzoek

Op de zijkant van het linkerbovenbeen werden meerdere, deels wegdrubbare, erythemateuze, scherp omschreven maculae gezien. Hierin werden ook een tweetal enigszins hyperkeratotische, livide zwellingen gezien (figuur 1). Aan dezelfde zijde viel tevens een forse varix op. Het linkerbeen was 1 cm dikker dan het rechterbeen.

### Aanvullend onderzoek

Een röntgenfoto van de benen toonde een normaal aspect van ossale structuren en een klein beenlengteverschil (linkerbeen iets langer). Er werden geen fleboliëten gezien.

Bij Duplexonderzoek werd dorsaal aan het linkerbeen een forse insufficiënte vena marginalis lateralis gezien, met grotere en kleinere takken, zowel oppervlakkig als dieper in de spieren (normaal gesproken zal deze vene aan het einde van de embryonale fase involueren). De

### Samenvatting

De behandeling van varico-veneuze malformaties in het kader van het Klippel-Trenaunay-syndroom is doorgaans conservatief vanwege het hoge recidiefpercentage bij invasieve behandelingen. Ook kan het diepe veneuze systeem hypoplastisch zijn. Invasieve behandeling kan dan leiden tot een functioneel tekortschietend diep veneus systeem. Wij bespreken twee patiënten bij wie ondanks dit gegeven toch invasieve therapieën werden toegepast. Alleen symptoombestrijding met conservatieve maatregelen was in deze gevallen niet voldoende.

### Summary

Treatment of patients with the Klippel-Trenaunay syndrome generally is conservative, because of high recurrence rates after invasive therapy. Moreover, the deep venous system may not be fully developed, which may lead to a functional failure of the deep venous system. We describe two cases in which, in contrast to this view, invasive treatment was applied. In these cases, the effects of conservative therapy had been unsatisfactory.

### Klippel-Trenaunay, capillaire malformatie, therapie

### Klippel-Trenaunay, capillary malformation, therapy

vasculaire structuren vertoonden een veneuze flow passend bij een veneuze malformatie. MRI liet met name lateraal verwijde vaatstructuren vlakbij het femur zien.

### Diagnose

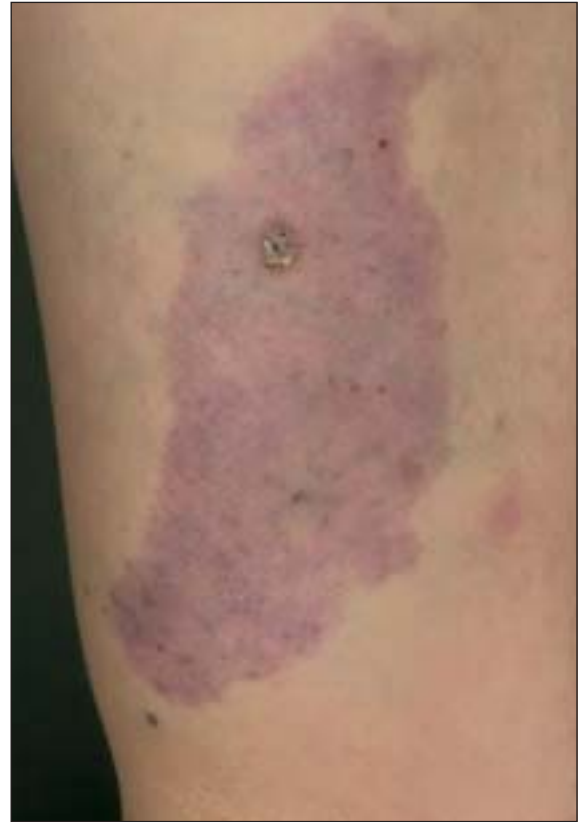
Het Klippel-Trenaunay-syndroom met regelmatige bloedingen uit angiomateuze zwellingen, veroorzaakt door druk van een grote persisterende vena marginalis lateralis.

### Beloop en therapie

In eerste instantie werd gekozen voor een conservatieve behandeling met compressietherapie. Dit bleek voor dit kind echter moeilijk toe te passen en er bleven bloedingen optreden. Om deze reden werd het besluit genomen de vena marginalis lateralis te behandelen. In december 2004 vond onder geleide van echo sclerotherapie plaats met 2% polidocanol (Aethoxysklerol®)-foam. Drie weken na de behandeling was bij Duplexonderzoek geen



Figuur 1. Patiënt 1: naevus flammeus op het linkerbeen met hierin een gemakkelijk bloedende angiomateuze afwijking.



Figuur 2. Patiënt 1: drie weken na behandeling met 2% polidocanol-foam is er een duidelijke afname van de zwelling.

flow meer waarneembaar in de behandelde vene en was de angiomateuze zwelling significant geslonken (figuur 2). Het herstel tot dan toe was ongecompliceerd verlopen. Bloedingen hebben zich tot op heden niet meer voorgedaan.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS 2

### Voorgeschiedenis

Patiënt 2, geboren in 1966, had sinds zijn geboorte een capillaire malformatie in de linkerflank. Nadat ook andere klinische verschijnselen, passend bij de trias, zich geopenbaard hadden, werd bij hem de diagnose Klippel-Trenaunay-syndroom gesteld. Eerdere behandeling bestond uit compressietherapie. Na een controlevrije periode van 17 jaar meldde patiënt zich opnieuw op de polikliniek dermatologie (augustus 2001). De naevus flammeus was tot dan toe altijd proportioneel meegegroeid; het laatste halfjaar was er in de linkerflank een grote zwelling ontstaan, die forse pijnklachten gaf. Tevens waren er regelmatig bloedingen uit zwellingen in de naevus flammeus. De patiënt wilde graag geïnformeerd worden over eventuele behandelmogelijkheden van de afwijking in de linkerflank. De forse pijnklachten, maar ook de asymmetrische contour die ontstaan was als gevolg van de zwelling, werden door hem als storend ervaren.

### Dermatologisch onderzoek

Over de gehele flank was een forse, matig scherp begrensde en diffuse zwelling zichtbaar. In de linkerflank werd een naevus flammeus gezien van 20 x 12 cm groot, met daarin oppervlakkige angiomateuze afwijkingen met meerdere crustae. Verder was er sprake van varices aan het linkerbeen, een capillaire malformatie ter hoogte van de linker knie en een contourverschil van de benen (figuur 3).

### Differentiële diagnose

Zwelling ten gevolge van:

1. Vasculaire malformatie (veneus/lymfatisch) in het kader van het Klippel-Trenaunay-syndroom;
2. Maligniteit.

### Aanvullend onderzoek

Röntgenfoto heup: enkele flebolieten in het kleine bekken.

Echo: geen verdenking op maligniteit. Oppervlakkig gelegen multipole lineaire echoarme structuren met veneuze flow, mogelijk gecombineerd met een microcysteuze lymfatische malformatie. Dieper: pathologische vaatstructuren, beeld mogelijk passend bij getromboseerde veneuze vaatstructuren.

MRI/MRA: vasculaire structuren met weinig aankleuring en trage flow. Het gebied van de malformatie bevindt zich met name aan de dorsolaterale zijde links, reikend van iets boven de bekkenkam tot zeker de femurkop links.

### Diagnose

Zwelling van weke delen ten gevolge van een gecombineerde veneuze en lymfatische malformatie in het kader van het Klippel-Trenaunay-syndroom.

De optredende pijnklachten werden waarschijnlijk veroorzaakt door de tromboflebitiden.

### Beloop en therapie

De zwelling en de progressieve pijnklachten vormden een indicatie voor therapie. In eerste instantie werd gekozen voor een conservatieve behandeling met een drukpak. Hiermee werd echter onvoldoende verbetering bereikt. In tweede instantie werd besloten over te gaan tot alcoholembolisatie van de laesie, onder algehele anesthesie. Inmiddels is patiënt driemaal behandeld. De pijn is minder geworden en ook de zwelling lijkt al in omvang af te nemen. Er zullen nog zeker 6 sessies nodig zijn om tot een bevredigend resultaat te komen.

## BESPREKING

Het Klippel-Trenaunay-syndroom is voor het eerst beschreven in 1900. Het is een sporadisch voorkomende congenitale afwijking, die gekenmerkt wordt door de klassieke trias van capillaire malformaties, varices en hypertrofie van het bot en/of weke delen in één kwadrant, in 95% van de gevallen in de benen. Vaak is er ook sprake van een lymfatische malformatie.

Er zijn verschillende theorieën over het ontstaan van het Klippel-Trenaunay-syndroom.<sup>1</sup> Het klinisch beeld van het Klippel-Trenaunay-syndroom en het sporadisch en slechts zelden familiair voorkomen van de ziekte zouden verklaard kunnen worden door het fenomeen van de zogenaemde paradigmatische overerving.<sup>2</sup> Hierbij wordt verondersteld dat er sprake is van een genmutatie, die bij heterozygote dragers niet tot een afwijkend fenotype leidt en die op deze manier generaties lang onopgemerkt kan blijven. Totaal homozygoten zouden niet levensvatbaar zijn. Recentelijk zijn twee mutaties in het kandidaatgen VG5Q geïdentificeerd. Dit gen codeert voor het eiwit VG5Q, een potente angiogene factor. Dragere van deze mutatie zijn symptoomloos. Wanneer vroeg in de embryogenese een tweede, somatische mutatie optreedt, met als gevolg een klonale populatie met "loss of heterozygosity", dan zou het Klippel-Trenaunay-syndroom ontstaan.<sup>3</sup> Verhoogde expressie van VG5Q kan de lokale excessieve angiogenese bij Klippel-Trenaunay-syndroom verklaren. In het verleden werd wel gedacht dat de overgroei veroorzaakt werd door de toegenomen doorbloeding in de extremiteit; dit is echter een misvatting.

Er is geen curatieve therapie voor Klippel-Trenaunay-syndroom. Omdat het diepe veneuze systeem vaak onvoldoende is aangelegd en vanwege de kans op recidief is men doorgaans terughoudend in de behandeling van de vaatanomalieën bij het Klippel-Trenaunay-syndroom. De behandeling is dan ook bij voorkeur conser-



Figuur 3. Patiënt 2: asymmetrische contour ten gevolge van zwelling van veneus en lymfatisch weefsel.

vatief en symptoomgericht. De meeste patiënten hebben voldoende baat bij compressietherapie. In individuele gevallen kunnen invasieve behandelingen overwogen worden, zoals in bovenstaande ziektegeschiedenissen is beschreven. Van tevoren dienen de exacte aard en de uitgebreidheid van de te behandelen vaatafwijking in kaart gebracht te worden met beeldvormende diagnostiek (Duplex, MRI).

Patiënt 1 onderging sclerocompressietherapie met polidocanol-foam. Deze behandeling is goed bij kinderen uitvoerbaar, wanneer de injectieplaats van tevoren wordt verdoofd met lidocaïne/prilocaine (EMLA®)-crème. Onder echogeleide werd foam geïnjecteerd in de persisterende vena marginalis lateralis.

De embolisatie met ethanol 96% bij patiënt 2 werd door een interventieradioloog uitgevoerd. Hiervoor is algehele anesthesie noodzakelijk in verband met het pijnlijke karakter van de ingreep. De hoeveelheid ethanol die ineens ingespoten mag worden is beperkt vanwege de kans op vasoconstrictie, wat kan resulteren in pulmonale hypertensie en andere cardiovasculaire complicaties. Vaak zijn er dus meerdere sessies nodig om tot het gewenste resultaat te komen en de belasting voor de patiënt is dan aanzienlijk. Lokale bijwerkingen die op kunnen treden na embolisatie zijn o.a. zenuwbeschadiging en huidnecrose. Een goede begeleiding van de patiënt is dus essentieel.

Uit de hier beschreven ziektegeschiedenissen blijkt dat conservatieve behandeling alléén niet altijd leidt

tot voldoende reductie van de klachten bij het Klippel-Trenaunay-syndroom. Bij de keuze voor een invasieve therapie dienen de voor- en nadelen van die therapie zorgvuldig afgewogen te worden. Belangrijk hierbij is een multidisciplinaire benadering van de patiënt, waarbij (interventie)radioloog, (vaat)chirurg en dermatoloog gezamenlijk het best passende beleid bepalen.

#### LITERATUUR

1. Baskerville PA, Ackroyd JS, Browse NL. The etiology of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Surg* 1985; 202: 624-627.
2. Happle R. Klippel-Trenaunay syndrome: is it a paradigmatic trait? *Br J Dermatol* 1993 128:465-6.
3. Tian XL, Kadaba R, Yai SA, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 2004;427:640-5.

## Ernstige psoriasis: rebound na staken van methotrexaat

M.M. Kleinpenning<sup>1</sup>, G.J. van der Wilt<sup>2</sup>,  
P.C.M. van de Kerkhof<sup>1</sup>, P.G.M. van der Valk<sup>1</sup>

### ZIEKTEGESCHIEDENIS

#### Anamnese

Een 39-jarige man, die sinds 1986 bekend was met psoriasis vulgaris, gebruikte sinds drie maanden methotrexaat (MTX) met een goed effect. In verband met niet nader geduide pijnklachten van de rug was hij op eigen initiatief gestopt met MTX. Na het stoppen ontstond er in een periode van 5 weken een forse toename van de huidafwijkingen over het gehele lichaam, gepaard gaande met jeuk en pijn. In het verleden was zijn psoriasis behandeld met lokale therapie en vier maanden UVB-therapie. Hoewel hij bekend was met een uitgebreide psoriasis, was deze altijd stabiel geweest. De huidafwijkingen waren na het staken van de MTX van aspect veranderd, er ontstonden pustels, en er waren huidafwijkingen ontstaan op plaatsen waar deze voorheen nooit aanwezig waren geweest, zoals op de handpalmen en de voetzolen. Ook waren de huidafwijkingen nooit gepaard gegaan met algehele ziekteverschijnselen. Zijn medische voorgeschiedenis was verder blanco. Hij gebruikte geen orale medicatie meer.

#### Klinisch beeld

De patiënt was matig ziek bij een lichaamstemperatuur van 38,3 °C. Er was sprake van een uitgebreide dermatose bestaande uit erythemato-squameuze plaques op de armen, benen en buik (figuren 1-3). Ook de oksels, de liezen en de genitalia waren aangedaan. Op de handpalmen en voetzolen waren pustels aanwezig.

#### Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek toonde een leukocytose ( $16,5 \times 10^9/L$  met normale differentiatie), een BSE van 10 mm, normale lever- en nierfunctie en een normaal eiwit- en elektrolyten-

#### Samenvatting

De mogelijkheid van het optreden van een 'rebound' na het staken van ciclosporine en methotrexaat (MTX) voor de behandeling van psoriasis wordt in dit artikel ter discussie gesteld. Er zijn in de follow-up van enkele klinische studies na het staken van deze middelen geen 'rebounds' waargenomen. Er zijn echter wel casuïstische mededelingen gepubliceerd, waarin 'rebounds' na het staken van ciclosporine zijn beschreven. Wij beschrijven hier een patiënt, die na het staken van MTX een ernstige psoriasis ontwikkelde, gepaard gaande met pustels en koorts. De psoriasis was voorheen nooit zo ernstig geweest. Op basis van deze ziektegeschiedenis en eerdere ervaringen adviseren wij rekening te houden met een 'rebound' na het staken van MTX, vooral bij patiënten met een zeer ernstige psoriasis in de voorgeschiedenis.

#### Summary

The possibility of the occurrence of a rebound phenomenon after the cessation of cyclosporin or methotrexate (MTX) in the treatment of psoriasis is discussed in this paper. In the follow-up of several clinical studies no rebounds were observed after stopping these drugs. However, case reports are available, in which rebounds have been described after stopping cyclosporin. Here we describe a patient, who after stopping methotrexate developed severe psoriasis with pustels and fever. The psoriasis was worse than ever before. Based on this case and experiences with other patients we advise to take into account the possibility of a 'rebound' after cessation of MTX, particularly in patients with a history of very severe psoriasis.

**psoriasis, methotrexaat, rebound**

**psoriasis, methotrexate, rebound**

gehalte. Het urinesediment was niet afwijkend. Histologie van een 4 mm groot huidbiopt toonde psoriasiforme hyperplasie en spongiforme pustels (Kogoj) in de epidermis, lichtelijk gedilateerde capillairen en een lymfocytair ontstekingsinfiltraat in de dermis, passend bij psoriasis.



**Conclusie**

Ernstige psoriasis: 'rebound' na staken van MTX.

**Therapie**

De huidafwijkingen op de romp en de extremiteiten werden gedurende enkele dagen behandeld met clobetasol-17-propionaatzalf en de laesies in het gelaat, oksels, liezen en genitaliën met clobetasol-17-butyraatzalf. Het huidbeeld werd rustiger. Na het uitsluiten van contraindicaties voor het gebruik van MTX werd opnieuw gestart met MTX 10 mg per week en daarna werd in 2 weken gestegen tot 15 mg per week. Deze behandeling werd aangevuld met een lokale behandeling met calcipotriolzalf. Zijn psoriasis werd binnen twee maanden rustig en de patiënt had geen bijwerkingen.

De hier gepresenteerde patiënt ontwikkelde een ernstige psoriasis na het abrupt staken van MTX. De psoriasis was beduidend ernstiger dan voorheen.

In de afgelopen twee jaar zijn op onze afdeling drie patiënten opgenomen geweest in verband met een ernstige toename van hun psoriasis na het staken van MTX. Bij deze patiënten werd geconcludeerd dat er sprake zou kunnen zijn van een 'rebound', omdat de afwijkingen of van karakter veranderden - er ontstonden pustels - en/of afwijkingen ontstonden op plaatsen waar deze zich nog nooit eerder hadden voorgedaan.

In verband hiermee hebben wij een literatuuronderzoek naar 'rebound'-effecten bij klassieke systemische psoriasis therapieën (methotrexaat, ciclosporine, acitretine, fumaraten) en biologicals (alefacept, efalizumab, infliximab, etanercept) verricht. In PubMed, Medline en Cochrane hebben we gebruik gemaakt van de zoektermen psoriasis, recurrence (withdrawal, 'rebound') en de stofnamen van bovenstaande middelen.

De hiermee gevonden artikelen staan in de tabel samengevat. Uit het onderzoek daarvan blijkt dat er geen literatuur is over optreden van een 'rebound'-fenomeen na het staken van MTX. 'Rebound' na het staken van ciclosporine is in enkele casuïstische mededelingen beschreven.

**BESPREKING**

Een 'rebound', gedefinieerd als het terugkeren van psoriasis in een ernstigere vorm ná staken van systemische behandeling dan aanwezig vóór de behandeling met deze therapie, is beschreven bij orale corticosteroiden.<sup>1</sup>

Tabel 1. Samenvatting van relevante artikelen (literatuur op aanvraag beschikbaar).

Auteur en land	Jaar	Soort en aantal patiënten	Therapie	Duur therapie	Psoriasis	'Rebound'
Mrowietz et al., Duitsland	1995	Controlled clinical trial Multicenter (217 patiënten)	Ciclosporine ( $\leq 5,0$ mg/kg/dag)	6-30 maanden	Ernstige plaque psoriasis en andere vormen als PPP	Recidief bij 50%, maar geen rebound
Georgala et al., Griekenland	2000	Case-report (1 patiënt)	Ciclosporine (4,0 mg/kg/dag)	10 weken	Chronische plaque psoriasis	GPP 1 week na dosisreductie (0,5 mg/kg/dag) GPP 1 week na stoppen
Mahendran et al., Verenigd Koninkrijk	1998	Case-report (1 patiënt)	Ciclosporine (2,5 mg/kg/dag)	12 weken	Chronische plaque psoriasis	GPP 1 week na stoppen
De Silva et al., Schotland	1998	Case-reports (2 patiënten)	Ciclosporine (2,5 en 3-5 mg/kg/dag)	6 en 17 maanden	PPP	GPP 2 weken na stoppen
Cacoub et al., Verenigd Koninkrijk	1988	Case-report	Ciclosporine (5 mg/kg/dag)	5 weken	Psoriasis	GPP 4 dagen na stoppen
Powles et al., Verenigd Koninkrijk	1988	Case-reports (5 patiënten)	Ciclosporine (3-4 mg/kg/dag)	94 weken	Psoriasis	Relaps, maar geen rebound
Higgins et al., Verenigd Koninkrijk	1988	Case-reports (> 50 patiënten)	Ciclosporine (? mg/kg/dag)	?	Matig ernstige en ernstige psoriasis	Relaps bij 40%, maar geen rebound
Miyagawa et al., Japan	1991	Case-report (1 patiënt)	Etretinaat (0,35 mg/kg/dag)	2 weken	PPP	GPP 1 week na stoppen
Gaylor et al., VS	2004	Case-report (1 patiënt)	Efalizumab (? mg/kg/dag)	?	Psoriasis	GPP

Rebound = significante verergering van psoriasis ten opzichte van uitgangspositie

PPP = Pustulosis palmoplantaris

GPP = Gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis



Figuren 1-3. Erythematosquameuze plaques op de armen, benen en buik.

In het verleden is door ons het beloop van psoriasis na staken van MTX vergeleken met het beloop na staken van ditranol. De remissieduur was vergelijkbaar in beide groepen.<sup>2</sup> Ook in een studie bij 97 patiënten werden geen aanwijzingen gezien voor het optreden van een 'rebound' na het staken van MTX.<sup>3</sup> In een studie waarin de effecten van MTX (n= 43) en ciclosporine (n= 42) op psoriasis werden vergeleken, bleek er in geen van beide onderzoeksgroepen bij een follow-up van 35 weken sprake te zijn van ernstige toename van de psoriasis na het staken van de orale behandeling.<sup>4</sup>

De patiënten die op een klinische afdeling worden gezien, vormen echter een sterk geselecteerde groep van ernstig aangedane patiënten. In deze groep is er mogelijk wel sprake van een verhoogde kans op het optreden van een 'rebound'. Het formele bewijs is echter moeilijk te leveren, omdat het beloop ook zonder staken van de MTX ongunstig had kunnen zijn.

Naar aanleiding van de casuïstische mededelingen van rebounds na het staken van ciclosporine, adviseren sommige auteurs naar analogie van het advies voor systemische corticosteroiden een afbouwschema te hanteren om een 'rebound' te voorkomen.

Mogelijk dat het geleidelijk afbouwen van MTX in weken tot enkele maanden, indien medisch verantwoord, ook voor MTX de kans op het ontwikkelen van een 'rebound' na staken kan verminderen.

## CONCLUSIE

Een 'rebound' na het staken van systemische medicatie voor psoriasis is in de literatuur slechts beschreven in casuïstieken met een lage bewijskracht (ciclosporine, corticosteroiden) of in het geheel niet (MTX). Hieruit mag echter niet geconcludeerd worden dat men geen rekening dient te houden met de mogelijkheid van een 'rebound' na staken van systemische therapie.

Op basis van onze ervaring postuleren wij de mogelijkheid van een 'rebound' na staken van MTX, met name bij patiënten met een zeer ernstige psoriasis in de voorgeschiedenis.

## LITERATUUR

1. Lindgren S, Groth O. Generalized pustular psoriasis. A report on thirteen patients. *Acta Derm Venereol* 1976;56:139-47.
2. Kerkhof PCM van de, Mali JWH. Methotrexate maintenance following Ingram therapy in 'difficult' psoriasis. *Br J Dermatol* 1982;106:623-7.
3. Jong EMGJ de, Mork NJ, Seijger MMB, et al. *Br J Dermatol* 2003;148:318-25.
4. Heyendael VMR, Spuls PhI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus ciclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.

# Therapie-resistente psoriasis; toename van de huidafwijkingen tijdens behandeling met infliximab

H.J. Bovenschen, M.M.B. Seyger, P.C.M van de Kerkhof, P.G.M. van der Valk

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 53-jarige vrouw bezocht eind 1996 onze polikliniek wegens een sedert 1987 bestaande, zeer uitgebreide therapie-resistente psoriasis. Behandeling had tot dan toe plaatsgevonden - met wisselend succes - met lokale therapie, ciclosporine en methotrexaat (MTX). De patiënte was bekend met diabetes mellitus type II en een gestoorde nierfunctie.

### Beloop

Patiënte werd in de periode tussen eind 1996 en midden 2004 behandeld met intensieve lokale therapie, lichttherapie en diverse systemische therapieën. Met ditranolbehandeling in de klinische setting kon de psoriasis bij herhaling in remissie worden gebracht en kon met MTX een redelijke remissieduur worden bereikt. In deze periode nam de ernst van de psoriasis echter geleidelijk toe. Bij in 2003 en 2004 afgenomen leverbipten werd respectievelijk een matig tot ernstige fibrose en cirrose gezien. Daarop werd geconcludeerd dat de toepassing van MTX niet langer verantwoord was. Al tijdens, maar vooral na het staken van de MTX, trad er een exacerbatie op.

### Lichamelijk onderzoek bij de laatste opname en behandeling

Op de romp en de armen werden roodschilderende guttata laesies en plaques gezien. De hoofdhuid toonde fors schilfering. De benen waren aangedaan met geïndureerde fel rode plaques, deels met een nattend aspect. De benen waren oedemateus. De plooien toonden een felle roodheid.

Gestart werd met infliximab intraveneus in giften van 5 mg per kg lichaamsgewicht, gegeven op dag 0 en vervolgens na 2 weken, na 6 weken en 14 weken na de eerste infusie. Deze therapie werd aangevuld met dermatocorticosteroiden en ditranol. Desondanks verslechterde het beeld tijdens de behandeling en ontwikkelde zich een suberythrodermie (figuur 1).

### Samenvatting

Wij beschrijven een 53-jarige vrouw met een zeer therapieresistente psoriasis. Behandeling met klassieke systemische middelen was of niet werkzaam of gecontraïndiceerd. Gekozen werd voor een behandeling met infliximab (Remicade®) in combinatie met ditranolbehandeling. Onder deze behandeling trad een ernstige toename van de huidafwijkingen op. Na uitgebreid beraad werd de patiënte - ondanks een verminderde nierfunctie - behandeld met ciclosporine en ditranol. Deze behandeling leidde tot een remissie.

### Summary

We describe a 53-year-old woman with a severe psoriasis resistant to treatment. Conventional systemic drugs were either ineffective or were contraindicated. We chose for therapy with infliximab in combination with dithranol treatment. During this treatment, a severe increase in severity of the skin disorder was observed. After thorough consideration we decided to treat the patient, in spite of a decreased renal function, with cyclosporine and dithranol. This approach led to a remission of the psoriasis.

### psoriasis, therapieresistent, biologicals

### psoriasis, therapy-resistant, biologicals

In overleg met de internist-farmacoloog werd besloten om, onder nauwkeurige controle van haar nierfunctie, te starten met systemisch ciclosporine en lokaal ditranol. De patiënte reageerde goed en de psoriasis kon in remissie worden gebracht (afname van de PASI met meer dan 90%).

## BESPREKING

In de conceptrichtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie wordt aanbevolen om patiënten in aanmerking te laten komen voor behandeling met biologicals indien de patiënten<sup>1</sup>:

- intolerant zijn voor conventionele systemische therapie
- onvoldoende hebben gereageerd op conventionele systemische therapie
- een verhoogde kans hebben op bijwerkingen van conventionele therapie.

Tabel 1. Overzicht klinisch effect en bijwerkingen met klassieke systemische geneesmiddelen.

Opname	Systemische therapieën	Klinisch effect	Bijwerkingen
1998 apr-sep	Acitretine	Geen	LFS*, hypercholesterolemie, xerosis
	Sulfasalazine	Geen	
	Methotrexaat	Matig	LFS, misselijkheid
1999 jan-feb	Methotrexaat	Matig	LFS
2000 nov-dec	Ciclosporine A	Geen	NFS**
2001 jan-mrt	UVB TL-01	Matig	Geen
	Bad-PUVA	Redelijk tot goed	Geen
2001 jul-aug	Methotrexaat	Matig	LFS, misselijkheid
2002 aug-sep	Methotrexaat	Matig	LFS
2003 jan-apr	Fumaarzuur	Geen	Diarree, proteïnurie
	Methotrexaat	Redelijk tot goed	LFS
2003 jul-sep	Rosiglitazone	Geen	Geen
	Methotrexaat	Redelijk tot goed	
2004 mei-nov	Infliximab	Geen	Erysipelas, milde infusiereactie
	Ciclosporine A	Redelijk tot goed	NFS

\* LFS = Leverfunctiestoornissen; \*\* NFS = Nierfunctiestoornissen.



Figuur 1. Klinische foto van de psoriasis van onze patiënte vóór (A), na 6 weken (B) en na 22 weken (C) behandeling met infliximab 5 mg/kg, met giften op tijdstip 0 en na 2, 6 en 14 weken.

Het resultaat van infliximab bij de hier beschreven patiënte suggereert dat, ook indien aan één of meer van deze voorwaarden wordt voldaan, een ernstig aangedane patiënt weliswaar volgens deze richtlijn in aanmerking komt, maar dat niet noodzakelijkerwijs een goed resultaat verkregen zal worden. Biologicals vormen een nieuwe therapeutische optie voor patiënten met psoriasis. Van de beschikbare biologicals wordt de effectiviteit van het anti-TNF $\alpha$  middel infliximab (Remicade<sup>®</sup>) als het hoogst ingeschat: 88% Van de patiënten in de onderzoeksgroep had een PASI-reductie van tenminste 75% na 10 weken behandeling met infusies op tijdstip 0 en na 2 en 6 weken.<sup>2</sup>

Patiënten met matige tot ernstige psoriasis worden thans veelal met systemische therapie behandeld, waarbij voor de klassieke middelen het langetermijnresultaat vaak wordt beperkt door bijwerkingen of onvoldoende therapeutische effectiviteit. Dit betekent dat er een populatie patiënten is waarbij de huidige behandelingen tekortschieten. De hoop en verwachting is dat een biologisch bij deze groep patiënten een toegevoegde waarde

kan hebben.<sup>3</sup> Vergelijkende studies naar de effectiviteit van een biological en een klassiek systemisch middel of biologicals onderling zijn echter niet beschikbaar. Therapieresultaten kunnen daarom nog niet goed worden vergeleken.

Uiteindelijk is bij onze patiënte gekozen voor systemisch ciclosporine, ondanks de verminderde nierfunctie, in combinatie met ditanol lokaal. Een gecombineerde systemische therapie met mycofenolaatmofetil (CellCept<sup>®</sup>) behoorde ook tot de mogelijkheden. Het gecombineerde gebruik van laaggedoseerd ciclosporine en mycofenolaatmofetil beperkt de nefrotoxische werking van ciclosporine en versterkt de immunosuppressieve werking.<sup>4</sup> Dit zou dus voor deze patiënte uitkomst hebben kunnen bieden of in de toekomst een behandeloptie kunnen zijn. In de literatuur wordt behandeling met mycofenolaatmofetil ook beschreven als effectieve monotherapie voor verscheidene dermatosen, waaronder psoriasis. Ook de geregistreerde biologicals etanercept en efalizumab behoren nog tot de therapeutische mogelijkheden bij deze patiënte.

De patiënte reageerde echter goed op de combinatie-therapie van ciclosporine en ditanol zonder verdere verslechtering van de nierfunctie.

#### LITERATUUR

1. De Rie MA. Concept richtlijn het toepassen van biologicals in de behandeling van patiënten met plaque psoriasis. <http://www.nvdv.nl/>
2. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
3. Van de Kerkhof PCM. Continuous disease control of psoriasis by structured long-term therapy: The promise of biological treatments. *JEADV*, in press.
4. Ameen M, Smith HR, Barker JN. Combined mycophenolate mofetil and cyclosporine therapy for severe recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(6):480-3.

# Pemphigus herpetiformis

M.E.J. Franssen<sup>1</sup>, M.M.B. Seyger<sup>1</sup>, L.F. Mentink<sup>2</sup>,  
M.C.J.M. de Jong<sup>2</sup>, M.F. Jonkman<sup>2</sup>, P.G.M. van der Valk<sup>1</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

In maart 2004 bezocht een 70-jarige vrouw onze polikliniek met sterk jeukende huidafwijkingen op de romp en benen, die sinds 2 jaar bestonden en niet reageerden op klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden. Behandelingen met prednison gaven aanvankelijk verbetering van het huidbeeld, maar werden na uitsluipen telkens gevolgd door een heviger recidief. De voorgeschiedenis van de patiënte vermeldde Graves-hyperthyroïdie en oftalmopathie, hypertensie en diabetes mellitus type II, evenals een uitgebreide cardiale problematiek met onder meer decompensatio cordis en mitralisklepinsufficiëntie. De patiënte gebruikte metformine, digoxine, bumetanide, kaliumchloride, tiotropium, captopril, levothyroxine en formoterol/budesonide.

## Dermatologisch onderzoek

Op de romp en bovenbenen werden erythemateuze maculae gezien, confluërend tot grote arealen op de onderrug en buik, waarbij vele crustae en enkele vesikels opvielen (figuren 1 en 2). Het behaarde hoofd en de slijmvliezen toonden geen afwijkingen. Het teken van Nikolsky was negatief.

## Aanvullend onderzoek

Oriënterend laboratoriumonderzoek toonde een Hb van 6,8 mmol/l en een laag normaal ijzergehalte van 9 µmol/l bij een normale ijzerbindingscapaciteit. Behoudens een ureum van 11,7 mmol/l en glucose van 6,9 mmol/l werden geen afwijkingen geconstateerd.

Histologisch onderzoek toonde een orthokeratistische epidermis met intra-epidermale pustelvorming, waarin neutrofiële granulocyten, enig fibrinoïd materiaal en een enkele acantholytische cel (figuur 3). De dermis toonde infiltratie met lymfocyten, plasmacellen en talrijke neutrofiële granulocyten. De papillaire dermis vertoonde enig oedeem zonder subepidermale blaarvorming. De Brown Hopse- en PAS-kleuring toonden geen micro-organismen aan.

Immunofluorescentieonderzoek van de perilesionale huid (Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen) toonde intercellulaire IgA- en IgG-afzettingen in de onderste lagen van de epidermis. Het patroon was deels van het grof desmosomale type.

## Samenvatting

Een 70-jarige vrouw werd opgenomen in verband met een sterk jeukende dermatose, die met name getypeerd werd door crustae en vesikels. Histologie toonde intra-epidermale pustelvorming met daarin neutrofiële granulocyten en enkele acantholytische cellen. Aanvullend onderzoek met immunofluorescentie en ELISA toonde IgG- en IgA-antistoffen tegen desmogleïne-1 aan. Bijzonder was de intercellulaire afzetting van beide typen antilichamen in de onderste lagen van de epidermis, terwijl de kliniek en de histologie een oppervlakkiger proces deden vermoeden. Geconcludeerd werd dat het ziektebeeld het best kan worden omschreven als een pemphigus herpetiformis.

## Summary

A seventy-year-old female patient was admitted to our hospital with a severely itching skin disease particularly characterised by crusts and vesicles. Histology showed intra-epidermal pustules with neutrophils and some acantholytic cells. Investigations using immunofluorescence and ELISA revealed IgG and IgA antibodies directed against desmoglein 1. Noticeably was the immunofluorescent microscopy showing intercellular staining of IgG and IgA antibodies in the lower layers of the epidermis, while the clinical picture and the histology suggested a more superficial process. We concluded that our patient suffered from pemphigus, best described as pemphigus herpetiformis.

**pemphigus herpetiformis, antilichamen, desmogleïnen**

**pemphigus herpetiformis, antibodies, desmogleïns**

Er werd geen C3c langs de basale membraanzone waargenomen (figuur 4). Indirecte immunofluorescentie op apenslokdarm toonde intercellulaire autoantistoffen in een IgG-titer van >1:40 en geen IgA-afzetting. ELISA's voor IgG- en IgA-antilichamen tegen desmogleïne-1 waren sterk positief maar negatief tegen desmogleïne-3. Immunoblotting toonde geen circulerende IgG-antilichamen tegen BP230, BP180 of desmocolleïne-1 aan.

## Diagnose

Pemphigus herpetiformis met IgG- en IgA-antilichamen tegen desmogleïne-1.

## Beloop

De patiënte werd met forse jeukklachten kortdurend opgenomen voor verdere diagnostiek en behandeling.



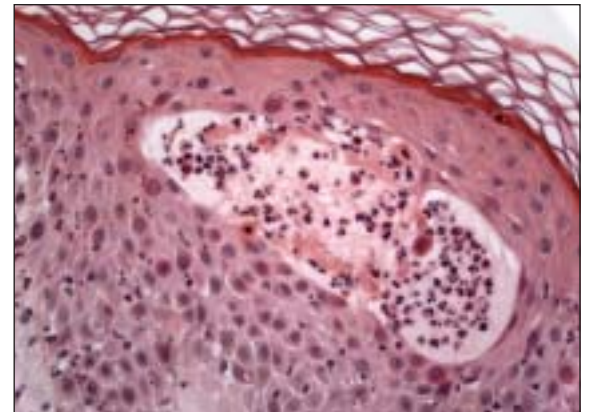
Figuur 1 en 2. Erythemateuze plaques met vesikels en vele crustae door excoriatie in een dermatitis herpetiformis-achtige distributie.

Er werd geen oorzaak gevonden voor het lage hemoglobinegehalte. In verband met decompensatio cordis en anemie werd afgezien van een behandeling met dapson, de voorkeursbehandeling bij pemphigus herpetiformis. Gestart werd met minocycline 1 d.d. 200 mg en uitgebreide lokale behandeling met klasse II en IV dermatocorticosteroiden. De jeukklachten werden bestreden met hydroxyzine 2 d.d. 10 mg. Captopril werd vervangen door losartan, omdat captopril pemphigus kan induceren.<sup>1</sup> Na een opname van 4 weken kon de patiënte met een rustig huidbeeld worden ontslagen. Bij poliklinische controles nadien werden geen nieuwe vesikels of bullae geconstateerd en bleek een behandeling met prednison niet nodig. Het huidbeeld bleef stabiel met minocycline 2 d.d. 100 mg en lokale corticosteroiden.

## BESPREKING

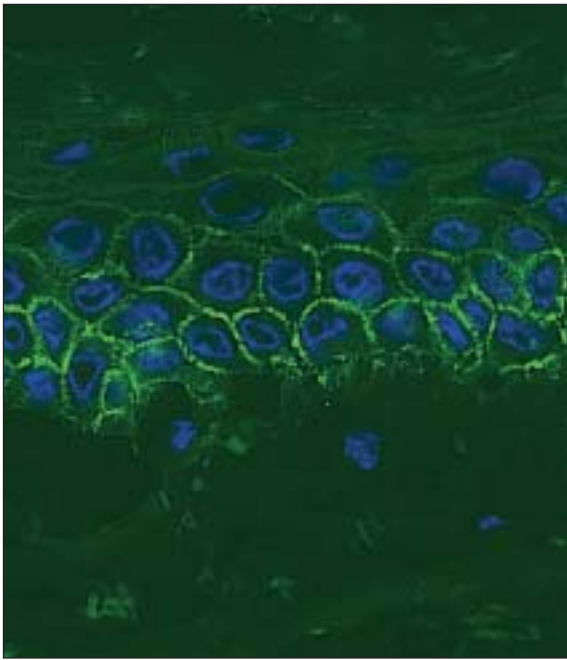
Op grond van het klinisch beeld, het histologisch onderzoek en het immunodermatologisch onderzoek werd de diagnose pemphigus herpetiformis gesteld. Differentiaal-diagnostisch kan worden gedacht aan een IgA-pemphigus van het intra-epidermale neutrofiële type. De aanwezigheid van IgG-antilichamen en het ontbreken van pustels pleiten hier echter tegen. Typisch voor pemphigus herpetiformis is de dermatitis herpetiformis-achtige distributie, het ontbreken van acantholyse en het negatieve teken van Nikolsky.

Tot de belangrijkste vormen van pemphigus behoren



Figuur 3. Intra-epidermale pustelvorming met neutrofiële granulocyten en zonder evidente acantholyse.

de pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigus herpetiformis, IgA-pemphigus en de paraneoplastische pemphigus. Het klinisch beeld is divers; pemphigus foliaceus presenteert zich met erytheem, schilfering en niet altijd even duidelijke vlakke, fragiele bullae, die grote, nattende erosieve arealen kunnen vormen. Laesies op de slijmvliezen of onder de knieën en ellebogen zijn ongebruikelijk. Het klinisch beeld van pemphigus herpetiformis bestaat uit fors jeukende, gegroepeerde vesikels op een erythemateuze basis, die op dermatitis herpetiformis of op lineaire IgA-dermatose lijken. Het teken van Nikolsky is daarbij negatief. IgA-pemphigus wordt onderverdeeld in de subcorneale pustuleuze dermatose (SPD) en de intra-epidermale neutrofiële IgA-dermatose (IEN). De kliniek van de SPD-variant bestaat uit uitge-



Figuur 4. Directe immunofluorescentie toont intercellulaire IgG-afzetting in met name de onderste lagen van de epidermis.

breide oppervlakkige pustels met de plooien als voorkeurslokalisatie. De IEN-variant wordt vooral bij oudere patiënten gezien en toont naast vesikels en oppervlakkige erosies naast fragiele pustels. De romp en de plooien zijn veelal aangedaan, terwijl het mondslijmvlies gespaard blijft. De jeukklachten vormen vaak een probleem.

Hashimoto gaf in 2003 een overzicht van de belang-

rijkste pemphigusvarianten en hun antigenen (tabel 1). Deze pemphigusantigenen zijn veelal onderdelen van het intracellulaire of extracellulaire deel van het desmosoom en spelen een directe rol bij de adhesie tussen keratinocyten. Bij pemphigus herpetiformis vindt men IgG-antilichamen tegen desmogleïne-1, terwijl bij pemphigus vulgaris vooral desmogleïne-3 (en desmogleïne-1) het antigeen is. Bij pemphigus herpetiformis worden meestal IgG-antilichamen gevonden tegen desmogleïne-1, maar ook soms uitsluitend tegen desmogleïne-3. Bij paraneoplastische pemphigus kunnen IgG-antilichamen worden aangetroffen tegen bestanddelen van het intra- en extracellulaire deel van het desmosoom. Het SPD-type IgA-pemphigus toont IgA-antilichamen tegen desmocolline-1, terwijl het antigeen bij de IEN-variant nog onbekend is, hoewel bij enkele patiënten antistoffen tegen het desmogleïne-1 en -3 zijn gevonden.<sup>2</sup>

De ontstaanswijze van acantholyse na binding van antilichamen aan desmogleïnes en desmocollines is nog niet geheel duidelijk, maar vermoedelijk speelt signaaltransductie met plakoglobine een belangrijke rol. Aangezien desmogleïne-1 voornamelijk in de bovenste lagen van de epidermis tot expressie wordt gebracht, zal de kliniek uit oppervlakkige vesikels en bullae of zelfs voornamelijk erosieve arealen bestaan. Dit was het geval bij onze patiënte, waarbij het sterk jeukende karakter, het voorkomen van deels gegroepeerde vesikels en de intra-epidermale pustelvorming met neutrofiële granulocyten bij histologisch onderzoek aan pemphigus herpetiformis doen denken. Op grond van de histologische bevindingen zou men ook een IgA-pemphigus van het type IEN kunnen overwegen, maar er werden slechts sporadisch

Tabel 1. Overzicht van de belangrijkste pemphigus-varianten, antilichamen en bijbehorende antigenen (Dsg = Desmogleïne; Dsc = Desmocolline).

Ziekte	Kliniek	Histologie	Ig	Antigeen
Pemphigus vulgaris	vlakke bullae, crustae en erosies op romp en in plooien, pijnlijke erosies in de mond	acantholyse met een "tombstone" effect van de resterende basale cellen	IgG	Dsg-3 (Dsg-1)
Pemphigus foliaceus	erytheem, schilfering en onopgemerkte, vlakke, fragiele bullae	acantholyse van stratum corneum en spinosum, spongiose onderste deel epidermis	IgG	Dsg-1
Pemphigus herpetiformis	jeukende, gegroepeerde vesikels op een erythemateuze ondergrond	variabel: acantholyse of intra-epidermale pustels met neutrofiële en eosinofiele granulocyten of eosinofiele spongiose	IgG	Dsg-1 (Dsg-3)
IgA-pemphigus SPD-type	oppervlakkige pustels bij voorkeur gelokaliseerd in de plooien	subcorneale pustel met neutrofiële granulocyten, geen acantholyse	IgA	Dsc-1
IgA-pemphigus IEN-type	fragiele pustels, vesikels en erosies op romp en in de plooien	subcorneale en intra-epidermale pustels gevuld met neutrofiële granulocyten, soms bijmenging met eosinofielen en acantholytische cellen	IgA	Onbekend (Dsg-1 en -3?)

pusteltjes gezien bij onze patiënte.

Interessant bij deze casus is het immunofluorescentiepatroon, waarbij er intercellulaire afzetting van IgA en IgG in met name de onderste lagen van de epidermis werd gezien, deels volgens een desmosomaal patroon (figuur 4). Een ELISA naar het betreffende antigeen liet zien dat de circulerende IgG- (en IgA-) antilichamen vooral gericht waren tegen desmogleïne-1. Desmogleïne-1 komt, zoals eerder vermeld, overwegend in de bovenste lagen van de epidermis tot expressie, terwijl desmogleïne-3 juist in de basale lagen tot expressie wordt gebracht.<sup>2</sup> Bij een dergelijk immunofluorescentiepatroon zou men juist overwegend antilichamen tegen desmogleïne-3 bij ELISA verwachten. Vermoedelijk spelen IgG-antilichamen gericht tegen een ander (onbekend) oppervlakte-antigeen van keratinocyten een rol bij de depositie in vivo.

Concluderend kunnen we stellen dat onze patiënte een uitzonderlijke vorm van pemphigus had, namelijk pemphigus herpetiformis. Wat betreft de behandeling kan men onder meer kiezen uit één of meer van de vol-

gende therapieën: topicale en systemische corticosteroiden, azathioprine, methotrexaat, cyclofosfamide, goud, dapson, hydroxychloroquine, intraveneus immunoglobuline en minocycline. Onze patiënte reageerde uitstekend op minocycline in combinatie met lokale corticosteroiden. Bijzonder detail in deze casus is het feit dat patiënte bekend was met een Graves-hyperthyreoïdie; in de literatuur vinden we casuïstieken terug waarbij pemphigusvarianten en Graves-hyperthyreoïdie samen voorkwamen en een genetische predispositie voor beide ziektebeelden gesuggereerd werd.<sup>3</sup>

#### LITERATUUR

1. Brenner S, Bialy-Golan A, Anhalt GJ. Recognition of pemphigus antigens in drug-induced pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:919-23.
2. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003;295 (Suppl 1): S2-11.
3. Hamlet KR, Stevens SR, Gushurst C et al. Juvenile pemphigus vulgaris associated with Graves' disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:132-4.

## Psoriasis: van evolutionair voordeel tot een te strak afgesteld alarm?

### J. Schalkwijk

ong et al. hebben gerapporteerd dat in laesionele huid van atopisch eczeem-patiënten de expressie van antimicrobiële eiwitten zoals LL-37 en beta-defensine-2 (hBD-2) aanzienlijk lager is dan in laesionele huid van psoriasispatiënten.<sup>1</sup> Wij hebben recentelijk zowel op mRNA- als op eiwitniveau gevonden dat deze differentiële expressie voor een groot aantal antimicrobiële eiwitten geldt. Verder vonden wij dat dit fenomeen tot op zekere hoogte specifiek is voor 'host defense'-eiwitten, omdat andere markers voor epidermale stress zoals celproliferatie en abnormale differentiatie niet verschillend waren. Deze bevindingen passen bij het gegeven dat atopisch eczeem-patiënten frequent huidinfecties hebben en dat bij het merendeel van de patiënten de huid is gekoloniseerd door *Staphylococcus aureus*. Anderzijds kan het ook een verklaring bieden voor een al wat oudere observatie dat psoriasispatiënten minder vaak aan cutane bacteriële infecties lijden dan de gewone populatie.<sup>2</sup> Mijn hypothese is dat de verhoogde resistentie tegen micro-organismen en de ziekte psoriasis uitingen zijn van hetzelfde onderliggende mechanisme. hBD-2 kan hier als voorbeeld dienen. Dit antimicrobiële eiwit is enerzijds een breed spectrum antibioticum maar

#### Samenvatting

Psoriasispatiënten produceren grote hoeveelheden epidermale antimicrobiële eiwitten en hebben relatief weinig last van bacteriële infecties. Psoriasis zou een ziekte kunnen zijn waarin een overactief 'innate' immuunsysteem enerzijds bescherming biedt tegen infecties maar anderzijds predisponeert tot chronische cutane ontstekingsreacties.

#### Summary

Psoriasis patients produce large amounts of epidermal antimicrobial peptides and are relatively resistant to bacterial infections. Psoriasis could be regarded as a disease with an overactive innate immune system, which predisposes to chronic cutaneous inflammation.

**psoriasis, atopisch eczeem, infectie**

**psoriasis, atopic dermatitis, infection**

kan anderzijds ook de ontstekingsrespons versterken door te binden aan Toll-like receptor-2 en door zijn chemotactische activiteit. Wanneer de keratinocyten van een individu zodanig genetisch zijn geprogrammeerd dat ze veel antimicrobiële eiwitten maken op een relatief milde prikkel (b.v. microbiële bestanddelen of T-cel-



cytokines) kan dit uit de hand lopen en leiden tot een ontstekingsreactie die wij psoriasis noemen. In deze visie spelen genetische polymorfismen van zowel het adaptieve immuunsysteem als het 'innate immune system' (waar keratinocyten deel van uit maken) een rol. Psoriasis is dan de evolutionaire prijs die patiënten betalen voor het hebben van een overactief 'innate immune system', dat bescherming biedt tegen cutane infecties maar eigenlijk een te strak afgesteld alarm is.

#### LITERATUUR

1. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2001;347:1151-60.
2. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:982-6.

## Heden en toekomst van de behandeling van patiënten met matige tot ernstige psoriasis

**P.C.M. van de Kerkhof**

**P**atiënten met matige tot ernstige psoriasis kunnen worden behandeld met uitwendige therapieën, foto(chemo)therapie of systemische behandelingen. Afhankelijk van de uitgebreidheid, lokalisaties, mate van verstoring van kwaliteit van leven en respons op eerdere behandelingen wordt in de individuele patiënt een keuze gemaakt.<sup>1</sup>

Thans vormen foto(chemo)therapie, methotrexaat, ciclosporine, acitretine, fumaraten en ditranol behandelopties voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis. De effectiviteit op kortere termijn (enkele maanden) is uitstekend; 34-81% van de patiënten bereikt tenminste een 75% verbetering van de PASI-score.<sup>2-4</sup> De langetermijntoepassing van deze behandelingen wordt echter aanzienlijk ingeperkt door cumulatieve toxiciteit (foto(chemo)therapie en ciclosporine), bijwerkingen (methotrexaat en retinoïden) of praktische uitvoerbaarheid.

Binnen drie academische afdelingen werd een onderzoek gedaan naar het gebruik van foto(chemo)therapie en systemische behandelingen, die in 2002 werden gegeven aan patiënten met psoriasis.<sup>5</sup> Bij 59% van de 300 patiënten werd aangegeven dat zij een matige tot ernstige activiteit van psoriasis hadden. Tenminste één kuur UVB, methotrexaat, PUVA, retinoïden, ciclosporine en fumaraten was gegeven aan resp. 67%, 51%, 46%, 40%, 31% en 19% van deze patiënten. Bijwerkingen van systemische behandelingen waren leverfunctiestoornissen (20% van de patiënten), hyperlipidemieën (14%), lichtovergevoeligheid (5%), nierproblemen (5%) en hypertensie (28%). Tien procent van de patiënten had een verhoogd alcoholgebruik. Iets meer dan 40% van de patiënten was niet tevreden met de huidige behandelingen. Er is derhalve behoefte aan nieuwe behandelingen met een betere effectiviteit/bijwerkingen-ratio.

#### Samenvatting

Voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis is een scala aan behandelingen beschikbaar. De klassieke behandelingen hebben een aanzienlijke effectiviteit en zijn bij gebruik volgens de richtlijnen veilig. Een bepaalde groep patiënten blijkt echter onvoldoende met de huidige therapieën te behandelen te zijn vanwege onvoldoende effectiviteit of bijwerkingen. De 'biologicals' zijn een nieuwe groep van geneesmiddelen, die voor patiënten met matige tot ernstige psoriasis een belangrijke therapeutische mogelijkheid bieden.

#### Summary

Patients with moderate to severe psoriasis can be treated with a variety of therapeutic approaches. The classical treatments have a considerable efficacy and are safe if used according to the guidelines. However, there is a large unmet medical need as these treatments can be ineffective or may be contraindicated in a number of patients. Biologicals are a new therapeutic approach providing new opportunities for patients, who cannot be treated adequately with the classical treatments.

**psoriasis, atopisch eczeem, infectie**

**psoriasis, atopic dermatitis, infection**

#### FUMARATEN

Een belangrijke ontwikkeling is de introductie van een enteric-coated preparaat van dimethylfumaraat. In een multicentrische studie bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis werd aangetoond dat de patiënten die met dit middel behandeld waren na 16 weken een reductie van 68% van de PASI hadden tegenover een 22% reductie in de placebogroep. Laboratoriumonderzoek, waaronder hematologie, lever- en nierfuncties gaven geen

afwijkingen te zien. Het middel werd uitstekend verdragen; gastro-intestinale bijwerkingen werden beduidend minder vaak gezien.

## BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN

Onderzoek naar de pathogenese van psoriasis duidt op een betrokkenheid van T-cellen, 'innate immunity' en epidermale differentiatie. Recent zijn enkele 'biologicals' die specifiek gericht zijn tegen T-cel-kenmerken en tegen het veelzijdige proinflammatoire cytokine TNF- $\alpha$  onderzocht op werkzaamheid en veiligheid in de behandeling van psoriasis: alefacept, efalizumab, etanercept en infliximab. Na 3 maanden behandeling wordt een reductie van de PASI van tenminste 75% gehaald bij 24-91% van de patiënten. Over het algemeen worden de effectiviteitscores beter na een behandeling gedurende 6 maanden.<sup>6</sup> Er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar tussen biologicals of biologicals versus klassieke systemische behandelingen. De totale breedte van effectiviteit van de klassieke systemische middelen overlapt met de bandbreedte van de biologicals. Voor biologicals geldt dat de effectiviteit over het algemeen toeneemt bij behandelingen gedurende lange termijn. Het bijwerkingenpatroon van biologicals is, op basis van de huidige inzichten, gunstig. Er zijn geen aanwijzingen voor een cumulatieve toxiciteit. In de concept-richtlijn

van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie wordt een beschrijving van noodzakelijke controles en follow-up gegeven.

## BEHANDELEN MET BIOLOGISCHE GENEESMIDDELEN?

Het is belangrijk om patiënten met matige tot uitgebreide psoriasis zo effectief mogelijk te behandelen. Omdat recentelijk etanercept en efalizumab geregistreerd zijn binnen Europa voor de indicatie psoriasis, is de afweging om een patiënt al dan niet in te stellen op een biological realiteit geworden voor een selecte groep patiënten. Bij deze afweging zijn de volgende punten van belang voor een selectieve indicatiestelling:

- de klassieke behandelingen moeten optimaal benut worden alvorens over te gaan op een biological;
- indien een psoriasis niet adequaat met de klassieke behandelingen te behandelen is, moet een patiënt in aanmerking kunnen komen voor de behandeling met een biological;
- een biological is geen garantie op succes;
- follow-up is noodzakelijk voor de patiënten die behandeld zijn met een biological.

Met de innovaties in de behandeling van psoriasis zijn de mogelijkheden voor een adequate controle van psoriasis aanzienlijk uitgebreid.

## LITERATUUR

1. van de Kerkhof PCM, Kragballe K. Recommendations for the topical treatment of psoriasis. *JEADV*, *in press*.
2. Geiger JM. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2003;8:1-3.
3. Heydendael VMR, Spuls PhI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
4. Swinkels OQJ, Prins M, Veenhuis RT. Effectiveness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol in patient therapy and care instruction programm of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2004;14:159-65.
5. Christophers E, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. *Submitted for publication*.
6. van de Kerkhof PCM. Benefit of continuous therapy for psoriasis patients. *EADV*, *in press*.

## VERENIGINGSNIEUWS

## Promotie N.W.J. Smeets

Op 26 november 2004 is Nicole Smeets aan de Universiteit Maastricht gepromoveerd op haar proefschrift 'Refining indications for Mohs micrographic surgery in treatment of facial basal cell carcinoma'. Promotor was Prof.dr. H.A. Martino Neumann, co-promotor was dr. Gertruud A.M. Krekels.

De studie, die aan de basis van dit proefschrift lag, was bedoeld om te onderzoeken welke basaalcelcarcinomen in het gezicht behandeld moeten worden met Mohs' micrografische chirurgie, waarbij gekeken werd naar de kans op een recidief, de kans op een niet-radical excisie, het cosmetisch resultaat en de kosteneffectiviteit.

Uit retrospectief onderzoek van basaalcelcarcinomen gelokaliseerd op het gezicht, die in een periode van 7 jaar waren behandeld met Mohs' micrografische chirurgie, bleek het recidiefpercentage 3,2% voor primaire basaalcelcarcinomen en 6,7% voor recidieftumoren na een minimale follow-up-periode van 5 jaar. Na (indirecte) vergelijking met andere behandelingsmodaliteiten werd geconcludeerd dat Mohs' micrografische chirurgie de behandeling van eerste keuze is voor primaire basaal-

celcarcinomen met een agressief histologisch subtype en voor recidieftumoren gelokaliseerd in het gelaat.

Vervolgens werd in een prospectief onderzoek Mohs' micrografische chirurgie vergeleken met standaard chirurgische excisie voor de behandeling van basaalcelcarcinomen van minimaal 1 cm grootte gelokaliseerd in de H-zone of van een agressief histopathologisch type en van recidieftumoren in het gelaat. Bij standaardexcisie volgde een re-excisie, wanneer de tumor histopathologisch niet geheel verwijderd bleek. De percentages recidieven na 2 jaar waren 4% voor de standaardexcisie en 0% voor de groep behandeld met Mohs' micrografische chirurgie. De kosten van de Mohs' behandeling waren ongeveer 250 euro hoger dan die van standaardexcisie. Beide behandelingen gaven cosmetisch goede resultaten. Op basis van dit onderzoek werd geadviseerd om primaire agressieve basaalcelcarcinomen van 1 cm of groter in het gelaat en recidieftumoren te behandelen met Mohs' micrografische chirurgie.

Ten slotte werd in het proefschrift aandacht besteed aan het feit waarom ook na Mohs' chirurgie, waarbij toch 100% van de snijranden in beeld wordt gebracht, een recidief kan optreden en aan het combineren van Mohs' micrografische chirurgie met fotodynamische therapie bij patiënten met zeer grote basaalcelcarcinomen of met multipole basaalcelcarcinomen.

Zoals altijd heeft uw referent ook nu weer gekeken naar de Stellingen die bij het proefschrift horen. Daaruit komt een beeld naar voren van iemand die milieubewust is ('Promoveren kost in de voorbereiding een klein bos aan papier. Het hergebruiken van papier moet daarom verplicht worden gesteld voor iedere promovendus') en die weet wat ze wil en hoe dat bereikt moet worden ('Succes is het resultaat van willen en doen').

De Redactie wil collega Smeets graag van harte gelukwensen met haar promotie. Maastricht behoudt haar leidende positie in Nederland op het gebied van de Mohs' techniek.

*Anton C. de Groot, hoofdredacteur*



Nicole Smeets, geflankeerd door haar paranimfen Anja Sommer (links) en Judith Ostertag, wordt toegesproken door prof. dr. H.A. Martino Neumann. Rechts op de foto copromotor dr. Gertruud Krekels.