

&

Dermatologie & Venereologie

Artikelen

Wondbedpreparatie

De transmissie van het Kaposisarcoom

Acne cosmetica: feit of mythe?

Quiz

Dermatologie in Beeld

Pijn in de lies bij de dermatoloog?

Leerzame ziektegeschiedenissen

- Vulvair gelokaliseerd pemfigoïd
- Van neurofibroom en myxoom naar syndroom
- Pemphigus foliaceus met een fatale afloop
- Neurofibroom als oorzaak van secundaire cutis verticis gyrata
- Een cutane infectie met *Mycobacterium marinum*, succesvol behandeld met claritromycine

Verbeelding van de huid

Stille verhalen van de doden

Verenigingsnieuws

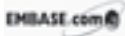
Samenvatting proefschrift Cindy de Jongh



cover II

adv Meda Pharma Betadine fc

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



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

HOOFDREDACTIE

Dr. P. G.M. Van der Valk, hoofdredacteur
Dr. A.C. de Groot, Dr. C.J.W. van Ginkel

RUBRIEK 'ARTIKELEN'

Dr. R.C. Beljaards, Dr. J.J.E. van Everdingen, Dr. M.J. Korstanje,
Prof. Dr. A.P. Oranje, Dr. P.C. van Voorst Vader, Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK 'LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN'

Dr. R. Van Doorn, Dr. S. Van Ruth, Dr. M. Seyger, Dr. J. Toonstra

RUBRIEK 'REFERATEN'

Dr. T.J. Stooft, Dr. J.V. Smit, Dr. E.M. van der Snock, Dr. H.B. Thio

RUBRIEK 'VERENIGING'

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK 'VERBEELDING VAN DE HUID'

Dr. A.C. de Groot

RUBRIEK 'QUIZ'

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK 'DERMATOLOGIE IN BEELD'

Dr. R.I.F. van der Waal

REDACTIEADRES

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

INZENDING VAN KOPIJ

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



www.elseviergezondheidszorg.nl

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

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 146,75 per jaar voor specialisten. € 71,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 180,25 per jaar voor instellingen. Losse nummers € 14,00. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Senior accountmanager: Carlo Nieuwlands,
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577250

COPYRIGHT

© 2008 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

BIJLAGEN

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

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponeerd 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



INHOUD

ARTIKELEN

- 186 **Wondbedpreparatie**
X.E. Jacobs, W. Vanscheidt, F.B. Niessen
- 193 **De transmissie van het Kaposi sarcoom**
A.A.J. Routbeut, C.J.G. Sanders
- 195 **Acne cosmetica: feit of mythe?**
A. de Groot, J. Toonstra

202 QUIZ

DERMATOLOGIE IN BEELD

- 203 **Pijn in de lies bij de dermatoloog?**
B.U.G.A. Meijer, J.A. Vos

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

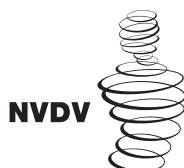
- 204 **Vulvaïr gelokaliseerd pemfigoïd**
M.M. de Waard, M.F. Jonkman
- 208 **Van neurofibroom en myxoom naar syndroom**
P.K. Dikrama, H. Amrane, R.H. Lekanne Deprez, G.A.M. Krekels
- 213 **Pemphigus foliaceus met een fatale afloop**
M. Raes, H.B. Thio
- 215 **Neurofibroom als oorzaak van secundaire cutis verticis gyrata**
M.S. Velema, V. Noordhoek Hegt, M.C.G. van Praag
- 218 **Een cutane infectie met Mycobacterium marinum, succesvol behandeld met claritromycine**
H.C. de Vijlder, V. Noordhoek Hegt, P. de Man, M.C.G. van Praag

VERBEELDING VAN DE HUID

- 221 **Stille verhalen van de doden**
F. Meulenberg, J. van Everdingen

VERENIGINGSNIEUWS

- 223 **Samenvatting proefschrift Cindy de Jongh**



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Wondbedpreparatie

X.E. Jacobs¹, W. Vanscheidt², F.B. Niessen¹

INLEIDING

Een complexe wond is geen acute wond die niet geneest. Er bestaat doorgaans een onderliggend lijden dat vaak niet afdoende te behandelen is en invloed heeft op de normale wondgenezingsprocessen. Het lijkt daarom beter niet te spreken van een chronische, maar van een complexe wond.¹ De term complex zou gebruikt kunnen worden voor wonden die ouder zijn dan 4 à 5 weken, de periode waarin een epidermis zich vernieuwt.²

De eerste stap bij de behandeling van een complexe wond is het onderliggend lijden diagnosticeren en, indien mogelijk, te behandelen. In de regel zal deze wond dan ook genezen, zoals een veneus ulcus cruris na een varices-operatie. In veel gevallen echter is therapie voor het onderliggend lijden niet mogelijk. Het voortbestaan van de onderliggende ziekte als bijvoorbeeld diabetes leidt ertoe dat de pathofysiologie van de daardoor ontstane complexe wond volledig anders is dan de pathofysiologie van een acute wond die niet geneest.

Voor de behandeling van een complexe wond zijn daarom fundamenteel andere maatregelen nodig, die naast het onderliggend lijden ook op de genezing van de wond gericht zouden moeten zijn.

Voor dit doel werd door de Wound Bed Preparation Advisory Board het TIME-concept ontwikkeld, dat vier doelstructuren definieert die bij de behandeling van complexe en chronische wonden beoordeeld en behandeld moeten worden.³ Het gaat hierbij om het wondweefsel (Tissue), de ontsteking en infectiestatus van de wond (Inflammation and Infection), het wondvocht (Moisture) en de wondrand (Edge).

PATHOFYSIOLOGIE VAN EEN COMPLEXE WOND VOLGENS HET TIME-PRINCIPE

Pathofysiologie

Wondweefsel (Tissue)

Fibroblasten geïsoleerd uit complexe wonden laten een verminderde reactie zien op de exogene applicatie van

Samenvatting

Dat 'chronische' wonden slechts als een variant van acute wonden worden beschouwd lijkt achterhaald. De pathofysiologie van 'chronische' wonden en acute wonden verschilt dusdanig van elkaar dat de 'chronische' wond als een speciaal ziektebeeld kan worden gezien, waarvoor een systematische ziektespecifieke diagnostiek en therapie noodzakelijk is. We spreken dan ook liever van een complexe wond. Voor de diagnose en behandeling van een 'complexe' wond wordt een nieuw concept voorgesteld met de afkorting TIME, waarbij elke letter van dit acroniem voor de te diagnosticeren en te behandelen doelstructuur staat: T = Tissue-weefsel, I = Inflammation-infectie, M = Moisture-wondvocht, E = Edge-wondrand. De principes en wetenschappelijke grondslagen van het TIME-concept van het Wound Bed Preparation Advisory Board worden uiteengezet.

groeifactoren zoals Platelet Derived Growth Factor- β en Transforming Growth Factor- β ,⁴⁻⁶ mogelijkterwijs door een vroege veroudering van de cellen.^{7,8} Ulcera cruris stagneren derhalve in de ontstekingsfase respectievelijk de proliferatiefase.⁹ Bij acute wonden laat de expressie van extracellulaire matrixmoleculen als fibronectine en thrombospondine een regelmatig afnemend verloop zien. Bij complexe wonden vindt echter een overmatige expressie van deze matrixmoleculen plaats als gevolg van de dysfunctie en dysregulatie van de cellen in de wond.¹⁰ Omdat fibrinogeen en fibrine vaak massaal aanwezig zijn in complexe wonden, wordt de 'Growth Factor Trap'-hypothese verondersteld.¹⁰ Deze macromoleculen binden groeifactoren, waardoor ze 'gevangen' worden en zodoende niet meer voor de wondreparatie beschikbaar zijn.

Wondinfectie (Inflammation)

In alle complexe wonden bevinden zich micro-organismen van de lichaamseigen flora en uit de omgeving van de wond.^{11,12} Hun aanwezigheid betekent niet altijd dat er sprake is van een infectie.^{13,14} Er kan sprake zijn van 1) wondcontaminatie, 2) wondkolonisatie, 3) kritische kolonisatie, of 4) wondinfectie.

Wondcontaminatie betekent dat zich in de wond niet-replicerende micro-organismen bevinden.

Wondkolonisatie duidt op de aanwezigheid van zich vermenigvuldigende micro-organismen, die aan de wond hechten en bij de gastheer geen schade veroorzaken. Hiertoe behoren micro-organismen uit de huidflora, zoals *Staphylococcus epidermidis* en *Corynebacterium*-soorten.^{15,16}

Dit artikel is gebaseerd op eerder gepubliceerde Duitse literatuur (MMW Fortschr Med 2005 Oct 6;147 suppl. 3:119-26) aangepast voor de Nederlandse praktijk.

¹ Afdeling Plastische Chirurgie, VUmc, Amsterdam

² W. Vanscheidt, dermatoloog, Kliniek Dermatologie, Freiburg

Correspondentieadres:

Dr. F.B. Niessen, Afdeling Plastische Reconstructieve en Handchirurgie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, E-mail: fb.niessen@vumc.nl

Een kritische kolonisatie ofwel verhoogde bacteriële belasting wordt bereikt, wanneer bacteriën een verdringing in de wondgenezing veroorzaken.^{17,18} Alleen ulcera met minder dan $1,0 \times 10^6$ kolonievormende bacteriën of eenheden per gram weefsel toonden in klinische studies genezingstendens.^{18,19} Als de bacteriële belasting stijgt, verandert de gekoloniseerde wond in een geïnfecteerde wond waardoor de wondgenezing wordt belemmerd.²⁰

In een complexe wond leidt de permanente aanwezigheid van virulente micro-organismen tot een aanhoudende ontstekingsreactie. Er worden continue mediators zoals prostaglandine E2 en thromboxaan gevormd en neutrofielen komen voortdurend de wond binnen, waardoor cytolytische enzymen en zuurstofradicalen vrijkomen. Dit leidt tot lokale trombose in de microcirculatie en tot het vrijkomen van vaatvernauwende metaboliëten, die op hun beurt een weefselhypoxie kunnen veroorzaken.¹² De weefselhypoxie zorgt voor een verdere bacteriële proliferatie en voor weefselvernietiging. De hoge bacteriële belasting leidt tevens tot een verhoogde concentratie aan metalloproteïnasen, die de extracellulaire matrix afbreken en de celmigratie belemmeren.²¹

In complexe wonden is de soort bacterie die voor infectie zorgt belangrijker dan het aantal micro-organismen. Bèta-hemolytische streptokokken bijvoorbeeld zorgen bijna altijd voor weefselnecrose, ongeacht hun aantal. Andere pathogenen die altijd behandeld moeten worden zijn onder andere Mycobacteriëen, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix*-species, *Leptospira*-species, *Treponema*-species, *Brucella*-species, Herpes zoster, Herpes simplex, invasieve dismorfie schimmels (*Histoplasma*-species, *Blastomyces*-species, *Coccidioides immitis*) en parasitaire organismen zoals Leishmania.^{20,22,23}

De microbiële flora in een complexe wond verandert in de loop van de tijd. In een wond in het beginstadium van genezing vormen de normale huidflora de overheersende micro-organismen. Na circa vier weken wordt een complexe wond gewoonlijk door facultatief anaërobe gramnegatieve stamfjes zoals *Proteus*, *E. coli* en *Klebsiella*-species gekoloniseerd.^{24,25} Als diepere structuren worden aangetast, wordt de anaërobe flora deel van de lokale microbiële populatie.²⁶ In wonden die meerdere maanden oud zijn bevinden zich doorgaans vier tot vijf verschillende microbiële pathogenen, met inbegrip van de aërobe en anaërobe gramnegatieve stamfjes. Zo kunnen *Pseudomonas*-species bijvoorbeeld vanuit het badwater of via de schoenen in de wond terechtkomen.

Wondvocht (Moisture)

Het vocht van complexe wonden onderscheidt zich in biochemisch opzicht van het vocht van acute wonden.^{21,27-31} Terwijl het wondvocht van acute wonden bevorderlijk is voor de wondgenezing, bevat het vocht van complexe wonden in aanzienlijke mate gedegradere vitronectine en fibronectine die de celadhesie verhinde-

ren. Daarnaast belemmert dit wondvocht de proliferatie van de fibroblasten.³¹

Een ander groot verschil wordt gevormd door de concentratie van inflammatoire cytokines. Bij de genezing van acute wonden bereiken de concentraties van de proinflammatoire cytokines, TNF α en IL-1 na enkele dagen een maximum en dalen vervolgens bij afwezigheid van een infectie naar zeer lage concentraties. De concentraties in niet-genezende wonden blijven echter aanhoudend verhoogd. Wanneer complexe wonden toch beginnen te genezen, dalen de concentraties van deze inflammatoire cytokinen tot waarden die de waarden van acuut genezende wonden benaderen.³²⁻³⁴

Het vocht van acute wonden bevat factoren die de celproliferatie bevorderen, zoals platelet-derived growth factor (PDGF), interleukin-6 (IL-6), tumor growth factor- α en tumor growth factor- β . Het vocht van complexe wonden daarentegen bevat geringere hoeveelheden van deze groeibevorderende cytokinen.³² De hogere concentratie van metalloproteïnasen en serine-proteïnasen in het vocht van complexe wonden leidt tot een slechte opbouw van de voor de reëpithelisering noodzakelijke dermale matrix en derhalve tot het uitblijven van sluiting van de wond.³⁴

Wondrand (Edge)

De dermale fibroblasten vormen matrix-proteïnen, zoals fibronectine, integrine, collageen en vitronectine, die een lamina maken die bevorderlijk is voor de migratie van keratinocyten.²⁸⁻³⁰

Stanley et al. toonden aan dat dermale fibroblasten die uit de rand van veneuze onderbeensulcera geïsoleerd en gekweekt werden, langzamer groeien dan de fibroblasten uit de gezonde huid van dezelfde patiënt. De cellen aan de rand van de wond bleken verouderd, hadden de mogelijkheid tot proliferatie verloren, waren groter en reageerden slechter op groeifactoren.²¹

DIAGNOSTIEK VAN EEN COMPLEXE WOND VOLGENS HET TIME-PRINCIPE

Voor de dagelijkse praktijk is een classificatie van de kenmerken van de complexe wond volgens het TIME-principe eveneens van nut. Bij elke verbandwissel worden het wondweefsel zelf (Tissue), de infectie (Inflammation), het wondvocht (Moisture) en de wondrand (Edge) beoordeeld. Afhankelijk van het aspect van de wond kan de behandeling worden aangepast

Diagnostiek

Wondweefsel (Tissue)

Bij de initiële beoordeling van de wond worden de grootte, diepte en kleur van de wondbodem (zwart, geel, rood) gedocumenteerd. Op grond daarvan kan het verdere genezingsbeloop beoordeeld worden. Daarom dient de wond ongeacht de kleur van het wonddebris eerst genettoeyerd te worden.

Wondinfectie (Inflammation)

De klassieke infectietekenen calor, rubor, dolor, tumor en functio laesa zijn slechts beperkt geldig bij complexe wonden. Ook pijn, vergroting van het wondoppervlak, vuurrode hypergranulaties, foetor en toename van wondvocht kunnen wijzen op een wondinfectie.²³

Een semi-kwantitatieve uitstrijktechniek is behulpzaam voor de routinematige beoordeling van de bacteriële belasting. Het wondbed wordt allereerst door spoeling met een zoutoplossing en een débridement gereinigd. Daarna wordt een uitstrijkje vervaardigd door een wattenstaafje over het open wondbed af te rollen. Deze wordt op een voedingsbodem gelegd en achtereenvolgens naar vier kwadranten uitgestreken. Een groei in het vierde kwadrant (>30 kolonies) komt overeen met ten minste ca. 10⁵ micro-organismen per gram weefsel bij de bepaling van het aantal bacteriën in biopsiën.²⁵

Wondvocht (Moisture)

Het wondvocht moet beoordeeld worden op hoeveelheid en soort, want een sterke vorming van wondvocht kan wijzen op onbehandeld oedeem of kan een teken van infectie zijn. Klinisch kan de frequentie van de benodigde verbandwisseling en de vochtigheid van het verband bij de beoordeling betrokken worden. Witte hyperkeratose van de ulcusrand is veelvuldig een aanwijzing voor overmaat aan vocht, wat te wijten is aan verbanden die het wondvocht niet voldoende absorberen.³⁵

Wondrand (Edge)

De wondrand moet nauwkeurig worden onderzocht op eeltvorming, maceratie, oedeem en roodheid. Patiënten met neuropathie hebben vaak hyperkeratotische eeltbulten op de plantaire zijde van de voet, die ter drukontlasting verwijderd moeten worden.

Oedeem aan de extremiteiten of een falende drukontlasting kunnen eveneens oorzaken zijn van lokaal wondrandoedeem, terwijl maceratie door sterke vochtafscheiding kan duiden op een infectie.³

Een te warme drukpijnlijke roodheid duidt op een infectie, terwijl een discrete roodheid met veranderingen van de epidermis zoals blaasjes of schilfers op een allergische contactdermatitis kan duiden.

BEHANDELING VAN COMPLEXE WONDEN VOLGENS HET TIME-PRINCIPE

Behandeling*Wondweefsel (Tissue)*

Een effectief débridement is de belangrijkste stap in de behandeling van het weefsel van chronische wonden. Het onderliggend lijden zorgt ervoor dat bij complexe wonden voortdurend necrotisch weefsel wordt gevormd. Dientengevolge is een eenmalig débridement bijna nooit voldoende. Veeleer is een met regelmatige tussenpozen terugkerend débridement noodzakelijk.³⁶ Er bestaan

vier verschillende methoden voor débridement. Vaak is een combinatie van methoden geïndiceerd.³⁷

- Autolytisch débridement

Het autolytische débridement vindt tot op zekere hoogte in alle wonden op spontane wijze plaats. Het is een selectief proces door macrofagen en endogene proteolytische enzymen.³⁸

Deze lossen het necrotisch weefsel en het beslag op en maken het spontaan los van het gezonde weefsel. Vochtige verbanden zoals een hydrogel of een hydrocolloïd kunnen het milieu voor het débridement door middel van fagocyterende cellen verbeteren en een milieu creëren waarin het wondbeslag vloeibaar gemaakt kan worden.³⁹⁻⁴¹

Een veel voorkomende fout is echter dat te lang op het intreden van het autolytische débridement gewacht wordt. Men dient er dus zo snel mogelijk voor te zorgen dat er een optimaal wondmilieu heerst, middels de beschreven vochtige verbanden. In geval de weefseleigen autolyse niet binnen 72 uur eenduidig herkenbaar is, moet een andere vorm van débridement aangewend worden.

- Chirurgisch of scherp débridement

Het chirurgisch débridement kan verricht worden met de scalpel of met de ringcurette cq scherpe lepel. Afhankelijk van de grootte en de plaats van de wond geschiedt dit onder locale, regionale of algehele anesthesie. Nettoyage met een curette of scherpe lepel kan zonodig onder lokaal anesthesie poliklinisch worden verricht.

Het chirurgische of scherpe débridement is de snelste en meest effectieve methode om débris en necrotisch weefsel te verwijderen. Hierdoor wordt ook de bacteriële belasting van de wond verlaagd en worden oude, niet meer op groeifactoren reagerende cellen verwijderd. Het is aangetoond dat een débridement tot een bloeddende wondbodem de genezingsperiode van diabetische neurogene ulcera verkort.³⁶

Het chirurgische débridement is in het bijzonder geïndiceerd wanneer er sprake is van een groot wondoppervlak of een uitgebreide infectie, wanneer botten en geïnfecteerd weefsel verwijderd moeten worden of wanneer de patiënt een sepsis heeft.³⁷ Het is daarnaast de voorkeursbehandeling bij diabetische voetulcera met hyperkeratotische eeltvorming aan de ulcusrand.⁴² Chirurgisch of scherp débridement moet uitgevoerd worden door een arts met ervaring. Daarbij moeten patiënten met verminderde afweer (HIV of immunosuppressief) voorzichtig benaderd worden. Bij een niet-genezend ulcus met vergevorderd perifeer arterieel vaatlijden is het chirurgische débridement niet geïndiceerd. Bij patiënten met anticoagulantia is het scherpe débridement in de regel ook mogelijk, wanneer daarmee voorzichtig wordt omgegaan.

- Enzymatisch débridement

Bij de enzymatische methode worden lichaamsvreemde enzymen op het wondoppervlak aangebracht, alwaar

deze met de lichaamseigen enzymen synergetisch samenwerken om het wondoppervlak te débrideren.⁴³ Er zijn meerdere preparaten beschikbaar, hoewel niet op alle markten, zoals fibrinolyse/desoxyribonuclease (fibrinolyse/DNase), collagenase en papaïne/harnstoff, streptodornase/desoxyribonuclease.

De op dit moment beschikbare preparaten hebben echter vaak een te zwakke werking om een volledig débridement te bereiken. Als na een scherp débridement nog necrose op het wondoppervlak rest, kan dat met enzymatische preparaten behandeld worden.

- Biochirurgische therapie (larventherapie)

Een variant van het chirurgische débridement is de biochirurgie met behulp van maden. Hiervoor worden steriele larven van de *Lucilia sericata*-vlieg gebruikt, die werkzame enzymen vormen die dood weefsel verwijderen zonder daarbij het gezonde weefsel te beschadigen.^{44,45} Met name rondom vitale structuren kan dat van belang zijn. De enzymen schijnen ook klinische infecties te bestrijden, aangezien het aantal bacteriën, waaronder de methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), wordt verminderd. Harde korsten moeten zo nodig worden ingeweekt, en het vochtigheidsgehalte van de wond dient te worden gecontroleerd.

In de praktijk betekent behandeling, dat zolang necrose en wondbeslag op de voorgrond staan, herhaald chirurgisch débridement uitgevoerd moet worden. Als alternatief kan de larventherapie overwogen worden.

De nabehandeling kan eventueel met een preparaat voor enzymatisch débridement (bij vasthechtende necrose) of met hydrocolloïd-verband (bij niet-hechtend wondbeslag) uitgevoerd worden.

Wondinfectie (Inflammation)

Voordat antibiotica (na resistentiebepaling) toegepast worden in de behandeling tegen bacteriële kolonisatie, dienen altijd eerst andere methoden overwogen te worden, zoals:

- Chirurgisch of scherp débridement;
- Wondreiniging;
- Antiseptica.

Bij een débridement wordt als het ware een vreemd lichaam uit de wond verwijderd, waarbij de actieve infectie wordt gereduceerd.⁴⁶ Wanneer een vreemd lichaam zich in de wond bevindt zijn minder micro-organismen vereist om een infectie op gang te brengen.⁴⁷ Wondreiniging met bijvoorbeeld een spoeling van fysiologische zoutoplossing of Ringer-oplossing is geschikt om micro-organismen fysisch en atraumatisch uit het wondbed te verwijderen. Het gebruik van antiseptica voor wonddesinfectie is onderwerp van discussie, aangezien veel van deze stoffen in vitro toxisch voor fibroblasten blijken te zijn.⁴⁸ Veel vaak gebruikte antiseptica zijn:

- Povidon-jood;
- Geïoniseerd zilver;
- Chloorhexidine.

Onlangs de evidente toxiciteit in vitro vertragen deze stoffen de wondgenezing van complexe wonden niet significant.^{49,51} Geïoniseerd zilver bezit een breed spectrum aan antibacteriële activiteit. Hierop berust de werking van het bedekken van de wond met nanokristallen zilver. Zilver wordt sinds kort ook gecombineerd met vochtige interactieve verbanden, zoals schuimverbanden, calciumalginaaten, hydrocolloïden en folieverbanden. Antiseptische oplossingen (bv. povidon-jood, chloorhexidine, azijnzuur, zilvernitraat, natriumhypochloriet, EUSOL-paraffine) zijn bruikbaar tijdens het meest actieve infectiestadium. Met deze stoffen wordt echter slechts het wondoppervlak bereikt en kan geen diepe infectie behandeld worden.

Voor alle topische antimicrobiële stoffen geldt, dat zij alleen geschikt zijn voor de verlaging van de bacteriële belasting in complexe wonden met een actieve, maar gelokaliseerde infectie. Ze zijn niet geschikt voor sterk geïnfecteerde wonden met invasie in de subcutis en omliggende huid en zijn zeker geen vervanging voor het débridement. Topische antimicrobiële stoffen zouden een lage sensibilisering moeten vertonen, dienen niet systemisch gebruikt worden (optreden van resistente micro-organismen) en dienen een lage weefseltoxiciteit te bezitten. Ze kunnen gedurende een bepaalde periode gebruikt worden (bv. twee weken) om een verhoogde bacteriële belasting van het wondoppervlak te behandelen. Zij mogen echter niet in plaats van systemische preparaten gebruikt worden, omdat ze de diepe compartimenten van de weefsels niet bereiken.^{52,53}

In de praktijk betekent dit dat geïnfecteerde complexe wonden indien mogelijk gedébrideerd moeten worden, voorzover er bijvoorbeeld geen erysipelas bestaat. Aansluitend zouden topische antiseptica en wondbedekkingen met bijvoorbeeld zilver- of calciumalginatverbanden gebruikt moeten worden. Systemische antibiotica dienen pas ingezet te worden wanneer systemische infectietekenen zoals koorts, erysipelas, infecties van diepere structuren of een vergroting van de wond herkenbaar zijn.

Wondvocht (Moisture)

De vochthoeveelheid in complexe wonden dient gebalanceerd te worden om de schadelijke factoren van het wondvocht voor complexe wonden tot een minimum te beperken. Een modern wondverband kan grote hoeveelheden wondvocht afvoeren, terwijl tegelijkertijd een vochtig milieu in stand wordt gehouden. Dit versnelt de wondgenezing.¹¹

Daarnaast mogen eenvoudige methoden ter vermindering van de productie van het wondvocht niet vergeten worden, zoals bijvoorbeeld het aanleggen van een drukverband of hoogleggen van de betreffende extremititeit.

Geen enkel verband voldoet aan alle wensen, vandaar dat tegenwoordig een reeks hoogontwikkelde verbanden voor de verschillende wonden beschikbaar is.

- Schuimverbanden, hydrofasen-verbanden, gaas met gekristalliseerd natriumchloride

Schuimverbanden, hydrofasen-verbanden en gazen met gekristalliseerd natriumchloride zijn het meest geschikt voor sterk nattende wonden.^{54,3}

- Calciumalginaten

Calciumalginaten vormen bij contact een gelei en ondersteunen de vochtige actieve genezing. Ze zijn zeer geschikt voor exsudatieve wonden.^{55,56} Na het débriement kunnen ze calcium afgeven, hetgeen de bloedstolling bevordert, en natrium opnemen, waardoor de calciumalgiinaat-vezel in een natriumalgiinaat-hydrogel veranderd wordt.

- Hydrogels

Hydrogels bezitten een hoge concentratie water (70-90%), dat in onoplosbare polymeren is vervat (hoofdketens zijn vaak propyleenglycol en zout, hydrocolloïden, etc.), en zijn de beste keus bij droge, korstige wonden met geringe wondvochtproductie. Ze moeten echter elke 24-72 uur vervangen worden, aangezien zij geen anti-infectieuze werking hebben.

- Hydrocolloïden

Hydrocolloïden vormen bij contact met het wondvocht een verbonden matrixgel en zijn geschikt voor het autolytische débriement bij licht tot matig afscheidende wonden.⁵⁷ Ze zijn occlusief en vormen daardoor een anaëroob milieu, wat soms leidt tot inperking van hypergranulaties. De occlusie wordt met een schuimverband of een foliebedekking bereikt, deze verbanden kunnen twee tot zeven dagen op de wond gelaten worden. Verbandresten in de wond moeten bij elke verbandwissel zorgvuldig verwijderd worden.

- Folieverbanden

Folieverbanden zijn geschikt voor latere wondgenezingsstadia, waarin geen noemenswaardig wondvocht meer voorkomt. Veel folieverbanden zijn doorlatend voor waterdamp en zuurstof, maar niet-doorlatend voor water en micro-organismen.

- Vacuümpomp

De vacuümpomp (VAC) wordt de laatste jaren bij complexe wonden steeds vaker gebruikt. De VAC en de wondcontact-spons verwijderen overtollig wondvocht, stimuleren de angiogenese, verkorten de granulatieperiode en verlagen mogelijkwerwijs de bacteriële-kolonisatie.⁵⁸ De reductie van lokaal oedeem kan de regionale bloedtoevoer vergroten, en de VAC kan het wondbed zo voorbereiden dat de huidtransplantaten sneller geplaatst kunnen worden.⁵⁹

In de praktijk zal men derhalve op de volgende wijze te werk gaan: allereerst vaststelling of een verhoogde wondvocht productie aanwezig is (maceratie van de wondrand). Daarna dienen de oorzaken opgespoord te worden: indien door onbehandeld oedeem veroorzaakt, moeten oedeem-reducerende maatregelen worden genomen, zoals het controleren van het drukverband of het inzetten van de vacuümpomp. Als de oor-

zaak een infectie is, moet deze bestreden worden op de hiervoor beschreven wijze. Vervolgens dienen bij niet-geïnfecteerde wonden verbanden aangebracht worden die vocht sterk absorberen, zoals schuimverbanden, en bij wel-geïnfecteerde wonden verbanden die zilver of jodium bevatten.

Wondrand (edge)

Klinisch bestaan er complexe wonden met een schone wondbodem en onopvallend granulatieweefsel zonder aanwijzingen voor infecties en overmatige wondvochtproductie, die desondanks niet epitheliseren. In deze gevallen kunnen huidtransplantaties of moderne biotechnologische therapieën overwogen worden.

Het dient desalniettemin benadrukt te worden dat deze producten slechts succesvol ingezet kunnen worden, wanneer ze op een goed voorbereid wondbed worden gelegd. Voor een optimale voorbereiding van het wondbed is een compleet débriement van het necrotisch weefsel en herstel van het bacteriële evenwicht en het vochtigheidsniveau vereist. Huidtransplantaten groeien niet in wanneer er meer dan $1,0 \times 10^6$ micro-organismen in het wondbed aanwezig zijn.⁶⁰

BIOTECHNOLOGIE

Voor huidtransplantaten dient een tweede wond gemaakt te worden, de donorsite. Sinds jaren worden daarom keratinocyten gekweekt om de vraag naar huidtransplantaten te verminderen. Autologe keratinocyten kunnen of in een hyaluronzuur of in een fibrinlijm getransplanteerd worden.⁶¹ Sinds kort bestaat ook de mogelijkheid uit lichaamseigen haren sheets te maken met stamcelgelijkende keratinocyten.⁶²

Fibroblasten worden uit de voorhuid van pasgeborenen geïsoleerd. Wanneer ze prolifereren, scheiden ze dermaal collageen, groeifactoren en extracellulaire matrixproteïnen af en vormen zo een levende dermis, die vervolgens ter bevordering van de genezing in de wond geïmplantatoerd wordt.⁶¹

Allogeen weefsel, bestaande uit een laag levensvatbare keratinocyten en een dermale laag levensvatbare fibroblasten die in een type I-collageen-matrix verdeeld worden, werd succesvol ingezet bij veneuze onderbeen-sulcera en neuropathische diabetische voetulcera.⁶² Een andere kunstmatige huid bestaat uit een driedimensionale dermale collageen-matrix en een provisorische epidermale siliconenlaag.

GROEIFACTOREN

De toepassing van groeifactoren bij complexe wonden berust op de aanname, dat in niet-genezende wonden een cellulair stoornis bestaat, die tot een tekort aan specifieke groeifactoren leidt die voor het normale

wondgenezingsproces nodig zijn.^{63,65}

Er zijn verschillende problemen wanneer een enkele groeifactor in hoge concentraties toegepast wordt: elke groeifactor is deel van een heel spectrum van genezingsignalen en het effect is eveneens afhankelijk van de concentratie van dezelfde groeifactor; hoge concentraties van enkele groeifactoren kunnen zelfs schadelijk zijn. Het reageren op groeifactoren kan bovendien specifiek zijn voor het genezingsstadium van dat ogenblik.

PDGF heeft een breed spectrum aan uitwerkingen op andere cellen in het wondgenezingsproces en wordt als veelbelovend gezien. In gecontroleerde klinische studies werd de werking van topicaal aangebracht recombinant PDGF bij decubitus en complexe diabetische ulcera aangetoond.⁶³⁻⁶⁵ Wat uit deze studies eveneens duidelijk werd was het belang van een goed débridement.

DE KLINISCHE BETEKENIS VAN WONDVEDVOORBEREIDING

De praktische diagnostiek en behandeling van complexe wonden zou ons inziens volgens het TIME-principe die-

nen te geschieden. Ook al lijkt het concept eenvoudig of niets nieuws te bieden, door de pragmatische insteek om bij elke verbandwissel de vier parameters wondweefsel, wondinfectie, wondvocht en wondrand te beoordelen, en daarna doelgericht te proberen de parameters te beïnvloeden, is een eenduidig en helder wondbeleid mogelijk.

Deze systematische behandelopzet zal doeltreffender blijken dan een behandeling volgens trial and error of een wetenschappelijk niet-toelaatbare opzet die berust op inzichten uit de behandeling van acute wonden. Klinische studies hebben aangetoond dat een systematische opzet voor het behandelen van onderbeensulcera zowel de genezingsduur als ook de kosten kan verminderen.⁶⁶

De diagnose en behandeling van de aan een ulcus ten grondslag liggende oorzaak is minstens zo belangrijk, zo niet belangrijker dan de behandeling van het ulcus zelf. Een groot gedeelte van de ulcusbehandeling, vooral in de thuiszorg, berust tot op heden echter niet op wetenschappelijke inzichten; de onderzoeksresultaten vinden tot nu toe vaak geen weg naar de praktijk. Het TIME-concept kan bijdragen aan een systematischer en uiteindelijk efficiënter wondmanagement.

LITERATUUR

1. Ferreira MC, Tuma P Jr, Carvalho VF, Kamamoto F. Complex wounds. *Clinics* 2006 Dec;61:571-8.
2. Hoath SB, Leahy DG. The organization of human epidermis: functional epidermal units and phi proportionality. *J Invest Dermatol* 2003 Dec;121:1440-6.
3. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003 Mar;11 Suppl 1:S1-S28.
4. Hasan A, Murata H, Falabella A et al. Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor-beta 1. *J Dermatol Sci* 1997 Nov;16:59-66.
5. Agren MS, Steenfors HH, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol* 1999 Apr;112:463-9.
6. Cook H, Davies KJ, Harding KG, Thomas DW. Defective extracellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2, and MMP-2 activity. *J Invest Dermatol* 2000 Aug;115:225-33.
7. Mendez MV, Stanley A, Park HY, Shon K, Phillips T, Menzoian JO. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg* 1998 Nov;28:876-83.
8. Vande Berg JS, Rudolph R, Hollan C, Haywood-Reid PL. Fibroblast senescence in pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 1998 Jan-Feb;6:38-49.
9. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000 Sep-Oct;8:347-52.
10. Falanga V, Grinnell F, Gilchrist B, Maddox YT, Moshell A. Workshop on the pathogenesis of chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1994 Jan;102:125-7.
11. Kerstein MD. The scientific basis of healing. *Adv Wound Care* 1997 May-Jun;10:30-6.
12. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage* 1999 Aug;45:23-7, 9-40;quiz 1-2.
13. De Haan BB, Ellis H, Wilks M. The role of infection on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1974 May;138:693-700.
14. Pollack SV. The wound healing process. *Clin Dermatol* 1984 Jul-Sep;2:8-16.
15. Rodeheaver GT, Smith SL, Thacker JG, Edgerton MT, Edlich RF. Mechanical cleansing of contaminated wounds with a surfactant. *Am J Surg* 1975 Mar;129:241-5.
16. Stone LL, Dalton HP, Haynes BW. Bacterial debridement of the burn eschar: the in vivo activity of selected organisms. *J Surg Res* 1980 Jul;29:83-92.
17. Sibbald RG, Browne AC, Coutts P, Queen D. Screening evaluation of an ionized nanocrystalline silver dressing in chronic wound care. *Ostomy Wound Manage* 2001 Oct;47:38-43.
18. Browne AC, Vearncombe M, Sibbald RG. High bacterial load in asymptomatic diabetic patients with neurotrophic ulcers retards wound healing after application of Dermagraft. *Ostomy Wound Manage* 2001 Oct;47:44-9.
19. Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *Br J Dermatol* 2000 May;142:960-4.
20. Thomson PD, Smith DJ Jr. What is infection? *Am J Surg* 1994 Jan;167(1A):7S-10S; discussion S-1S.
21. Stanley AC, Park HY, Phillips TJ, Russakovsky V, Menzoian JO. Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors. *J Vasc Surg* 1997 Dec;26:994-9; discussion 9-1001.
22. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001 May-Jun;9:178-86.
23. Cutting KF, White R. Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. *Br J Community Nurs* 2004 Mar;9:S6-15.
24. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995 Mar 1;273:721-3.

25. Thomson P, Taddonio T, Tait M. Correlation between swab and biopsy for the quantification of burn wound microflora. *Proc Int Cong Burn In* 1990;8:381.
26. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001 Apr;14:244-69.
27. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1996 Oct;4:411-20.
28. Woodley DT, Bachmann PM, O'Keefe EJ. The role of matrix components in human keratinocyte re-epithelialization. *Prog Clin Biol Res* 1991;365:129-40.
29. O'Toole EA, Marinovich MP, Hoeffler WK, Furthmayr H, Woodley DT. Laminin-5 inhibits human keratinocyte migration. *Exp Cell Res* 1997 Jun 15;233:330-9.
30. Clark RA, Ashcroft GS, Spencer MJ, Larjava H, Ferguson MW. Re-epithelialization of normal human excisional wounds is associated with a switch from alpha v beta 5 to alpha v beta 6 integrins. *Br J Dermatol* 1996 Jul;135:46-51.
31. Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993 Jul;1:181-6.
32. Trengove NJ, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey MC. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2000 Jan-Feb;8:13-25.
33. Tarnuzzer RW, Schultz GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen* 1996 Jul;4:321-5.
34. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999 Nov-Dec;7:442-52.
35. Ovington LG. Advances in wound dressings. *Clin Dermatol* 2007 Jan-Feb;25:33-8.
36. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Am Coll Surg* 1996 Jul;183:61-4.
37. Sieggreen MY, Maklebust J. Debridement: choices and challenges. *Adv Wound Care* 1997 Mar-Apr;10:32-7.
38. Meekes JR. Autolytic debridement. London: Royal Society of Medicine: Press Ltd; 2001.
39. Williams C. Intrasite Gel: a hydrogel dressing. *Br J Nurs* 1994 Sep 8-21;3:843-6.
40. Kennedy KL, Tritch DL. *Chronic wound care: a clinical source book for healthcare professionals*. Second ed. Pennsylvania: Health Management Publications Inc, Wayne; 1997.
41. Levenson L. Use of hyperbaric oxygen and a sterile hydrogel in the management of a full thickness dorsal foot ulcer. Clinical Symposium on Wound Care; 1996 October 8-11; Atlanta, Georgia: Poster presentation; 1996.
42. Baharestani M, Goltrup F, Holstein P, Vanscheidt W. *The clinical relevance of debridement*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.
43. Sinclair RD, Ryan TJ. Proteolytic enzymes in wound healing: the role of enzymatic debridement. *Australas J Dermatol* 1994;35:35-41.
44. Thomas S, Andrews A, Jones M. The use of larval therapy in wound management. *J Wound Care* 1998 Nov;7:521-4.
45. Jones M, Thomas S. Larval therapy. *Nurs Stand* 2000 Feb 2-8;14:47-51; quiz 3-4.
46. Elek SD. Experimental staphylococcal infections in the skin of man. *Ann N Y Acad Sci* 1956 Aug 31;65:85-90.
47. Elek SD, Conen PE. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man; a study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol* 1957 Dec;38:573-86.
48. Khan MN, Naqvi AH. Antiseptics, iodine, povidone iodine and traumatic wound cleansing. *J Tissue Viability* 2006 Nov;16:6-10.
49. Eaglstein WH, Falanga V. Chronic wounds. *Surg Clin North Am* 1997 Jun;77:689-700.
50. Viljanto J. Disinfection of surgical wounds without inhibition of normal wound healing. *Arch Surg* 1980 Mar;115:253-6.
51. Gruber RP, Vistnes L, Pardoe R. The effect of commonly used antiseptics on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1975 Apr;55:472-6.
52. Moberg S, Hoffman L, Grennert ML, Holst A. A randomized trial of cadexomer iodine in decubitus ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1983 Aug;31:462-5.
53. Boyce ST, Holder IA. Selection of topical antimicrobial agents for cultured skin for burns by combined assessment of cellular cytotoxicity and antimicrobial activity. *Plast Reconstr Surg* 1993 Sep;92:493-500.
54. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL et al. Preparing the wound bed--debridement, bacterial balance, and moisture balance. *Ostomy Wound Manage* 2000 Nov;46:14-22, 4-8, 30-5; quiz 6-7.
55. Blair SD, Jarvis P, Salmon M, McCollum C. Clinical trial of calcium alginate haemostatic swabs. *Br J Surg* 1990 May;77:568-70.
56. Barnett SE, Varley SJ. The effects of calcium alginate on wound healing. *Ann R Coll Surg Engl* 1987 Jul;69:153-5.
57. Friedman SJ, Su WP. Management of leg ulcers with hydrocolloid occlusive dressing. *Arch Dermatol* 1984 Oct;120(13):29-36.
58. Venturi ML, Attinger CE, Mesbahi AN, Hess CL, Graw KS. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) Device: a review. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:185-94.
59. Wong LK, Nesbit RD, Turner LA, Sargent LA. Management of a circumferential lower extremity degloving injury with the use of vacuum-assisted closure. *South Med J* 2006 Jun;99:628-30.
60. Krizek TJ, Robson MC. Evolution of quantitative bacteriology in wound management. *Am J Surg* 1975 Nov;130:579-84.
61. Falanga V. Apligraf treatment of venous ulcers and other chronic wounds. *J Dermatol* 1998 Dec;25:812-7.
62. Tausche AK, Skaria M, Bohlen L et al. An autologous epidermal equivalent tissue-engineered from follicular outer root sheath keratinocytes is as effective as split-thickness skin autograft in recalcitrant vascular leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2003 Jul-Aug;11:248-52.
63. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet* 1992 Jan 4;339:23-5.
64. Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM et al. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB. *Am J Pathol* 1994 Dec;145:1399-410.
65. Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg* 1995 Jan;21:71-8; discussion 9-81.
66. Moffatt CJ, Franks PJ, Oldroyd M et al. Community clinics for leg ulcers and impact on healing. *BMJ* 1992 Dec 5;305:1389-92.

De transmissie van het Kaposisarcoom

A.A.J. Routheut, C.J.G. Sanders

INLEIDING

Kaposisarcoom (KS) is een tumor die ontstaat uit mesenchymaal weefsel met spoelvormige cellen van endotheliale oorsprong. Er bestaat een multifocale vasculaire proliferatie van de huid, slijmvliezen en viscerale organen. We onderscheiden vier epidemiologische varianten van het KS:

- Klassiek KS;
- Afrikaans-endemisch KS;
- KS in iatrogene immuungecompromitteerde patiënten;
- AIDS-gerelateerd epidemisch KS.

Deze verschillende vormen van KS hebben hun eigen karakteristieke immunologische en omgevingskenmerken, maar hebben met elkaar gemeenschappelijk dat een infectie met HHV-8 eraan ten grondslag ligt. Aan de hand van onderstaande twee casus stelden we de vraag naar de transmissie van het KS herpesvirus ofwel HHV-8.

Casus 1

Een 40-jarige Afrikaanse man heeft sinds zes maanden toenemende zwelling van benen en handen. Hij heeft daarnaast last van koorts, nachtzweeten, misselijkheid en vermoeidheid. Bij onderzoek worden er papels, nodi en een riekende ulcerende wond met necrotisch weefsel gezien. Beide handen zijn fors oedemateus, terwijl de armen multipale papels en nodi tonen. De lymfeklieren zijn pathologisch vergroot in oksels en liezen. Laboratoriumonderzoek toont HIV-1 seropositiviteit.

Casus 2

Een 38-jarige Afrikaanse vrouw komt met sinds drie maanden bestaande papels en nodi in het gelaat met oedeem van de oogleden en lineaire laesies in de huidlijnen van de nek. Zij heeft geen jeuk, wel pijn bij compressie. Daarnaast is zij moe en heeft zij gewichtsverlies. Bij verder onderzoek zijn de lymfeklieren niet vergroot. Laboratoriumonderzoek toont HIV-1 seropositiviteit. Zij is getrouwd met de eerder genoemde man (casus 1) en komt nu zes maanden na haar man met deze klachten.

Samenvatting

Het Kaposisarcoom (KS) is geassocieerd met het humaan herpesvirus type 8 (HHV-8) infectie. In Afrikaans-endemisch KS lijkt er sprake van een non-seksuele transmissie van moeder naar kinderen met geleidelijke stijging van HHV-8 seropositiviteit tijdens de kinderjaren. Voor epidemisch KS werd lange tijd een seksuele transmissie aangenomen, gezien het frequent voorkomen bij mannen die seks hebben met mannen (MSM). Echter, recent onderzoek toont dat HHV-8 DNA voornamelijk wordt aangetroffen in speeksel, in veel mindere mate in mononucleaire perifere bloedcellen (ongeveer 6-10%) en niet of nauwelijks in genitale afscheidingen, plasma of serum. Er zijn voldoende redenen om aan te nemen dat de HHV-8 transmissie via speeksel bij endemisch en epidemisch KS de belangrijkste route is. Deze manier van overdracht speelt mogelijk ook een rol in klassiek KS.

Summary

Kaposi's sarcoma (KS) is associated with human herpesvirus-8 (HHV-8) infection. In African-endemic KS a non-sexual route of transmission from mother to child is plausible with a gradual increase of HHV-8 seropositivity with increasing age of children. In epidemic KS sexual transmission was assumed, because of the higher incidence in men who have sex with men (MSM). In recent studies HHV-8 DNA was detected mainly in saliva, to a much lesser extent in peripheral blood mononuclear cells and none in genital fluids, plasma, or serum. The main route of HHV-8 transmission in endemic and epidemic KS is saliva and this mode of transmission may also be important in classic KS.

transmissie - Kaposisarcoom

transmission - Kaposi's sarcoma

BESPREKING

KS is geassocieerd met humaan herpes virus type 8 (HHV-8)-infectie. HHV-8, ook wel KS herpesvirus genoemd, is een gamma-herpesvirus dat in alle vormen van KS wordt aangetroffen. HHV-8 bevat virale oncogenen die belangrijk zijn in de pathogenese van tumorformatie. Viraal interferon regulatoire factor induceert cellulaire transformatie and voorkomt apoptose gemedieerd door het p53 tumorsuppressorgen. Hierdoor bevordert het ongecontroleerde cellulaire proliferatie.¹

Afdeling Dermatologie en Venereologie, UMC Utrecht.

Correspondentieadres: A.A.J. Routheut, dermatoloog i.o., UMC Utrecht, Huispostnummer G02.124, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, E-mail: a.routheut@umcutrecht.nl.



Figuur 1. Foto casus 1.

HHV-8 infectie lijkt noodzakelijk voor het ontwikkelen van KS. In het algemeen wordt er onderscheid gemaakt tussen non-seksuele transmissie (horizontaal) en een seksuele transmissie van HHV-8.

In Afrikaans-endemisch KS lijkt er sprake van een non-seksuele transmissie. Endemisch KS komt namelijk voor in regio's met hoge HHV-8 seroprevalentie onder de algemene bevolking. HHV-8 infectie treedt mogelijk op gedurende de kinderjaren. Bij heel jonge kinderen worden antilichamen niet gevonden. De prevalentie van antilichamen (seropositiviteit) stijgt tijdens de kinderjaren. Transmissie vindt in eerste instantie plaats via de moeder (horizontale transmissie) naar haar kinderen, later ook via broers en zussen en via andere kinderen.² De transmissie vindt waarschijnlijk plaats via speeksel en is hoger bij toenemende anti-HHV-8 antilichaam titers. Een opvallende bevinding is dat door de infecties in de kinderjaren, kinderen ook KS krijgen. HHV-8 transmissie bij endemisch KS lijkt dus het best te passen bij een horizontale transmissie.

Bij klassiek KS, in families op Sardinië, treedt clustering op van mensen met HHV-8 antilichamen rondom patiënten met KS. Ook hier lijkt sprake te zijn van non-seksuele transmissie.

Voor epidemisch KS werd lange tijd een seksuele transmissie aangenomen, gezien het frequent voorkomen bij mannen die seks hebben met mannen (MSM), in tegenstelling tot bijvoorbeeld patiënten met hemofilie. Echter, recent onderzoek toont dat HHV-8 DNA voornamelijk wordt aangetroffen in speeksel, in veel mindere mate in mononucleaire perifere bloedcellen (ongeveer 6-10%) en niet of nauwelijks in genitale afscheidingen, plasma of serum.

HHV-8 DNA in speeksel van patiënten met HIV-infectie is met name aanwezig bij diegenen die relatief gezien immunocompetent zijn, gedefinieerd als een CD4 >350 en nooit een CD4 <200.³ In het begin van de HIV-epidemie, tijdens de jaren tachtig, was er al een hoge prevalentie van HHV-8 infectie bij MSM in San Francisco. Sindsdien is deze prevalentie niet veranderd, ondanks een afname van SOA door veilig vrijen-campagnes in de jaren negentig. Dit duidt op een voortdurende HHV-8 transmissie, die mogelijk wordt veroorzaakt door orale afscheiding en transmissie door orogeenitaal of



Figuur 2 en 3. Foto's casus 2. Foto's beschikbaar gesteld door George Kissinger, Dermatology officer, Kisumu, Kenya.

oro-ale contacten. De vermindering van de incidentie van epidemisch KS is derhalve niet toe te schrijven aan de vermindering van HHV-8 transmissie, maar wel aan de betere behandelingsmogelijkheden van HIV-infectie.⁴ Een recente studie toonde HHV-8 antilichamen aan bij 54,2% van de individuen die een relatie hebben met een KS-patiënt (HIV+, MSM). Dit zou volgens de auteurs aantonen dat er sprake moet zijn van een seksuele transmissie; echter, deze hoge seroprevalentie is ook heel goed te verklaren door non-seksuele transmissie via speeksel.⁵

Concluderend lijken er voldoende redenen om aan te nemen dat de HHV-8 transmissie via speeksel bij endemisch KS en epidemisch KS de belangrijkste route is. Deze manier van overdracht speelt mogelijk ook een rol in klassiek KS.

LITERATUUR

1. Seo T, Lee D, Shim Y, et al. Viral interferon regulatory factor 1 of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus binds to p53 and represses p53-dependent transcription and apoptosis. *J Virol* 2001;75:6193.
2. Mbulaiteye S, Marshall V, Bagni RK, et al. Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in Uganda and K1 gene evolution within the host. *J Infect Dis* 2006;193:1250-7.
3. Gandhi M, Koelle DM, Ameli N, et al. Prevalence of human herpesvirus-8 salivary shedding in HIV increases with CD4 count. *J Dent Res* 2004;83:639-43.
4. Osmond D, Buchbinder S, Cheng A, et al. Prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in homosexual men at beginning of and during the HIV epidemic. *JAMA* 2002;287:221-5.
5. Kouri V, Marini A, Doroudi R, et al. Molecular epidemiology of Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV) in Cuban and German patients with Kaposi's sarcoma (KS) and asymptomatic sexual contacts. *Virology* 2005;337:297-303.

Acne cosmetica: feit of mythe?

Anton de Groot, Johan Toonstra

INLEIDING

Acne venenata is een term waarmee op acne gelijkende erupties worden aangeduid die zijn veroorzaakt door substanties die – opzettelijk of accidenteel (bijvoorbeeld in werkomstandigheden) – in contact komen met de huid. Bekende industriële veroorzakers zijn koolteer en gehalogeneerde aromatische koolwaterstoffen. Een andere vorm van acne venenata is de zogenaamde ‘pomade acne’, een eruptie van comedonen op het voorhoofd en de slapen bij negroïde mannen als gevolg van het langdurige gebruik van oliën en andere vette substanties op het haar.¹

In 1972 werd door Kligman en Mills de term ‘acne cosmetica’ geïntroduceerd voor een milde acne-achtige eruptie van hoofdzakelijk gesloten comedonen op het gelaat van volwassen vrouwen veroorzaakt door het gebruik van ‘comedogene’ cosmetica.² De onderbouwing berustte naast klinische ervaring vooral op resultaten van konijnnoortesten, waarin vele cosmetica en bestanddelen daarvan een comedogene activiteit bleken te bezitten.

Het concept van acne cosmetica werd snel omarmd door de medische wereld³ en door de cosmetische industrie.⁴ Cosmetica werden op grote schaal als oorzaak aangewezen voor acne optredend bij volwassen vrouwen. Cosmetische producten werden voortaan met de konijnnoortest onderzocht op comedogeniciteit en er werden ‘niet-comedogene’ producten ontwikkeld. Sommige dermatologen raadden hun patiënten met acne aan helemaal geen cosmetica meer te gebruiken, anderen adviseerden om alleen deze niet-comedogene producten aan te schaffen.

In de loop van de jaren is er veel kritiek geweest op de validiteit van de konijnnoortest, maar het concept van ‘acne cosmetica’ zelf is nooit serieus in twijfel getrokken. Als gevolg daarvan werkt de publicatie van Kligman en Mills tot op de dag van vandaag door. Zo heet het in de NHG-Standaard Acne⁵ dat bepaalde cosmeticabestanddelen van invloed kunnen zijn op het ontstaan of verergeren van acne, dat de huisarts moet informeren naar het gebruik van cosmetica en – onder het kopje ‘Voorlichting en advies’ – dat sommige cosmetica comedogeen kunnen

Samenvatting

In dit artikel wordt het concept van ‘Acne cosmetica’, het veroorzaken of verergeren van acne door comedogene werking van cosmetische producten, aan een kritische beschouwing onderworpen. Het bestaan van acne cosmetica blijkt klinisch onvoldoende te zijn onderbouwd. Een causale relatie tussen acne en cosmetische producten is niet goed gedocumenteerd. De validiteit van dierexperimenteel onderzoek en humane provocatietesten – de belangrijkste peilers onder het concept – is onvoldoende aangetoond en wordt sterk betwijfeld. Acne cosmetica: eerder een mythe dan een feit.

Summary

The concept of ‘Acne cosmetica’, i.e. the induction or aggravation of acne by ‘comedogenic’ cosmetic products, is critically reviewed. It is concluded that the concept has not been adequately substantiated by clinical or experimental research. A causal relationship between acne and cosmetic products is not well documented. The validity of animal experiments (rabbit ear assay) and human provocation tests – the most important support of the concept – has not been established beyond doubt. ‘Acne cosmetica’: myth rather than fact.

acne - acne cosmetica - cosmetica - comedogeniciteit

acne - acne cosmetica - cosmetics - comedogenicity - acnegenicity

werken. In een recent artikel over de behandeling van acne gepubliceerd in het British Medical Journal worden huisartsen geadviseerd hun patiënten met acne op het hart te drukken ..‘to avoid comedogenic moisturisers’.⁶ In ‘Dermatovenerologie voor de eerste lijn’ wordt vermeld dat minerale oliën en vetten voorkomend in cosmetica acne kunnen veroorzaken of verergeren.⁷ In een recent overzichtsartikel over acne bij volwassen vrouwen heet het dat de oorzaak daarvan niet geheel duidelijk is, maar dat ‘externe factoren zoals het gebruik van bepaalde cosmetica overwogen moet worden bij het behandelen van deze patiënten’.⁸ Ook in Frankrijk wordt huisartsen aangeraden te informeren naar het gebruik van cosmetica bij volwassen vrouwen bij acne en hen niet-comedogene producten te adviseren.⁹

Veel patiënten met acne hebben een (sterk) verminderde kwaliteit van leven.¹⁰ Het gebruik van decoratieve cosmetica kan de levenskwaliteit van vrouwen met acne

Dr. J. Toonstra, dermatoloog, Meander Medisch Centrum, Baarn

Correspondentieadres:
Dr. A.C. de Groot, arts, Schipslootweg 5, 8351 HV Wapserveen, tel.: 052-1320332.
E-mail: antondegroot@planet.nl.

aanzienlijk verbeteren.¹¹ Ook vragen deze patiënten de huisarts of dermatoloog naar de eventuele invloed van het gebruik van cosmetische producten op hun acne. De adviezen in de literatuur zijn vaag en soms tegenstrijdig. Daarom hebben wij het concept van het ontstaan en verergeren van acne door cosmetica* aan een kritische beschouwing onderworpen. Acne cosmetica: feit of mythe?

ACNE COSMETICA

Klinische presentatie

Acne cosmetica werd in de publicatie van Kligman en Mills uit 1972², waarin het concept werd gepresenteerd en naamgegeven, omschreven als een milde eruptie van gesloten (whitehead) comedonen, die bij het straktrekken van de huid te zien zijn als witte korreltjes. De laesies zijn verspreid en meestal niet erg talrijk. Incidenteel zijn er open (blackhead) comedonen. Meestal zijn er ook enkele papels of pustels. Pustels zijn talrijker bij vrouwen met veel gesloten comedonen. Vrouwen met donkerder huidtypen en wijde follikels zouden gevoeliger zijn voor het ontstaan van acne cosmetica.

Acne cosmetica is beperkt tot het gelaat; vooral de kin is aangedaan en in mindere mate de wangen. Het voorhoofd daarentegen is doorgaans ('onverklaarbaar') vrij van afwijkingen.

Acne cosmetica komt vooral voor bij vrouwen tussen de 20 en 50 jaar. Na het 50^{ste} levensjaar verdwijnt het niet, maar neemt wel in ernst af. Veel vrouwen met acne cosmetica hebben in de adolescentie acne vulgaris gehad, die in de tussentijd genezen is of in ieder geval aanzienlijk verbeterd was. De ernstigste erupties van acne cosmetica werden gezien bij vrouwen met littekens van eerdere acne en bij vrouwen met een anamnese van ernstige acne problematiek in de adolescentie.

Het beloop werd beschreven als langdurig en grillig. Er konden geen specifieke producten worden aangewezen als oorzaak van de acne cosmetica. De epidemiologische gegevens deden vermoeden dat 'comedogene cosmetica' talrijk zijn en niet beperkt tot een bepaald merk of fabrikant, prijscategorie of type product. De belangrijkste aandoening om acne cosmetica van te onderscheiden is acne vulgaris. De auteurs waren echter van mening dat acne vulgaris bij volwassen vrouwen (hetzij begonnen

in de adolescentie en persisterend, hetzij op volwassen leeftijd ontstaan) 'doorgaans tamelijk ernstig is met vele inflammatoire elementen, waaronder noduli en cysten'. Hun conclusie was dan ook dat 'een automatische diagnose van acne cosmetica in een volwassen vrouw met een milde acneiforme eruptie waarschijnlijk in 95% van de gevallen correct zal zijn'.

De onderbouwing

Om het concept van cosmetica als oorzaak van acneiforme erupties te staven werd onderzoek gedaan naar de comedogeniciteit van (bestanddelen van) cosmetica met behulp van tests op konijnenooren en in vivo testen op menselijke huid.

Dierproeven

Bij de konijneortest ('rabbit ear assay') werden de testmaterialen in één gehoorgang van twee konijnen geapliceerd op vijf werkdagen van twee achtereenvolgende weken. Daarna werden de behandelde gebieden geëxcideerd, gefixeerd in formaline, in horizontale coupes gesneden en gekleurd met hematoxyline-eosine. De mate van folliculaire hyperkeratose werd beoordeeld, waarbij de huid van de onbehandelde gehoorgang als controle diende. De comedogeniciteit werd gescoord op een vierpuntsschaal: geen comedonen (0), weinig (1), matig (2) en sterk comedogeen (3). De scores werden niet verder gekwantificeerd.

Er werden 25 gezichtscrèmes en -lotions van verschillende merken, die willekeurig verzameld waren, getest. Elf daarvan werden als niet-comedogeen getest. Van de andere 14 hadden zes een score 1 ('weinig comedogeen'), vijf een score 2 ('matig comedogeen') en drie een score 3 ('sterk comedogeen').

Daarnaast werd een groot aantal veel gebruikte bestanddelen van cosmetica getest. De meeste plantaardige oliën – puur getest – hadden enige comedogene activiteit, die overigens in alle gevallen verdween bij verdunning tot 25% in minerale olie. Ook veel van petroleum afgeleide producten zoals gele en witte petrolatum (vaseline) en minerale olie hadden een zwak-comedogene werking. Opmerkelijk was dat wanneer twee dezelfde producten van eenzelfde fabrikant getest werden, de resultaten sterk konden verschillen. Van de 31 overige potentiële bestanddelen van cosmetica hadden er zeven een positieve score in beide geteste konijnenooren.

In vivo testen op menselijke huid

Voor de humane testen op comedogeniciteit werden jongvolwassen mannen geselecteerd met aanleg tot acne en prominente folliculaire openingen (om de sensitiviteit van de test zo groot mogelijk te maken). De testmaterialen werden om de dag op het bovenste deel van de rug onder plastic occlusie geapliceerd gedurende zes weken. Daarna werd een biopt genomen van behandelde en onbehandelde huid (negatieve controle, er was geen controle van onbehandelde maar wel geoccludeerde huid), gefixeerd in formaldehyde, in horizontale coupes gesneden en gekleurd met hematoxyline-eosine. Elk

* Naast Acne cosmetica, het ontstaan of verergeren van acne door de comedogene werking van cosmetische producten, is er een vorm van verergering van acne die het gevolg is van een ontsteking van de follikel. Deze folliculitis wordt veroorzaakt door chemische irritatie van het follikelepitheel door een cosmetisch product, dat resulteert in (verergering van) inflammatoire papels en pustels bij patiënten met (aanleg tot) acne. Deze reactie ontwikkelt zich doorgaans binnen enkele dagen na de aanvang van het gebruik van het product. Dit wordt beschouwd als een folliculaire irritatieve contact dermatitis en is dus sensu stricto geen vorm van acne. Er is weinig gepubliceerd klinisch en experimenteel onderzoek naar dit fenomeen. Zo is niet goed gedocumenteerd welke producttypen en ingrediënten hiervoor verantwoordelijk zijn. Deze vorm van acnegenesis valt buiten het bestek van dit artikel.

testmateriaal werd onderzocht op drie proefpersonen.

Na zes weken was er macroscopisch nagenoeg niets te zien op de behandelde huid, incidenteel enige accentuering van follikels. Histologisch was er meestal wel enige comedo-vorming te zien bij producten die in de konijneentest minimaal een 2 gescoord hadden ('matig comedogeen'). De hoogste graad die in het humane model gescoord werd was 2, 'matig comedogeen'. Het betrof dan een matige verwijding van de follikels met squamae, maar dit was – zo gaven de auteurs zelf aan – 'verre van een rijpe comedo'. Producten die in de konijneentest een score 0 (niet-comedogeen) of 1 (licht comedogeen) hadden, waren negatief in het humane model. Opmerkelijk genoeg was de conclusie van de auteurs niet, dat dit de validiteit van het diermiddel aantoonde, maar dat het humane model beperkingen heeft.

De conclusies

De auteurs concludeerden dat een niet onaanzienlijk aantal gezichtscremes en -lotions een comedogene werking heeft. Omdat cosmetica zwakke comedogenen zijn, duurt het jaren van gebruik van deze producten voordat de acne ontstaat. Ook de meest comedogene cosmetica zullen bij het gros van de gebruikers geen acne cosmetica induceren. Vrouwen die in de adolescentie acne hebben gehad, lopen het meeste risico.

Een belangrijk advies van de auteurs was om voortaan testen op comedogeniciteit standaard onderdeel te laten zijn van de toxicologische studies bij de ontwikkeling van nieuwe cosmetica. Hiervoor werd de konijneentest gesuggereerd. Het werd echter niet aanbevolen om bestanddelen die in 100% concentratie (puur) een positieve reactie gaven in deze test, uit cosmetica weg te laten, omdat in lagere concentraties de comedogeniciteit geheel verdwenen kan zijn. Er moet dus volgens de auteurs gekeken worden naar de comedogeniciteit van de cosmetische producten per se.

HET GEVOLG

Na de publicatie van Kligman en Mills werd het concept van acne cosmetica al snel omarmd door de medische wereld³ en door de cosmetische industrie.⁴ Cosmetische producten werden voortaan getest met behulp van de konijneentest¹² en bij een negatieve reactie gelabeld als 'niet-comedogeen'. Er werden lijsten van bestanddelen van cosmetica gepubliceerd die een positieve test hadden.^{13,14} Patiënten met (aanleg tot) acne kregen veelal het advies om geen cosmetica te gebruiken die een of meer van deze bestanddelen bevatten. Ook als positief geteste cosmetische producten werden met naam en toenaam gepubliceerd,^{13,15,16} en zelfs merknamen van producten die niet getest waren maar wel een comedogeen ingrediënt bevatten¹⁶ (terwijl al bekend was een cosmetisch product dat een comedogeen ingrediënt bevat niet noodzakelijkerwijs ook comedogeen zal zijn). Sommige

dermatologen raadden hun vrouwelijke patiënten met acne het gebruik van cosmetica helemaal af¹³ en anderen adviseerden alleen 'niet-comedogene' producten te gebruiken of zelfs alleen producten die geen enkel comedogeen ingrediënt bevatten.¹⁶

BETROUWBAARHEID EN VALIDITEIT VAN DE KONIJNENOOTEST

Een van de peilers onder het concept van acne cosmetica was het aantonen van comedogeniciteit van cosmetische producten en bestanddelen daarvan in de konijneentest. De betrouwbaarheid en validiteit (is het diermiddel geschikt om de situatie bij mensen te voorspellen?) van deze methode is door meerdere auteurs in twijfel getrokken, waarbij onder meer gewezen werd op gebrek aan standaardisatie (tabel 1).^{17,18} Diverse onderzoekers gebruikten namelijk verschillende protocollen en ook kwam het voor dat door dezelfde onderzoekers in hun latere studies^{15,16,19,20} gebruik werd gemaakt van andere onderzoeksmethoden dan die welke in hun eerder onderzoek was toegepast.^{2,13} Vergelijking van onderzoeksresultaten is hierdoor sterk bemoeilijkt.

Hiernaast kenden de konijneentesten nog diverse andere zwaktes (tabel 2). Zo was het aantal proefdieren dat gebruikt werd om comedogene activiteit aan te tonen meestal slechts twee of drie! De uitgebreide lijsten in het artikel van Fulton et al.¹⁶ bijvoorbeeld berustten op observaties bij slechts twee konijnen. Een belangrijke beperking van de test was tevens de wijze van scoren van de effecten, die altijd – zowel bij klinische als bij histopathologische beoordeling – berustte op een subjectieve kwantificering van de toegenomen folliculaire keratose, meestal ten opzichte van de negatieve controle (het andere – niet behandelde – oor).²¹ Een

Tabel 1. **Verschillen in protocol: variabelen in de konijneentest.**

- Soort konijn (ras, geslacht, leeftijd)
- Aantal dieren, waarop een substantie getest wordt
- Aard van de testmaterialen (leverancier, batch, concentratie, testbasis)
- Hoeveelheid geapliceerd materiaal
- Exacte plaats van applicatie in het konijneentest (gehoorgang, oorschelp)
- Duur en frequentie van applicatie van de testmaterialen
- Onderzocht substraat (intacte levende huid, biopsie, losgeweekte epidermis)
- Te onderzoeken effect (folliculaire keratose, diameter van folliculopening)²¹
- Wijze van beoordeling (klinisch, alleen histopathologisch, beide, stereomicroscopisch)
- Histopathologische techniek (horizontale coupes, verticale coupes)
- Scoringssysteem (altijd subjectief)
- Controle (negatief [onbehandeld oor], vehiculum van het testmateriaal sec wel of niet meegetest)

**Tabel 2. Zwaktes in de konijneentest en in daarmee ver-
richte onderzoeken.**

- Protocol niet gestandaardiseerd
- Resultaten van studies niet goed te vergelijken door verschillen in experimentele methode
- Zeer gering aantal proefdieren per testsubstantie (2 of 3)
- Systeem van resultaatbepaling zeer subjectief met inter- en intra-individuele variabiliteit
- Soms gebruik gemaakt van alleen macroscopische beoordeling (niet geschikt)
- Resultaat concentratieafhankelijk: veel substanties slechts in 1 concentratie getest
- Voor dezelfde stoffen wisselende en tegenstrijdige resultaten
- Konijneentest zeer sensitief: gevaar voor fout-positieve reacties
- Folliculaire keratose veroorzaakt door irritatie ten onrechte geïnterpreteerd als uiting van comedogeniciteit
- Correlatie tussen resultaten in konijneentest en gebruikssituatie (validiteit) niet aangetoond

veel gebruikte schaal was een score van 0-3: 0 = geen toename, 1 = geringe toename, 2 = matige toename, 3 = sterke toename.² Er waren ook schalen die van 0 naar 5 opliepen. Scores 1 en 2 duiden weliswaar op toename van keratose, maar deze werd als 'niet-significant' en als 'endogene folliculaire keratose' beschouwd.^{13,16} Sommige onderzoekers scoorden de resultaten bovendien alleen klinisch (macroscopisch)¹⁶, een methode die later volstrekt onbetrouwbaar bleek.²⁰

Deze onbetrouwbaarheid in scoringsmethode leidde tot beoordelingsvariëties, zowel bij individuele onderzoekers als tussen verschillende onderzoekers in hetzelfde laboratorium.

Ook de wijze waarop de materialen getest werden was van invloed op de resultaten (concentratie, vehiculum). Wanneer cosmetische producten, die onverdund een positieve score hadden gegeven, werden verdund met twee delen hydrofiele zalf USP (United States Pharmacopoeia), verdween de comedogeniciteit geheel! Een aantal plantaardige oliën bleek comedogeen, maar bij verdunning tot 25% in minerale olie waren alle testresultaten negatief geworden.² Stoffen zoals geacetyleerde lanolinalcohol, isopropylisostearaat en octylpalmitaat hadden wanneer puur getest een matig of zelfs sterk-comedogene activiteit, die echter grotendeels of geheel verdween bij verdunnen tot concentraties van 2,5-5%.²²

Dit alles leidde tot wisselende en soms tegenstrijdige resultaten.²⁰ Zo werd cetylalcohol door Fulton in 1976 als niet-comedogeen getest, maar in een latere studie van deze onderzoekers was het wel comedogeen. Met polyethyleenglycol was het andersom: eerst comedogeen, later niet-comedogeen. De onderzoeken van Kligman duiden op comedogeniciteit van zwavel²³, terwijl Fulton et al dit niet konden reproduceren. Andersom was hydrophilic ointment USP bij Kligman niet-comedogeen (en deed als mengsel met plantaardige oliën de comedogeniciteit daarvan geheel verdwijnen), terwijl het bij Fulton wel comedogeen was.^{13,16}

Ook konden de testresultaten van een bepaalde substantie verschillen, wanneer dezelfde materialen afkomstig waren van verschillende leveranciers en zelfs tussen twee monsters van hetzelfde materiaal en van dezelfde producent ('batch-variantie'). Het testen van identieke materialen door verschillende cosmeticafabrikanten gaf zeer wisselende en tegenstrijdige resultaten te zien.²⁴

Belangrijk is verder dat het konijneentest voor de ontwikkeling van folliculaire keratosen veel gevoeliger is dan de mens ('ultra-sensitive'¹³, overpredictive for humans²⁵), hetgeen het risico op fout-positieve reacties in zich bergt.²⁶ Vele substanties werden namelijk getest in concentraties en/of vehicula die het – zeer gevoelige – konijneentest *irriteerden*.²⁷ Pas later werd bekend dat de follikels van konijnneoren ook met hyperkeratose reageren op *irritatie* van het folliculaire epitheel door de aangebrachte substanties.^{18,20} Irritatie geeft 'lossere' folliculaire hyperkeratose dan die welke wordt geïnduceerd door comedogene substanties.¹⁸ In eerdere onderzoeken is hiermee geen rekening gehouden, omdat het nog niet bekend was. Deze reacties zullen vaak als uiting van comedogeniciteit zijn beschouwd en gescoord ('fout-positieve reacties'). Om deze reden oordeelde een Consensus Panel van de American Academy of Dermatology en van de Amerikaanse Cosmetische Industrie dat voor een adequate beoordeling van eventuele comedogeniciteit van cosmetica en cosmetische bestanddelen histopathologische beoordeling net verticale coupes aan te bevelen is, omdat dit de enige mogelijkheid is om te zien of de folliculaire keratose het gevolg is van comedogenesis of van inflammatie (of een combinatie daarvan). Het panel was van mening dat visuele inspectie alleen en de beoordeling van losgeweekte epidermis met follikels met een stereomicroscop niet betrouwbaar zijn voor de evaluatie van zwak-comedogene substanties zoals cosmetica, omdat daarmee geen onderscheid gemaakt kan worden tussen folliculaire keratose door irritatie en keratose als uiting van comedogenesis. In de studies waarin wel microscopisch onderzoek was gedaan, werden nagenoeg altijd horizontale coupes beoordeeld. Omdat ook hiermee het hierboven beschreven onderscheid niet gemaakt kan worden, betekende dit de facto dat (nagenoeg) al het eerder gepubliceerde onderzoek naar comedogenesis *niet* betrouwbaar werd geacht! Kligman publiceerde kort na de Consensus bijeenkomst een derde 'verbeterde' methode voor de konijneentest en gaf toe dat zijn eerdere testmethoden onbetrouwbaar waren geweest.²⁰

Belangrijker evenwel dan al deze zwaktes in en beperkingen van de konijneentest is dat onbekend is of en in hoeverre de resultaten van het diermodel de klinische situatie bij de mens zullen voorspellen (validiteit). Weliswaar gaven stoffen die tenminste een 'matig' positieve reactie lieten zien in de konijneentest meestal ook een positief testresultaat op de menselijke huid²⁸, maar de ervaringen hiermee zijn uiterst beperkt, ook het humane model is niet gestandaardiseerd en gevalideerd en veel minder gevoelig. Wij hebben geen literatuur gevonden waaruit blijkt dat producten die als comedogeen zijn aangeduid

in de konijnenoortest ook daadwerkelijk langdurig door proefpersonen zonder acne gebruikt zijn om het klinisch effect daarvan te onderzoeken. Een expert panel van de American Academy of Dermatology en de Amerikaanse CTFA (Cosmetic, Toiletries and Fragrance Association) oordeelde in 1992 dan ook dat de correlatie tussen de resultaten van de konijnenoortest en de potentie om acne te veroorzaken voor zwak-comedogene substanties zoals die in cosmetica kunnen worden aangetroffen niet aangetoond is en dat 'de enige echte test voor comedogenesis bij de mens het ontstaan van een folliculaire comedonale reactie veroorzaakt door het product *onder normale gebruiksomstandigheden*' is.²⁹ Ook Kligman zelf gaf later toe dat de validiteit van de konijnenoortest niet met zekerheid was aangetoond.³⁰

BETROUWBAARHEID EN VALIDITEIT VAN HUMANE TESTEN

Kligman en Mills testten in de konijnenoortest onderzochte substanties ook op comedogeniciteit in een humaan model. In hun oorspronkelijke publicatie over acne cosmetica² werden tien cosmetische producten, petrolatum, vloeibare petrolatum en 25% oleïnezuur onderzocht. De resultaten daarvan werden eerder in dit artikel al beschreven. Tien jaar later introduceerden dezelfde auteurs een ander humaan model, waarmee zij de validiteit van de konijnenoortest wilden aantonen.²⁸ Er werden 21 bestanddelen van cosmetica getest en 11 cosmetische producten, waaronder zes zonnebrandmiddelen. Alle producten werden getest op vijf proefpersonen en wel op de rug van jongvolwassen negroïde mannen met aanleg tot acne en prominente follikelopeningen. De materialen werden driemaal per week onder occlusie aangebracht en de testperiode bedroeg vier weken. Na deze periode werd het stratum corneum verwijderd met behulp van methylcyanoacrylaatlijm. Hyperkeratotische follikels zijn daarna te zien met behulp van een stereomicroscop als cilindervormig materiaal rond uitgetrokken vellusharen. Bij het scoren van de reactie in een vierpuntsschaal (0 t/m 3) werd gekeken naar de grootte van de hoornmassa's, het aantal follikels waarin deze zich bevonden en het deel van het microscopische gezichtsveld waarop hoornpluggen te zien waren.

Macroscopisch was er na vier weken ook bij de hoogste score niet veel meer te zien dan een verwijding van de follikelopening door hoornachtig materiaal. Er werd gescoord door vijf onderzoekers en het gemiddelde van hun beoordelingen gold als de uiteindelijke score voor comedogeniciteit. De resultaten werden vergeleken met de scores van de zelfde materialen in de konijnenoortest uit eerdere studies.

Uit het onderzoek kwam naar voren dat er een 'redelijk goede overeenkomst' was tussen het humane model en het diermodel, maar dat de test bij mensen minder gevoelig is. Stoffen die in dierproeven een score 1 hadden ('mild comedogeen'), waren bij mensen meestal

negatief. De producten en bestanddelen die in het konijnenoortest matig of sterk comedogeen waren, waren in het humane model doorgaans ook positief, zij het altijd zwakker. De enige 3+ reactie werd – paradoxaliter – gescoord door een anti-acne preparaat met zwavel en resorcine.

De conclusies van de auteurs waren dat gegevens van konijnenoortesten overgebracht mogen worden naar de situatie bij mensen en dat het testen bij mensen meestal overbodig is.

Of deze conclusies op basis van hun beide studies^{2,28} terecht zijn mag betwijfeld worden. Er is slechts een beperkt aantal producten onderzocht en wel bij slechts drie tot vijf proefpersonen. Het scoringssysteem was weinig exact en zeer subjectief. Dat is waarschijnlijk de reden dat in de tweede studie alle reacties gescoord werden door vijf onderzoekers en dat het gemiddelde van hun beoordelingen de eindscore was. Als negatieve controle werd gebruik gemaakt van onbehandelde huid. Occlusie *per se* heeft echter ook invloed op het infundibulum³¹ en doet het aantal folliculaire keratosen toenemen²², zodat feitelijk onbehandelde maar geoccludeerde huid als negatieve controle had moeten dienen. Het gelaat, waarop cosmetische producten worden gebruikt, zou anders kunnen reageren dan de huid van de rug. Bovendien worden de producten gedurende een aantal weken onder occlusie aangebracht, hetgeen onder gebruiksomstandigheden niet het geval is en waardoor de penetratie in de follikels sterk bevordert wordt. Tenslotte worden voor de humane provocatietesten altijd personen geselecteerd met prominente follikels en aanleg tot acne, die dus de grootste kans hebben op een positief resultaat.

Maar belangrijker is dat - net als bij de konijnenoortest - de humane test niet gevalideerd is. Er is nagenoeg geen onderzoek gepubliceerd waarin producten die als comedogeen zijn aangeduid in het humane model ook daadwerkelijk langdurig door proefpersonen gebruikt zijn om het klinisch effect daarvan te onderzoeken.³²

Het Consensus Panel van de American Academy of Dermatology en de Amerikaanse cosmetische industrie was dan ook van mening dat deze test verfijnd moet worden.¹⁸ Kligman, die eerder twee humane testmethoden had geïntroduceerd,^{2,28} schreef in 1990 dat er geen adequate humane test voor het testen van comedogeniciteit beschikbaar is.²⁰

In een zeer recent gepubliceerde humane provocatiestudie werd gekeken naar het aantal microcomedonen (folliculaire keratosen) ten opzichte van het aantal follikels vóór en na het onder occlusie aanbrengen van een aantal cosmetische producten gedurende vier weken²² en de procentuele toename daarvan. Hierbij werd vergeleken met een positieve en met een goede negatieve controle (geoccludeerde huid zonder testmateriaal). Dit lijkt – ofschoon evenmin gevalideerd - een veelbelovende methode te kunnen zijn, omdat de resultaten op een objectief kwantitatieve wijze gescoord worden. Overigens was de toename van het percentage microcomedonen na provocatie bij alle 10 geteste producten

– die zonder uitzondering twee of meer op basis van dierproeven als comedogeen gescoorde bestanddelen bevatten – in de orde van grootte van de negatieve controle en bleken dus niet-comedogeen te zijn.

KLINISCH ONDERZOEK NAAR ACNE COSMETICA

De konijnenoortest is, zoals hierboven beschreven, behept met vele zwaktes en het is niet duidelijk of de resultaten ervan overgebracht mogen worden naar de situatie bij de mens. Ook de validiteit van het humane experimentele model staat niet vast. Ondanks dat deze testen een belangrijk, zo niet het belangrijkste fundament zijn (geweest) om cosmetica aan te wijzen als oorzaak van of verergerende factor bij acne, lijken weinigen aan het concept van acne cosmetica *per se* te twijfelen. Hoe sterk is het *klinische* bewijs van het bestaan van acne cosmetica?

Dat de door Kligman en Mills gepresenteerde resultaten geenszins een sluitend bewijs vormden voor de oorzakelijke rol van cosmetica – en daarmee voor het bestaan van het gepostuleerde concept van acne cosmetica – voelden de auteurs zelf ook goed aan. De eerste zin in de *Bespreking* was dat ze deze resultaten presenteerden met ‘trepidation’ (verwarring, opwinding, beverigheid). Ze gaven toe dat het bewijs ‘entirely circumstantial’ was en dat controverse onvermijdelijk was. Het mogelijke argument dat acne cosmetica in feite een verschijningsvorm van persisterende acne vulgaris is, konden ze niet weerleggen behalve dan door er op te wijzen dat acne cosmetica ook vaak voorkomt bij vrouwen die in de adolescentie *geen* acne hebben gehad. (Inmiddels is echter bekend dat acne, die *de novo* optreedt bij volwassen vrouwen, geenszins zeldzaam is en vooral – net als bij acne cosmetica- op de kin gelokaliseerd is. Deze is doorgaans hoofdzakelijk inflammatoir met papels en pustels, maar kan zich ook manifesteren met voornamelijk niet-ontstoken laesies, i.e. gesloten en open comedonen.).³³ Ook hadden Kligman en Mills ‘occasionally’ vrouwen gezien met het typische beeld van acne cosmetica, die ‘volhielden’ geen cosmetica te gebruiken. Tenslotte gaven de auteurs toe dat – als hun hypothese correct was – vermijden van cosmetica de acne zou moeten doen verdwijnen, maar dat ze hiermee te weinig ervaring hadden om daarover nadere uitspraken te doen. Wel behandelde de onderzoekers hun acne cosmetica patiënten met vitamine-A-zuur oplossing, hetgeen de eruptie binnen vier tot zes weken geheel deed verdwijnen, *terwijl de cosmetica werden gecontinueerd*.

Wij hebben tevergeefs gezocht naar onderzoek waarin patiënten zonder acne langdurig cosmetica gebruikt hebben en daarop acne cosmetica ontwikkelden. Ook bewijs van verergering van acne door cosmetica is zeer schaars. Fulton et al.¹³ ontwikkelden aan de hand van hun onderzoek een cosmeticum van het type ‘make-up’ (gepigmenteerd crème) die alleen uit niet-comedogene

stoffen was opgebouwd. Dit product gaf een negatieve reactie in de konijnenoortest. Desondanks was er een verergering van acne bij 4 van 75 (5%) vrouwen, die het product gedurende zes maanden gebruikten, gekenmerkt door toename van het aantal gesloten comedonen in de tweede of derde maand van het gebruik, overgaand in inflammatoire papels in de vierde of vijfde maand van continu gebruik. Twee ‘comedogene’ commerciële preparaten daarentegen lieten bij 37 van 150 (25%) van de patiënten een verergering zien. Het onderzoek was niet blind, er was geen negatieve controle (onbehandelde huid), de wijze van scoren werd niet besproken en details ontbraken (er werden slechts enkele zinnen aan dit onderzoek gewijd).

Mills et al.³² lieten 12 vrouwen (waarschijnlijk met acne, niet gespecificeerd) een aantal weken (niet gespecificeerd) een cosmetisch product op het gelaat gebruiken. Het aantal microcomedonen per cm² nam toe van gemiddeld 17 naar 31 in week 6. Daarna steeg het gemiddelde aantal inflammatoire laesies met 3,5 t.o.v. basislijn (gemiddelde aantal aan begin van de studie niet gespecificeerd) in week 8 (bij nog slechts acht proefpersonen), waarna het aantal weer daalde. Deze effecten werden niet gezien bij vrouwen die niet-comedogene cosmetica gebruikten. Het onderzoek was niet blind, diverse gegevens ontbraken, er was geen negatieve controle (onbehandelde huid of niet-behandelde controle-groep) en het onderzoek was met 1 product bij 8 vrouwen wel zeer beperkt.³²

Wanneer cosmetica acne kunnen veroorzaken of bestaande acne verergeren, zal de uitslag logischerwijs verdwijnen of ten minste verbeteren, wanneer het gebruik van de oorzakelijk producten gestaakt wordt. Zo verdwijnen bij pomade acne, door Kligman zelf aangeduid als een subvariant van acne cosmetica, alle laesies binnen 4-6 maanden na staken van de oorzakelijk haarpomades.¹ Wij hebben echter geen literatuur kunnen vinden, waaruit blijkt dat het vermijden van verdachte cosmetica bij patiënten bij wie de diagnose acne cosmetica gesteld is de eruptie deed verdwijnen. Bij acht vrouwen met acne nam het gemiddelde aantal comedonen in een periode van vier weken, waarin geen cosmetica gebruikt werden, af van 7.23 naar 4.32 en het aantal papels van 8.57 naar 5.22, maar alle vrouwen gebruikten ook orale (antibiotica) of lokale middelen (clindamycine, benzoylperoxide, tretinoïne) tegen acne.³ Rook waarschuwt dat bij het overschakelen op niet-comedogene cosmetica geen snelle klinische resultaten verwacht mogen worden bij patiënten met acne cosmetica, maar geeft hiervoor geen onderbouwing of literatuurverwijzing.³⁴ Cunliffe adviseerde aan volwassen patiënten met acne, die vermoedden dat de uitslag erger werd door hun cosmetica, het gebruik daarvan te staken. Dit resulteerde echter *niet* in verbetering van de acne.³⁵ Kligman zelf gaf in 1991 aan dat het stoppen van verdachte cosmetica zelden resulteert in het verdwijnen van acne of zelfs maar in een duidelijke verbetering.³⁶

Ook over het klinisch beeld bestaat onduidelijkheid. In de oorspronkelijke publicatie werd aangegeven dat

de laesies van acne cosmetica vooral op de kin gelokaliseerd zijn en in mindere mate op de wangen. Het voorhoofd was ('onverklaarbaar') meestal vrij van laesies. In een recent Duits dermatologisch handboek staat daarentegen dat het voorhoofd tot de meest voorkomende lokalisatie behoort³⁷ en Fulton beschreef acne cosmetica als een eruptie van gesloten comedonen op de bovenste delen van de wangen, vaak veroorzaakt door het gebruik van rouge.³⁸ Mills en Kligman schreven acne die 's zomers verergert toe aan het gebruik van zonnebrandmiddelen¹⁵, omdat sommige daarvan in de konijnen-oortest positief scoorden. Zij beschouwden dit als 'een subtype van acne cosmetica', hierbij voorbijgaand aan hun eigen adagium, dat cosmetica zeer zwakke ('feeble') comedogenen zijn en ze vele maanden en soms jaren continu gebruikt moeten worden alvorens comedogeen te werken. Waar Kligman en Mills in hun publicatie uit 1972 aangaven dat de eruptie van acne cosmetica hoofdzakelijk bestond uit gesloten comedonen, gaf Kligman in 1988 te kennen – wederom zonder ondersteunend klinisch materiaal - dat papels en pustels toch veel vaker voorkwamen dan hij eerder gedacht had en dat in vele gevallen kleine papulopustels zelfs de dominante laesies zijn!²⁰

Een consensus panel over comedogeniciteit oordeelde dat acne cosmetica waarschijnlijk sterk overgediagnosticeerd was geweest en een gezamenlijke commissie van de AAD en de Cosmetische Industrie gaf aan dat cosmetica als zondebok hadden gefungeerd voor het ontstaan van acne op volwassen leeftijd bij vrouwen.¹⁸ Opmerkelijk genoeg deelde de 'ontdekker' van acne cosmetica later deze mening. In de oorspronkelijke studie van Kligman en Mills werd gepostuleerd dat 'een automatische diagnose van acne cosmetica in een volwassen vrouw met een

milde acneiforme eruptie waarschijnlijk in 95% van de gevallen correct zal zijn'. Bijna twintig jaar later schreef Kligman dat dit concept aantrekkelijker was dan accuraat, dat de rol van cosmetica bij acne enorm overdreven was, dat het concept van acne cosmetica 'niet geheel onjuist is' en dat hij bij re-analyse oordeelde dat cosmetica niet vaak een oorzaak zijn van acneiforme erupties, maar dat ze niet meer dan contribuerende of verergerende factoren zijn.^{20,36}

CONCLUSIES

Het concept van acne cosmetica is klinisch onvoldoende onderbouwd. Een causale relatie tussen acne en cosmetische producten is niet goed gedocumenteerd. De validiteit van dierexperimenteel onderzoek en humane provocatietesten – de belangrijkste peilers onder het concept - is nooit aangetoond en wordt sterk betwijfeld. Nimmer hebben proefpersonen zonder acne langdurig cosmetica gebruikt die in experimenteel onderzoek als 'comedogeen' waren gescoord om te onderzoeken of dit gebruik resulteert in het ontstaan van acne. Ook is er geen gepubliceerd onderzoek waaruit blijkt dat het stoppen van het gebruik van cosmetica door vrouwen bij wie de diagnose acne cosmetica of acne vulgaris is gesteld, resulteerde in genezing (acne cosmetica) of verbetering (acne vulgaris) van de eruptie.

Het kan niet worden uitgesloten dat in individuele gevallen het langdurige gebruik van sommige cosmetica een milde comedogene werking heeft, vooral bij vrouwen met (aanleg tot) acne, maar Acne cosmetica is eerder een mythe dan een feit.

LITERATUUR

1. Plewig G, Fulton JE, Kligman AM. Pomade acne. *Arch Dermatol* 1970;101:580-4
2. Kligman AM, Mills OH. "Acne Cosmetica". *Arch Dermatol* 1972;106:843-50
3. Epinette WW, Greist MC, Ozols II. The role of cosmetics in postadolescent acne. *Cutis* 1982;29:500-2, 504,514
4. Markland WR. Acne and cosmetic comedogenicity. *Nordic Briefs* 1977;481:1-6
5. Smeets JGE, Grooten SJJ, Bruinsma M, Jaspar AHJ, Kertzman MGM. NHG-Standaard Acne, tweede herziening. *Huisarts Wet* 2007;50: 259-68
6. Purdy S. Acne. *BMJ* 2006;333:949-53
7. Sillevius Smitt JH, van Everdingen JJE, Starink ThM, de Haan M, red. *Dermatovenerologie voor de eerste lijn*, 7e editie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2004:162
8. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women. Implications for the patient and for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:281-90
9. Humbert P. Acnés induites. *La Revue du Praticien* 2002;52: 838-40
10. Fried RG, Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatol Ther* 2006;19:237-40
11. Boehncke WH, Ochsendorf F, Paeslack I et al. Decorative cosmetics improve the quality of life in patients with disfiguring skin diseases. *Eur J Dermatol* 2002;12:577-80
12. Zatulove A, Konnerth NA. Comedogenicity testing of cosmetics. *Cutis* 1987;39:521
13. Fulton JE, Bradley S, Aquidez A, Black T. Non-comedogenic cosmetics. *Cutis* 1976;17:344-51.
14. Nelson FP, Rumsfeld J. Cosmetics, content and function. *Int J Dermatol* 1988;27:665-72
15. Mills OH, Kligman AM. Comedogenicity of sunscreens. *Arch Dermatol* 1982;118:417-9
16. Fulton JE Jr, Pay SR, Fulton JE III. Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics, and ingredients in the rabbit ear. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:96-105
17. Frank SB. Is the rabbit ear model, in its present state, prophetic of acnegenicity? *J Am Acad Dermatol* 1982;6:373-7
18. Strauss JS, Jackson EM, Engasser PG et al. American Academy of Dermatology Invitational Symposium on Comedogenicity. *J Am Acad Dermatol* 1989;20 (2 deel 1):272-7
19. Kligman AM, Kwong T. An improved rabbit ear model for assessing comedogenic substances. *Br J Dermatol* 1979; 100:699-702
20. Kligman AM. Improved procedure for assessing acnegenicity (comedogenicity) in the rabbit ear model. *J Toxicol - Cut & Ocular Toxicol* 1989-1990;8:395-410
21. Tucker SB, Flannigan SA, Dunbar M Jr, Drotman RB. Development of an objective comedogenic assay. *Arch Dermatol* 1986;122:660-5
22. Draeos ZD, DiNardo JC. A re-evaluation of the comedogenicity concept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:507-12
23. Mills OH, Kligman AM. Is sulphur helpful or harmful in acne vulgaris? *Br J Dermatol* 1972;86:620-7

24. Lanzet M. Comedogenic effects of cosmetics' raw materials. *Cosmetics Toiletries* 1986;161:63-6
25. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Derm* 2000;142:1084-91
26. Simion FA. *Acnegenicity and comedogenicity testing for cosmetics*. In: Barel AO, Paye M, Maibach HI, red. Handbook of Cosmetic Science and Technology. New York: Marcel Dekker, 2001: 837-44
27. Mills OH, Kligman AM. Acne detergicans. *Arch Dermatol* 1975;111:65-8
28. Mills OH, Kligman AM. A human model for assessing comedogenic substances. *Arch Dermatol* 1982;118: 903-5
29. Larsen WG, Jackson EM, Barker MO et al. A primer on cosmetics. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:469-84
30. Kligman AM. A critical look at acne cosmetica. *J Cut Aging & Cosmet Dermatol* 1988/89;1:109-114
31. Williams M, Cunliffe WJ, Gould D. Pilo-sebaceous duct physiology. I. Effect of hydration on pilo-sebaceous duct orifice. *Br J Dermatol* 1974;90:631-5
32. Mills OH Jr, Berger RS, Stephens TJ, Drake K, Fisher L. Assessing acnegenic and acne-aggravating potential. *J Toxicol - Cut & Ocular Toxicol* 1989-1990;8:353-60
33. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997;136:66-70
34. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, red. *Rook's Textbook of Dermatology*, 7e editie. Oxford: Blackwell Science: 2004, 43.61
35. Cunliffe WJ. *Clinical features of acne*. In: Marks R, red. Acne. London: Martin Dunitz, 1989:11-75
36. Kligman A. Postadolescent acne in women. *Cutis* 1991;48:75-7
37. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, red. *Dermatology*, 2e editie. Berlijn: Springer, 2004:1067
38. Fulton JE Jr. Rabbit ear and comedogenicity. Reply. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:307 (antwoord op ingezonden brief).

QUIZ

Een vrouw van 70 jaar laat u drie jeukende laesies zien op het bovenbeen die sedert drie dagen bestaan.
Waar denkt u aan?
(zie toelichting op pagina 220)



DERMATOLOGIE IN BEELD

Pijn in de lies bij de dermatoloog?

B.U.G.A. Meijer², J.A. Vos²

Een 56-jarige patiënte presenteerde zich wegens een half jaar bestaande klachten van een dik linkerbeen alsmede pijn in de lies en rug links. De voorgeschiedenis van patiënte en familie was negatief voor varices of trombose.

Bij onderzoek werd een fors oedeem van alleen het linkerbeen gezien zonder tekenen van chronisch veneuze insufficiëntie. Duplexonderzoek op de poli toonde geen flow in de v. femoralis communis, waarop diep veneuze trombose (DVT) werd vermoed. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een obstruerend proces. De radioloog bevestigde met echo-onderzoek een ruimte innemend proces in de v. femoralis communis van 6 x 3,5 cm, verdacht voor een leiomyosaroom. Distaal van de afwijking bleek een DVT te zien van de v. femoralis superficialis en een oppervlakkig veneuze trombose van de v. saphena magna.

Na bevestiging op de CT-scan (figuur 1) is door de vaatchirurg en block partiële resectie van het diep veneuze stelsel van de linkerlies verricht met radicale liesklierdissectie.

Histopathologisch onderzoek toonde een radicaal geëxcideerd, intraluminaal gelegen leiomyosaroom met een diameter van 5 cm (figuur 2). Alle lymfklieren bleken zonder tumorlokalisatie.

Leiomyosaroom is een zeldzame maligne tumor van gladde spiercellen die in 2% van vasculaire origine is. Radicale resectie is de enige effectieve behandeling. De prognose is desondanks matig.

Diagnose

Leiomyosaroom van de v. femoralis communis.



Figuur 1. CT: ruimte innemend proces (pijl) van 6 x 3,5 cm in de linker v. femoralis communis, verdacht voor een leiomyosaroom.



Figuur 2. Macroscopie van radicaal geëxcideerd leiomyosaroom in de v. femoralis communis, transversale sectie. (VFC = vena femoralis communis, VSM = vena saphena magna).

¹ Afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

² Afdeling Radiologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Correspondentieadres:

Drs. B.U.G.A. Meijer, Afd. Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein, E-mail: b.meijer@antonius.net.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Vulvaire gelokaliseerd pemfigoïd

Marieke M. de Waard, Marcel F. Jonkman

INTRODUCTIE

Pemfigoïd is een groep autoimmuun bulleuze dermatosen waarbij autoantilichamen aanwezig zijn, gericht tegen de epitheliale basale membraan van huid en slijmvliezen. Binnen deze groep valt het slijmvliespemfigoïd, waarbij de blaarvorming voornamelijk aan de slijmvliezen optreedt met kans op littekenvorming. De oude benaming cicatrificerend pemfigoïd verwijst naar deze littekenvorming.^{1,2} Indien slechts de vulva en vagina zijn aangedaan, wordt gesproken van *vulvaire gelokaliseerd pemfigoïd*.

Lichen sclerosus vulvae is een chronische ziekte van de vulva die, indien onbehandeld, ook aanleiding kan geven tot vulvaire architectuurverlies en littekenvorming. In tegenstelling tot vulvaire pemfigoïd, reageert lichen sclerosus beter op behandeling met potente lokale corticosteroiden.³

Voor prognose en behandeling is het daarom van groot belang om deze twee diagnoses te onderscheiden.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 65-jarige vrouw, bekend met lichen sclerosus vulvae met eczematiseer, bezocht onze polikliniek vanwege een opvlamming die niet meer reageerde op lokale therapie met corticosteroiden. Een contactallergie werd met epicutane allergietesten van standaardreeks en steroidreeks uitgesloten.

Zes jaar eerder had de patiënte zich gepresenteerd met vulvaire jeuk en pijnklachten. Toen werden confluërende witte maculae, erosies, enig architectuurverlies, ventraal fusie van de labia minora en caudaal een hemorragische bulla gezien. Histologisch onderzoek paste bij lichen sclerosus met als differentiaaldiagnose eczeem.

Samenvatting

Vulvaire erosieve afwijkingen hebben een uitgebreide differentiële diagnose, waarin onder andere lichen sclerosus, lichen planus en slijmvliespemfigoïd voorkomen. Deze aandoeningen zijn klinisch vaak moeilijk te onderscheiden en ook het histologisch onderscheid kan lastig zijn. Deze casus demonstreert dat een vulvaire pemfigoïd sterk kan lijken op lichen sclerosus. Met immunokleuring van type IV collageen op paraffinecoupes kunnen vulvaire pemfigoïd en lichen planus (beide blaarbodem) onderscheiden worden van lichen sclerosus (blaardak). De diagnose slijmvliespemfigoïd kan met zekerheid vastgesteld worden met immunodiagnostiek van een vers perilesionaal vulvabiopsie en serum. Een correcte diagnose is van belang voor de juiste prognose en therapie.

Summary

Many diseases may cause vulvar erosions, including lichen sclerosus, lichen planus and mucous membrane pemphigoid. The clinical distinction between these three is difficult and the histological differences are not always clear. This case report demonstrates the difficulties in distinguishing mucous membrane pemphigoid from lichen sclerosus. Immunostaining for type IV collagen can differentiate between lichen sclerosus (blister roof) and erosive lichen planus/mucous membrane pemphigoid (blister floor). Mucous membrane pemphigoid of the vulva can be ascertained by immunodiagnosics of a fresh vulva biopsy and serum. The differentiation is important for prognosis and therapeutical choices.

pemfigoïd - lichen sclerosus - vulva

pemphigoid - lichen sclerosus - vulva

De patiënte werd gedurende de daarop volgende jaren behandeld voor lichen sclerosus met eczematiseer met clobetasolcrème, calcitriolcrème en oraal acitretine. Het beeld kende een wisselend beloop.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zagen wij erytheem met erosies op de introitus vagina, de vulva en het perineum omzoomd door een rose-witte sclerotische rand. De vulva toonde architectuurverlies met atrofie van de labia majores en centraal fusie van de labia minora (figuur 1A).

Centrum voor Blaarziekten, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres:
Marieke M. de Waard, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel.: 050-3612520, fax: 050-3612624, E-mail: m.m.de.waard@derm.umcg.nl.

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan lichen sclerosus, lichen planus, eczeem en vulvair gelokaliseerd pemfigoïd.

Aanvullend onderzoek

Histologie. Het vulvabiopst toonde een subepidermale vesikel met splijting in de lamina lucida van de basale membraan, getuige de aanwezigheid van type IV collageen in de blaarbodem (figuur 2C). In de oppervlakkige dermis werd een dicht ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten, histiocyten en plasmacellen gezien (figuur 2A). In het eerder genomen vulvabiopst werd oedeem gezien in de papillaire dermis zonder blaar, de reden waarom destijds de diagnose lichen sclerosus werd afgegeven.

Immunodiagnostiek. Directe immunofluorescentiemicroscopie op een vriesbiopst van de perilaesionale huid van de vulva en gezonde huid arm toonde lineaire deposities van IgG, IgA en C3c langs de epidermale basale membraanzone (EBMZ) (figuur 2D). Indirecte immunofluorescentie van serum van de patiënt op apenoesophagus was negatief. Bij serumonderzoek op de 1,0 M zout gespleten huid werd IgG in het blaardak gezien, passend bij klassiek pemfigoïd. Immunoblot toonde enige mate van circulerend IgG tegen 180-kDa bulleus pemfigoïd antigeen (BP180). Verdere fijnmapping van IgG autoantilichamen met ELISA tegen het immunodominante NC16A domein van BP180 was positief.

Diagnose

Adult vulvair gelokaliseerd pemfigoïd.

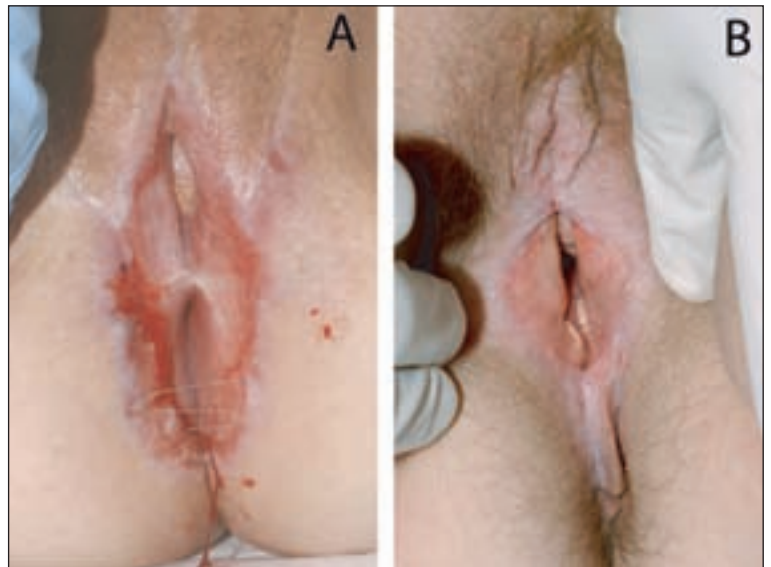
Therapie en beloop

Prednisolon tot een dosering van 40 mg per dag werd gegeven. Als immunosuppressief adjuvans kreeg zij tevens azathioprine, die wegens nausea gestaakt moest worden. Vervolgens werd methotrexaat tot 25 mg per week erbij gegeven; dit had onvoldoende steroïdsparing effect. Daarop werd het vervangen door mycofenolzuur 1440 mg per dag, dat wegens spierpijn en onvoldoende effect ook gestaakt moest worden.

BESPREKING

Vulvaire erosieve afwijkingen hebben een zeer uitgebreide differentiaaldiagnose, waarin onder andere lichen sclerosus, lichen planus, (contact)eczeem en verschillende autoimmuun bulleuze dermatosen voorkomen.⁴

Lichen sclerosus vulvae is een relatief frequent voorkomende chronische huidziekte die vaak is beperkt tot de vulva. De oorzaak van deze inflammatoire dermatose is onbekend. Gedacht wordt aan een respons op verschillende mechanische en antigene stimuli.⁵ Symptomen zijn jeuk, branderigheid, pijn, dyspareunie en dysurie.⁵ Bij dermatologisch onderzoek worden porseleinwitte gebieden in combinatie met dunne, atrofische gerimpel-

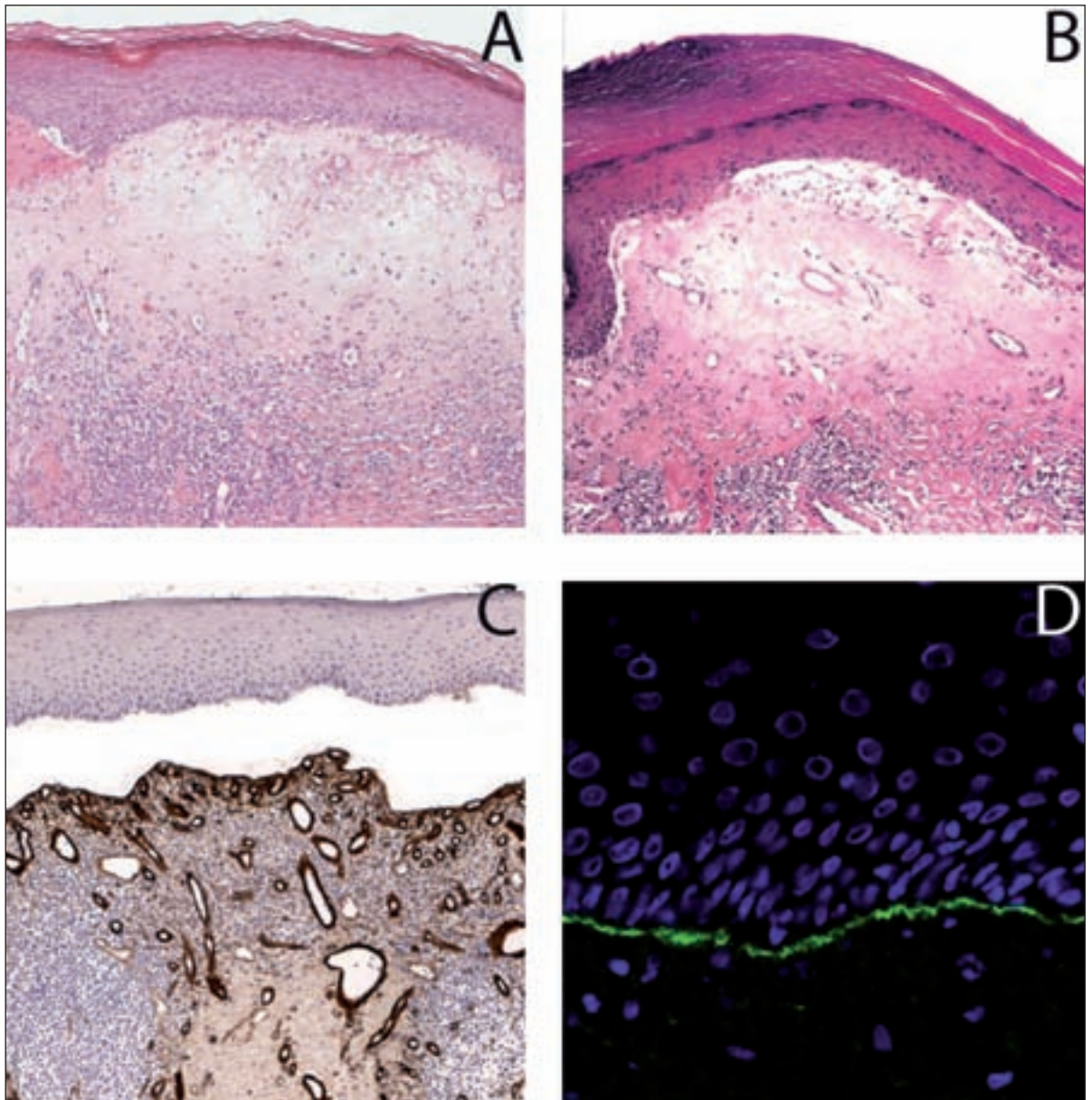


Figuur 1. A. Vulvair gelokaliseerd pemfigoïd bij 65-jarige vrouw. B. Lichen sclerosus vulvae.

de, fragiele huid met eventueel teleangiectasieën, purpura, erosies, pijnlijke fissuren en zelden hemorragische bullae gezien.⁶ Door littekenvorming kan vulvair architectuurverlies en fusie van de labia minora optreden.⁶ Histologisch bestaat er compacte hyperkeratose over een smalle epidermis met basale vacuolisatie. De papillaire dermis is bleek, homogeen en oedemateus met eronder een monomorf bandvormig ontstekingsinfiltraat.⁵⁻⁷ Bij bulleuze lichen sclerosus wordt een subepidermale blaar gevormd ten gevolge van toegenomen vacuolaire degeneratie van de basale membraanzone of door oedeem in de papillaire dermis (figuur 2B). Dientengevolge ligt de blaarvorming onder de lamina densa van de basale membraan, waardoor type IV collageen hierbij in het blaardak te verwachten is.⁷ Bij de hierboven beschreven casus met type IV collageen in de blaarbodem kon deze diagnose dus met histologisch onderzoek al verworpen worden. Een potent lokaal steroïd (klasse IV) is eerste keus in de behandeling van lichen sclerosus en geeft, in tegenstelling tot bij vulvair pemfigoïd, meestal een duidelijke symptomatische verbetering.^{1,5,6,8}

Gelokaliseerd vulvair pemfigoïd is een zeer zeldzame autoimmuun bulleuze dermatose. Er bestaat een adulte variant bij postmenopauzale vrouwen en een juveniele variant bij meisjes van rond de 10 jaar.^{4,9} De bevindingen bij vulva inspectie (figuur 1A) kunnen erg lijken op lichen sclerosus (figuur 1B) en lichen planus.^{3,8} De diagnose is makkelijker als er in het kader van een slijmvliespemfigoïd ook laesies in de mondholte en op de ogen gevonden worden. Het is derhalve belangrijk om bij een erosieve vulva aandoening ook de mondholte en de ogen te inspecteren.

Niet alleen klinisch maar ook histologisch kan vulvair pemfigoïd (figuur 2A) op bulleuze lichen sclerosus (figuur 2B) lijken. In de aanvang bestaat er subepidermaal oedeem (figuur 2A) dat ook bij lichen sclerosus (figuur 2B) wordt gezien. Later ontwikkelt zich een



Figuur 2A. Oedeem in de papillaire dermis bij vulvair gelokaliseerd pemfigoïd van onze patiënte. Figuur 2B. Oedeem in de papillaire dermis bij bulleuze lichen sclerosus. [Met toestemming uit: *Histopathology of Blistering Diseases*, Megahed M.(fig. 357, blz. 331.) Springer Verlag 2004]. Figuur 2C. Subepidermale blaar met type IV collageenkleuring in de blaarbodem bij patiënte met vulvair gelokaliseerd pemfigoïd. Figuur 2D. Directe immunofluorescentie van een vulvabiopt van patiënte toont lineaire IgG-deposities langs de epidermale basale membraanzone, passend bij pemfigoïd.

subepidermale blaar met eronder een infiltraat bestaand uit lymfocyten, eosinofielen en/of neutrofiële granulocyten, met of zonder fibrosis.⁷

Indien serum immunodiagnostiek niet beschikbaar is, kan mapping van de blaar op type IV collageen in het paraffine biopt van hulp zijn (figuur 2C). Het onderscheid van slijmvliespemfigoïd met lichen planus kan hiermee niet worden gemaakt, omdat in beide type IV collageen in de blaarbodem aankleurt.⁷ Uiteindelijk zult u met immunodiagnostiek van een vulvabiopt vulvair pemfigoïd kunnen onderscheiden van lichen planus (figuur 2D).⁸

De diagnose pemfigoïd kan met zekerheid worden vastgesteld met immunodiagnostiek van een perilesionaal

vulvabiopt en serum. Hierbij kan het biopt ook eenvoudig in fysiologisch zout naar het laboratorium worden verzonden.¹⁰ De aanwezigheid van lineaire deposities van IgG eventueel in combinatie met IgA of C3c langs de EBMZ zijn bewijzend.² De anti-EBMZ antistoffen hebben meestal een lage titer waardoor de indirecte immunofluorescentie op apenoesofagus vaak negatief is.² Op humane zoutgespleten huid is de test vaker positief en deze kan IgG in dak, bodem of aan beide kanten laten zien.^{3,7} Autoantilichamen bij slijmvliespemfigoïd zijn heterogeen en kunnen gericht zijn tegen BP180, 230 kDa bulleus pemfigoïd antigeen (BP 230), 97-kDa lineaire IgA dermatose antigeen, integrine $\beta 4$, p200 antigeen, laminine 5 en type VII collageen.^{1,3,4,7}

Behandeling van slijmvliespemfigoïd is moeizaam.¹ Systemische immunosuppressiva, zoals prednisolon, azathioprine, mycofenolaat mofetyl/mycofenolzuur, zijn geïndiceerd. Topicale behandeling kan slechts beperkt verlichting geven; de voortgang van de ziekte wordt niet gestopt.^{1,11}

CONCLUSIE

Gezien het architectuurverlies van de vulva met fusie van de labia, en de roze-witte randkleuring in combinatie met

het histologisch onderzoek werd bij onze patiënte met gelokaliseerd vulvair pemfigoïd aanvankelijk de diagnose lichen sclerosus vulvae gesteld. Twee aandachtspunten zijn van groot belang in de differentiaaldiagnose: ten eerste is het belangrijk om bij patiënten met erosieve vulvaire afwijkingen ook de andere slijmvliezen en de gehele huid goed te inspecteren. Indien aangedaan kan dit u helpen bij het onderscheid. Ten tweede is het van belang om bij een erosieve vulva aandoening die therapieresistent blijkt te zijn, immunodiagnostiek in te zetten van huidbiopsie en serum. Het onderscheid tussen de verschillende diagnoses heeft namelijk grote invloed op de prognose en therapiekeuze.

LITERATUUR

1. Sacher C, Hunzelmann N. Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid), current and emerging therapeutic approaches. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:93-103.
2. Sharafbayani H, De Jong MCJM, Jonkman MF. Betekenis van immunofluorescentie van de huid bij de diagnostiek van bulleuze auto-immuunziekten. *Ned Tijdschrift Allergie* 2004;6:223-9.
3. Marren P, Walkden V, Mallon E, Wojnarowska F. Vulval cicatricial pemphigoid may mimic lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 1996;134:522-4.
4. Wojnarowska F, Cooper SM. Chapter 73 *Anogenital (non-veneraal) disease*. Borradori L, Bernard P. Chapter 32 Pemphigoid group. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds.). *Dermatology*. London: Mosby, Elsevier Limited, 2003.
5. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:393-416.
6. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353:1777-83.
7. Megahed M. Chapter 4 & Cicatricial pemphigoid. Chapter 5. Lichen sclerosus. Megahed M (Ed.). *Histopathology of blistering diseases*. Berlin/ Heidelberg: Springer Verlag, 2004.
8. Goldstein AT, Anhalt GJ, Klingman D, Burrows LJ. Mucous membrane pemphigoid of the vulva. *Obstet Gynecol* 2005;105:1188-90.
9. Harms PW., De Rooij M, Pas HH, Jonkman MF. Vulvair pemfigoïd bij kinderen: therapie met tetracyclinezalf. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2004;14:6-7.
10. Vodegel RM, Jong MC de, Meijer HJ, Weytingh MB, Pas HH, Jonkman MF. Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC Dermatology* 2004;4:10.
11. Günther C, Wozel G, Meurer M, Pfeiffer C. Topical tacrolimus treatment for cicatricial pemphigoid, letter to the editor. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:325-6.

Van neurofibroom en myxoom naar syndroom

P.K. Dikrama¹, H. Amrane², R.H. Lekanne Deprez³,
G.A.M. Krekels¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 59-jarige man, presenteerde zich op de Polikliniek Dermatologie met snel groeiende tumoren in het gelaat. De huidafwijkingen gaven geen klachten, echter uit cosmetisch oogpunt wil de patiënt deze laten verwijderen. Uit de anamnese kwam naar voren dat patiënt in het verleden meerdere tumoren heeft gehad, waaronder multiple myxoïde testistumoren en een cardiaal myxoom. Tevens werden bij hem regelmatig subcutane zwellingen en naevi geëxcideerd. Een zus had soortgelijke huidafwijkingen. Zijn vader, die driemaal een hartinfarct doormaakte, liet jaarlijks subcutane zwellingen verwijderen en overleed op 65-jarige leeftijd aan een gemetastaseerd Leydig-celcarcinoom van de testis. Deze casus illustreert dat bepaalde huidafwijkingen onderdeel kunnen zijn van een omvangrijk syndroom, waarbij een goede anamnese en aanvullend (genetisch) onderzoek de sleutel tot de diagnose kunnen zijn.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zagen wij op het gelaat meerdere huidkleurige tot erythemateuze papels met elastische consistentie en restlittekens van eerdere excisies. Op de neus een scherp begrensde glanzende erythemateuze tumor, met focaal wit doorschijnende pseudocysten. Retroauriculair rechts, op de linkerwang en in de ooghoeken tevens enkele gehyperpigmenteerde maculae (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

De tumor op de neus werd geëxcideerd. Aanvullend histopathologisch onderzoek toont een onscherp begrensde tumor met in de dermis een proliferatie van spoelvormige cellen met spoelvormige kernen en spitse uiteinden. Er is een uitgebreide myxoïde degeneratie, passend bij een myxoïd-gedegeneerd neurofibroom (figuur 2).

Samenvatting

Een 59-jarige man presenteerde zich op de Polikliniek Dermatologie met cosmetisch storende tumortjes in het gelaat. Histopathologisch onderzoek van een excisiepreparaat toonde het beeld van een myxoïd-gedegeneerd neurofibroom. De voorgeschiedenis vermeldde excisies van meerdere testistumoren, een cardiaal myxoom, subcutane zwellingen en naevi. Zijn vader maakte driemaal een hartinfarct door, liet jaarlijks subcutane zwellingen verwijderen en overleed aan een gemetastaseerd testiscarcinoom. De anamnese, gecombineerd met klinisch, histopathologisch en genetisch onderzoek leiden tot de diagnose Carney Complex. Het Carney Complex is een zeldzaam, autosomaal dominant overervend multineoplasiesyndroom, gekenmerkt door myxomen (hart, huid, borst), mucocutane pigmentaties, endocriene tumoren (bijnier, testis, schildklier, hypofyse) en schwannomen.

Summary

A 59-year-old male, presented to the outpatient dermatology department, with multiple facial tumours. Histopathology from an excised lesion, showed a myxoïd degenerated neurofibroma. The medical history revealed excised testis tumours, cardiac myxoma, subcutaneous tumours and nevi. His father had multiple cardiac infarcts, subcutaneous tumours and died of metastases of a testis carcinoma. The medical history, combined with clinical, histopathologic and genetic research lead to the diagnosis Carney Complex. Carney Complex is a rare, autosomal dominant inherited multiple neoplasia syndrome, characterised by myxomas (cardiac, cutaneous, breast), mucocutaneous pigmentation, endocrine tumours (adrenocortical, testis, thyroid, pituitary), and schwannomas.

Differentiële diagnose

De multiple neoplasmata uit de voorgeschiedenis en familieanamnese gaven aanleiding tot een literatuuronderzoek via de Pub Med database (zoektermen: multiple neoplasia syndrome AND myxoma; limits: abstract, English). Dit leverde 88 hits op, waarbij in 90% van de artikelen het Carney complex genoemd werd. Alle ziektebeelden uit de voorgeschiedenis en familieanamnese kunnen bij dit syndroom voorkomen. Enkele andere diagnostische overwegingen vindt u in tabel 1.

Diagnostiek

Met de werkdagdiagnose Carney Complex werd materiaal afgenomen voor genetisch onderzoek. Mutatieanalyse van PRKARIA toonde bij onze patiënt een nonsense

Afkortingen: CNC = Carney Complex; IGF-I = insulin like growth factor I; PPAD = primary pigmented adrenocortical disease, primair gepigmenteerde nodulaire bijnierschors hyperplasie

¹ Afdeling Dermatologie, Catharina Ziekenhuis Eindhoven

² Cardiothoracale Chirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

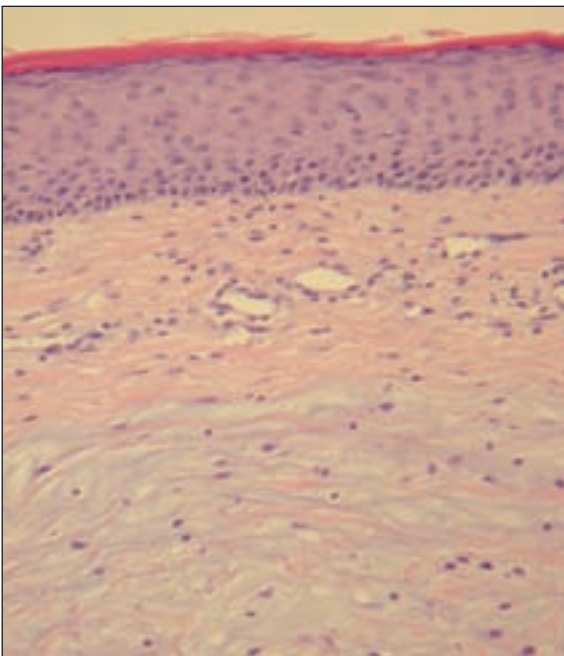
³ Afdeling Klinische Genetica, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Correspondentie-adres:

Mevr. drs. P.K. Dikrama, AIOS Dermatologie, Catharina Ziekenhuis Eindhoven,
Postbus 1350, 5602 ZA Eindhoven, E-mail: petra.dikrama@cze.nl.



Figuur 1A. Myxoïdgedegeneerde neurofibromen gelaat.



Figuur 2A. Onscherp begrensde myxoïde laesie in de lage dermis (HE 10x).

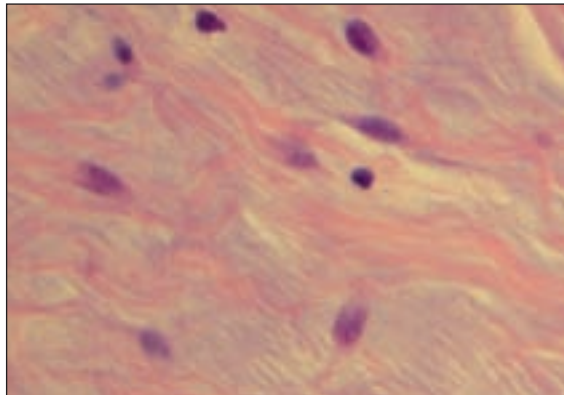
mutatie op c.289C>T (p.Arg97X met als referentiesequentie NM_002734.3) in dit gen. Hiermee werd de klinische diagnose bevestigd.

BESCHOUWING

In 1985 beschreven Carney et al. een groep patiënten met mucocutane pigmentaties, endocriene afwijkingen, cardiale en cutane myxomen.¹ Aanvankelijk gebruikte



Figuur 1B. Klinisch atypische naevus naevocellulares retroauriculair.



Figuur 2B. Spoelvormige cellen in een myxoïde matrix (HE 25x).

men de termen LAMB (lentigenes, atriummyxomen, mucocutane myxomen en blue naevi) en NAME (naevi, atrium myxomen, myxoïde neurofibromen en efeliden), tegenwoordig zijn deze samengevat tot het Carney Complex (CNC), omdat deze eerste twee benamingen geen rekening hielden met het vóórkomen van verschillende endocriene neoplasmata. CNC moet men onderscheiden van het Carney-syndroom of trias van Carney, hetgeen een specifiek neoplasiesyndroom is met leiomyosarcomen van de maag, pulmonaire chondromen en extra-adrenale paragangliomen.²

CNC is een zeldzaam autosomaal dominant, klinisch heterogeen, multipel neoplasiesyndroom.³ Het syndroom wordt gekarakteriseerd door myxomen (cardiaal, cutaan, mammair), mucocutane pigmentaties, endocriene tumoren (bijnierschors, testis, schildklier en hypofyse) en schwannomen. De prognose wordt in belangrijke mate bepaald door de cardiale myxomen.⁴

DE POPULATIE

Wereldwijd zijn er ruim 500 patiënten met CNC bekend. De verdeling onder mannen en vrouwen is ongeveer

Tabel 1. Differentiële diagnoses.

	Carney Complex	Mc Cune Albright	Maza-braud's	MEN I/II	Peutz Jeghers	LEOPARD	Birth-Hogg-Dube	Neuro-fibromatosis type I
Mucocutane pigmentaties	x	x			x	x		x
Myxomen	x	x	x					
Endocriene tumoren	x	x	x	x	x		x	
Schwannomen	x							x

Tabel 2. Diagnostische criteria voor Carney Complex.

	%
1. lentiginosis/ blue naevi met typische distributie (lippen, conjunctivae, binnenste en buitenste canthi, genitale mucosa)	60-70
2. mucocutane myxomen	20-60
3. cardiale myxomen	30-60
4. primair gepigmenteerde nodulaire bijnierschors hyperplasie (PPNAD)	25-60
5. schildkliernoduli	75
6. schildkliercarcinoom	10
7. grootcellig calcificerende sertolliceltumor	35-55
8. ovariumcysten	20-65
9. acromegalie door GH-producerend adenoom	10
10. psammomateus melanocytair schwannoom	5-15
11. ductaal mamma-adenoom	25
12. osteochondromyxoom	<10
a. aangedane 1e graads familielid	
b. mutatie PRKAR1A	

gelijk. CNC komt in diverse etnische populaties voor en is in 70% van de patiënten een familiale ziekte. De aandoening wordt gemiddeld rond het tweede decennium ontdekt.^{5,6} In Nederland zijn twee families met CNC bekend.

DE KLINIEK

Cardiale myxomen

Het hart komt bij CNC op de tweede plaats van meest aangedane orgaansystemen en is in ruim 50% de doodsoorzaak.^{2,3,8,9} Zeven procent van de cardiale myxomen komt voor in het kader van CNC.^{2,7} De symptomen zijn afhankelijk van het aantal, de grootte en de locatie van de tumor. De klinische presentatie vormt een klassieke trias van symptomen van intracardiale obstructie (hartfalen), embolisatie (longembolie, hart of herseninfarct) en systemische symptomen.^{2,10}

Over het algemeen hebben cardiale myxomen van CNC-patiënten een agressiever karakter in vergelijking met sporadische myxomen. In tegenstelling tot sporadische myxomen, is het recidiefpercentage bij CNC-geassocieerde myxomen 20%, kunnen zij multifocaal en op elke leeftijd voorkomen. Histologisch is er geen verschil aan te tonen tussen sporadische en CNC-geassocieerde myxomen.^{2,6,10}

Dermatologische afwijkingen

Huidafwijkingen die bij het CNC voorkomen zijn mucocutane pigmentaties, myxomen, myxoïde neurofibromen en huidafwijkingen in het kader van het syndroom van Cushing en acromegalie. Hoewel de pigmentafwijkingen vanaf de geboorte kunnen bestaan, worden de karakteristieke pigmentaties pas echt zichtbaar in de prepuberale periode en vervagen deze in het vierde decennium.^{2,3,9,11,12}

Endocrinopathieën

De meest voorkomende manifestatie van een endocriene tumor is de primair gepigmenteerde nodulaire bijnierschors hyperplasie (PPNAD) die bij ruim 25-60% van de patiënten aanleiding geeft tot het syndroom van Cushing. Dit is een hypofyse onafhankelijke (ACTH-onafhankelijke) vorm van hypercortisolisme.^{2,9}

Ruim 75% van de patiënten met CNC heeft schildkliernoduli. Vaak betreft het subklinische adenomen, in een minderheid carcinomen. Klinisch evidente acromegalie door een GH-producerend adenoom is een ongewone bevinding bij CNC.^{2,3,11}

Testistumoren

Een andere veel voorkomende tumor is de primaire grootcellige calcificerende Sertolli-celtestistumor bij mannen. Deze tumor is meestal benigne en komt veelal multifocaal en bilateraal voor. Ook andere testistumo-

Tabel 3. Diagnostiek bij Carney Complex.

Diagnostiek	Initieel	6 mnd	Jaarlijks	Symptoom-gebonden
DNA-diagnostiek	x			
Echocardiogram	x	x (in geval van status na cardiaal myxoom)	x	
Groeisnelheid/puberteitsstadia volgens Tanner	x		x (tot aan pubertijd)	
Echo testis	x		x	
Vaginale echo	x			x
Mammogram				x
Lab: glucose, ACTH	x		x	x* (vroegge opsporing hypofysetumor)
Urine: 24h cortisol en kreatinine CT-bijnieren	x		x	x (bij verdenking syndr. v. Cushing)
Schildklierecho	x			x

* Dexamethasonsuppressietest, GH, prolactine, IGF-I, ACTH-stimulatietest, diurnale cortisolvariatie-test, groeihormoonstimulatie en remmingtest, TRH test, MRI-hersenen.

ren kunnen voorkomen, zoals bij onze patiënt en zijn vader.¹

Zeldzame symptomen

Het melanocytair schwannoom is een zeldzame tumor, die in het gehele perifere zenuwstelsel, maar bij uitstek gastro-intestinaal voorkomt. In 10% van de gevallen is deze tumor maligne. CNC is de enige genetische aandoening naast neurofibromatosis en geïsoleerde familiale schwannomatosis, waarbij schwannomen voorkomen. Een andere weinig voorkomende bevinding is het osteochondromyxoom van het bot. Overall komen carcinoomen en sarcomen vaker voor bij mensen met CNC dan bij de gewone bevolking.¹

GENETICA

CNC is een genetisch heterogene autosomaal dominante aandoening. Koppelingsonderzoek in CNC-families heeft minimaal twee chromosomale loci opgeleverd, waar predisponerende genen gerelateerd aan tumorsuppressie kunnen liggen. Van het eerste locus op chromosoom 17q24 (CNC1) is het gen inmiddels bekend: PRKARIA (cAMP-afhankelijk eiwitkinase type I-alfa, regulatoire subunit). Van het tweede locus op chromosoom 2p16 (CNC2) is nog geen gen bekend. Mutaties in het PRKARIA-gen zijn gevonden in 45-80% van de CNC-patiënten (zowel familiair en sporadisch). De penetrantie voor de ziekte bij PRKARIA mutatie dragers is nagenoeg 100%.^{1,2,13,14}

PRKARI werkt als een klassiek tumorsuppressor gen en is een belangrijk onderdeel van het van het cAMP

signaal transductiepad. cAMP is een second messenger molecuul, dat betrokken is bij een groot aantal cellulaire processen zoals transcriptie, metabolisme, voortgang van de celdeling en apoptose. Het exacte biochemische mechanisme dat bij CNC aanleiding geeft tot tumorgenese, is nog onbekend.^{2,3}

DIAGNOSTIEK

De diagnostische criteria voor CNC zijn uiteengezet in tabel 2. CNC moet overwogen worden indien aan twee van de in de tabel aangegeven diagnostische criteria voldaan wordt, of indien er sprake is van één diagnostisch criterium in combinatie met een eerstegraads familiaal met CNC en/of een inactiverend PRKARIA mutatie. Bij verdenking van CNC dient actief naar de diverse ziekteverschijnselen gezocht te worden. Hierbij is een uitgebreide anamnese (mn. voorgeschiedenis, familieanamnese), zorgvuldig lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek, beeldvormende diagnostiek en genetisch onderzoek van belang. Voor de specifieke testen verwijzen wij u naar tabel 3.

FOLLOW-UP

Er bestaan geen evidence-based richtlijnen voor de follow-up van patiënten met CNC of met een genetische predispositie voor CNC (PRKARIA germline mutatie carriers). Geadviseerd wordt deze groep jaarlijks te onderzoeken op symptomen van CNC.

CONCLUSIE

CNC is een multineoplasiesyndroom, dat veelal gepaard gaat met huidafwijkingen zoals mucocutane pigmentaties, myxomen en neurofibromen. Bij verdenking op CNC blijft klinische en biochemische screening de gou-

den standaard. Indien ook andere genen verantwoordelijk voor CNC bekend worden, zal DNA-diagnostiek waarschijnlijk de meest effectieve screeningsmethode worden, hoewel dit klinisch onderzoek nooit kan vervangen. DNA diagnostiek naar PRKAR1A mutaties en genetische counseling kunnen in Nederland bij de afdeling Cardiogenetica van het AMC verricht worden.

LITERATUUR

1. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VLW. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine* 1985;64:270-83.
2. Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. *Lancet Oncol* 2005;6:501-08.
3. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4041-6.
4. J Wang, M Virji. Carney's syndrome with recurrent thyroid follicular carcinoma of the thyroid chromosome 2p16. <http://www.path.upmc.edu>. 2006
5. Zahedi RG, Wald DS, Ohri S. Carney complex. *Ann Thorac Surg* 2006;82:320-2.
6. Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol* 2007;19:24-9.
7. Reyen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995;333:1610-17.
8. Chrousos GP, Stratakis CA. Carney complex and the familial lentiginosis syndromes: link to inherited neoplasias and developmental disorders, and genetic loci. *J Intern Med* 1998;243:573-9.
9. Bertherat J. Carney complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;6:1-21.
10. Wilkes D, Charitakis K, Basson CT. Inherited disposition to cardiac myxoma development. *Nat Rev Cancer* 2006;6:157-65.
11. Gordlin RJ, Cohen MM, Hennekam RC. *Syndromes of the head and neck*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2001:558-61.
12. Basson CT, Kim LK, Vaughan CJ. Carney Complex. <http://www.emedicine.com>. 2006
13. Sandrini F, Stratakis C. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Mol Gen Met* 2003; 78:83-92.
14. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JA, Stratakis CA. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the carney complex. *Hum Mol Genet* 2000;9:3037-46.

1 x bijsluiter

Pemphigus foliaceus met een fatale afloop

M. Raes, H.B. Thio

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 73-jarige man met pemphigus foliaceus (diagnose histopathologisch bevestigd en aanwezigheid van positieve antistoffen tegen epidermale intercellulaire ruimte) werd door een collega dermatoloog verwezen voor overname van de behandeling, aangezien hij onvoldoende reageerde op de ingestelde behandeling, bestaande uit prednison 50 mg per dag per os in combinatie met azathioprine 100 mg per dag per os.

Dermatologisch onderzoek

Bij opname werd ter hoogte van de seborroïsche gebieden, met name ter plaatse van de hoofdhuid, het gelaat, de romp en de proximale ledematen, uitgebreide confluërende erosies en crustae gezien zonder duidelijke bullae of vesikels (figuur 1 en 2). Het directe Nikolsky-teken was positief. De slijmvliezen waren niet aangetast. De pijnklachten werden geduid als afkomstig van de erosies.

Aanvullend onderzoek

Onder de diagnose pemphigus foliaceus werd prednison opgehoogd naar 150 mg per dag intraveneus (= 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag). In verband met beginnende leverfunctiestoornissen werd azathioprine gestaakt. De laesies werden ingedroogd met zinkolie.

De dag na opname werd patiënt septisch. Hij kreeg koorts (39,0 °C), werd tachycard en hypotensief. Er trad progressief leverfalen (ASAT 4269 U/l (normaal 0-36 U/l), ALAT 2900 U/l (normaal 0-40 U/l), LDH 7348 U/l (normaal 0-449 U/l), trombocytopenie 44×10^9 E/l (normaal $150-370 \times 10^9$ E/l), leukocytopenie $1,44 \times 10^9$ E/l (normaal $3,5-10,0 \times 10^9$ E/l), CRP 102 (normaal 0-9 mg/l) en BSE12 (normaal 0-19 mm/uur) op. In overleg met de infectiearts werd gestart met cefuroxim viermaaldaags 750 mg en eenmalig gentamycine 7 mg per kilogram lichaamsgewicht intraveneus. Hoewel de patiënt klinisch stabiel bleef en goed aanspreekbaar was, verslechterde de leverfunctie verder (ASAT 12540 U/l (normaal 0-36 U/l), ALAT 7710 U/l (normaal 0-40 U/l), LDH 22880 U/l (normaal 0-449 U/l) en ammoniak $88 \mu\text{mol/l}$ (normaal

Samenvatting

Een 73-jarige man met een histologisch bevestigde pemphigus foliaceus overleed tengevolge van fulminant leverfalen bij een herpes simplex virus (HSV)-1-infectie. Een HSV-infectie is een zeldzame, maar gevreesde complicatie bij acantholytische dermatosen. Alarmsymptomen die kunnen wijzen op een HSV-infectie zijn pijn, typische herpeslaesies, voornamelijk aan de rand van de overige huidafwijkingen of verergering van het huidbeeld ondanks adequate immunosuppressieve therapie.

Summary

A case of a 73-year-old man with histologically proven pemphigus foliaceus died from fulminant liver failure secondary to a herpes simplex virus (HSV)-1 infection. A HSV infection is an uncommon risk to patients with acantholytic dermatoses. There is a need to be alert to signs of such infection, pain, typical small grouped vesicles at the edge of the pemphigus erosions, and lack of improvement under adequate immunosuppressive therapy.

pemphigus foliaceus – HSV 1 – leverfunctiestoornissen

pemphigus foliaceus – HSV 1 – liver function disorders

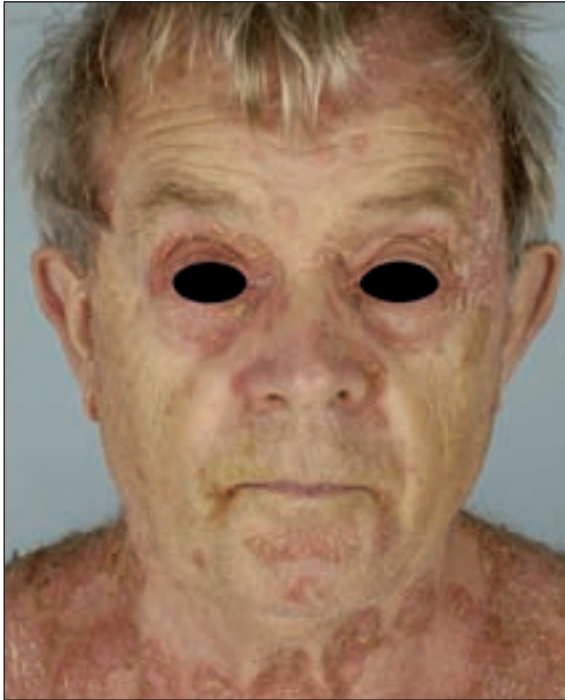
$0-30 \mu\text{mol/l}$)), met daarbij ook secundaire uitval van de bloedstolling. Patiënt plaste nog nauwelijks. Hij overleed twee dagen na opname op de intensive care tengevolge van fulminant leverfalen.

Pas na zijn overlijden kwam de precieze oorzaak van het acute leverfalen aan het licht. Op de dag van opname werd een huidbiopt afgenomen ter bevestiging van de diagnose elders gesteld en vóór afname materiaal voor diagnostiek in UMC Groningen, met als differentiaal-diagnosen pemphigus foliaceus en pemphigus vulgaris. In dit biopt werden vergrote en meerkernige keratinocyten gezien in de epidermis, met sterk matglas aspect van de kernen, passend bij een virale infectie (figuur 3 en 4). De immunoperoxidasekleuring voor herpes simplexvirus type 1 (HSV-1) was positief. Ook de PCR van een huidwat en bloed waren beide positief voor HSV-1. HSV-serologie werd niet verricht, zodat het gissen blijft of het om een primo-infectie met HSV-1 ging of een recidief. Het fulminante beloop maakt een de novo-infectie HSV echter meer waarschijnlijk. Bij obductie werd uitgebreide levernecrose gezien en HSV-1 in hepatocyten. Het serum dat afgenomen werd op de dag van opname en naar het laboratorium van de Afdeling Dermatologie,

Afdeling Dermatologie, ErasmusMC Rotterdam

Correspondentieadres:

M. Raes, Afdeling Dermatologie, ErasmusMC, Burgemeester 's Jacobplein 51, 3015 CA Rotterdam, E-mail: m.raes@erasmusmc.nl.



Figuur 1 en 2. Ter hoogte van de seborrhoïsche gebieden uitgebreide gebieden met erosies en crustae zonder duidelijke bullae of vesikels.

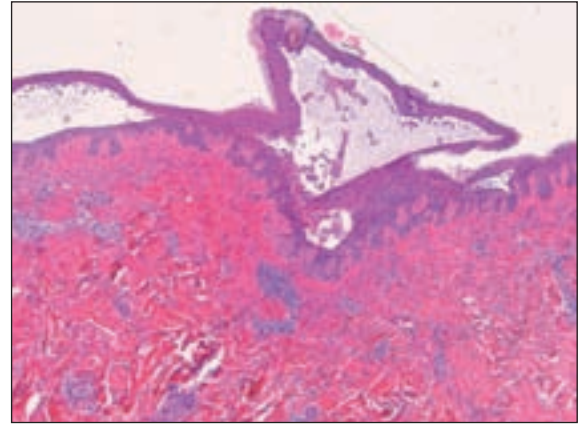
UMC Groningen, werd gestuurd toonde IgG-antistoffen tegen desmogleïne 1.

Diagnose

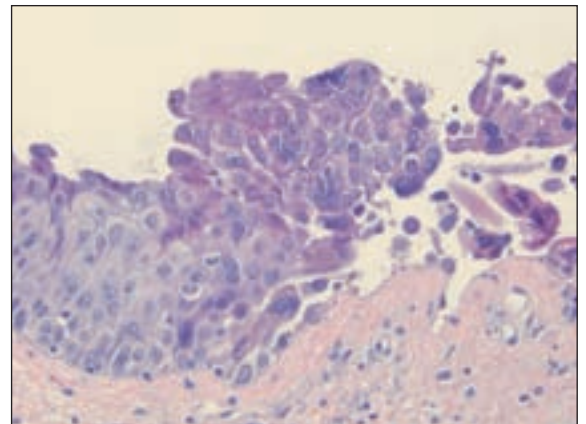
Concluderend kunnen we stellen dat patiënt overleden is aan acuut leverfalen tengevolge van een fulminante HSV-1-infectie, bij een met immunosuppressiva behandelde pemphigus foliaceus.

BESPREKING

Door het wegvallen van de epidermale barrière staan patiënten met vesiculobulleuze ziektes constant bloot aan het risico op een infectie, inclusief herpesinfectie. Dit wordt gepotentieerd door het gebruik van hoge dosis immunosuppressiva.¹ De associatie tussen pemphigus vulgaris en herpesinfecties werd voor het eerst gerap-



Figuur 3. Huidbiopsie afgenomen elders: acantholyse met suprabasale blaarvorming, beeld passend bij pemphigus foliaceus (vergroting 40x).



Figuur 4. Huidbiopsie afgenomen in ErasmusMC: multipole dubbelkernen en een sterk matglas-(viraal)aspect van de kernen van de keratinocyten (vergroting 400x).

porteerd door Marton² in 1963. Daarna vindt men in de literatuur slechts een beperkt aantal publicaties over de associatie tussen pemphigus en herpes simplex-infecties. Een artikel uit 1986³ vermeldt negen casussen met pemphigus vulgaris en vijf met pemphigus foliaceus, waarvan twee met een dodelijke afloop. Zouhair et al.⁴ beschreven in 1999 onafhankelijk zes gevallen van een concomitante herpesinfectie bij pemphigus (vijf patiënten met pemphigus foliaceus en één met pemphigus vulgaris). Geen enkele hiervan kende een dodelijke afloop.

Een herpes simplex-infectie gesuperponeerd op pre-existente bulleuze huidafwijkingen is klinisch moeilijk te herkennen. Men dient steeds alert te zijn op alarmsymptomen die hierop kunnen wijzen. Mogelijke tekenen zijn pijn, typische herpeslaesies, voornamelijk aan de rand van de overige huidafwijkingen of verergering van huidbeeld ondanks adequate immunosuppressieve therapie.^{1,5}

Vroegtijdige diagnostiek (Tzanck-test, virusweek) en behandeling met aciclovir zijn geïndiceerd, aangezien een gegeneraliseerde herpesinfectie met leveraantasting vaak fulminant verloopt en mogelijk zelfs een fatale afloop kan hebben, zoals ook in de hierboven beschreven casus en twee andere gevallen uit de literatuur.³

LITERATUUR

1. Schülpen EM, Wollenberg A, Hänel S, Stumpfenhausen G, Volkenandt M. Detection of herpes simplex virus in exacerbated pemphigus vulgaris by polymerase chain reaction. *Dermatology* 1996;192:312-6.
2. Marton K, Angyal J. Gemeinsames Auftreten von Pemphigus und Pustulosis varicelliformis acuta. *Dermatol Wochenschr* 1963;147:412-7.
3. Grunwald MH, Katz I, Friedman-Birnbaum R. Association of pemphigus vulgaris and herpes simplex infection. *Int J Dermatol* 1986;25:392-3.
4. Zouhair K, El Ouzzani T, Azzouzi S, Sqalli S, Lakhdar H. Surinfection herpétique du pemphigus: six cas. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:699-702.
5. Ogilvie MM, Kessler M, Leppard BJ, Goodwin P, White JE. Herpes simplex infections in pemphigus: an indication for urgent viral studies and specific antiviral therapy. *Br J Dermatol* 1983;109:611-3.

Neurofibroom als oorzaak van secundaire cutis verticis gyrata

Marieke S. Velema¹, Vincent Noordhoek Hegt²,
Marinus C.G. van Praag³

INLEIDING

De term cutis verticis gyrata (CVG) werd geïntroduceerd door Unna in 1907. Al eerder echter werd deze conditie waarvoor CVG een omschrijvende term is, beschreven door Robert in 1848. Nu wordt er onder verstaan een hoofdhuid met diepe groeven en kronkelingen, die doen denken aan de gyri van het cerebrum. De anatomie van de schedel en zijn aanhechtingen aan overliggend weefsel zijn dusdanig dat er kronkels en gyri worden gevormd wanneer cellen onder de epidermis infiltreren.¹ De richting van de kronkels en gyri is meestal van anterior naar posterieur, maar kan ook transversaal over de occipitale schedel zijn. Meestal is de huid die de pariëtale schedel bedekt aangedaan.²

De etiologie is zeer divers. Wij beschrijven hier een patiënt met een cutis verticis gyrata, secundair aan een neurofibroom.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 47-jarige man presenteerde zich op onze polikliniek met een sinds 1,5 jaar bestaande onderhuidse zwelling op het achterhoofd. De zwelling zou geleidelijk aan

Samenvatting

Cutis verticis gyrata (CVG) is een beschrijvende term voor het klinisch beeld waarbij op de hoofdhuid groeven en kronkelingen worden gezien, die doen denken aan het uiterlijk van de gyri van het cerebrum. Wij beschrijven een casus waarin deze aandoening zich ontwikkelt bij een 47-jarige man, secundair aan een neurofibroom. Er wordt onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire CVG, waarbij laatstgenoemde geassocieerd is met een onderliggende aandoening. Er zijn vele verschillende oorzaken van secundaire CVG waaronder tumoren, systemische aandoeningen en een paraneoplastisch syndroom.

Summary

Cutis verticis gyrata (CVG) is a descriptive term for a condition of the scalp in which deep furrows and convolutions are seen that resemble the gyri of the cerebrum. We describe a 47-year-old man who presented with a clinical CVG, secondary to a neurofibroma. CVG is divided in a primary and a secondary form in which the last mentioned form is associated with an underlying disorder. There are many causes of secondary CVG including tumors, systemic diseases, and paraneoplastic syndrome.

cutis verticis gyrata – neurofibroom – oorzaken

cutis verticis gyrata – neurofibroma – causes

gegroeid zijn en zou af en toe jeuken. Zowel de algemene als dermatologische voorgeschiedenis waren blanco. Er was geen sprake geweest van een hoofdtrauma.

Dermatologisch onderzoek

Links occipito-parietaal gelokaliseerde, solitaire, bruin gepigmenteerde gegyreerde cerebriforme plaque van 15

¹ Co-assistent, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam
² Patholoog, Sint Franciscus Gasthuis, Pathan, Rotterdam
³ Dermatoloog, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:
Dr. M.C.G. van Praag, Afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis,
Kleinweg 500, 3045 PM Rotterdam, E-mail: m.vanpraag@sfg.nl.

Tabel 1. **Classificatie van cutis verticis gyrata (gemodificeerde tabel naar Filosto et al.²³ en Braun-Falco²⁴).**

Primaire cutis verticis gyrata

Essentieel

Niet geassocieerd met andere aandoeningen

Niet-essentieel

Mentale retardatie
Aangeboren hemiparese door aangeboren cerebraal letsel
Epilepsie
Schedel deformaties
Oogafwijkingen

Secundaire cutis verticis gyrata

Geassocieerd met:

Locale ontsteking

Eczeem
Psoriasis
Folliculitis
Impetigo
Pemphigus
Erysipelas
Acne scleroticans capitis⁹

Naevi

Dermale naevus¹⁸
Naevus lipomatosus
Connective tissue naevus
Sebaceous naevus¹⁹

Syndromen

Pachydermoperiostose
Beare-Stevenson syndroom
Dysostosis craniofacialis
Syndroom van Turner
Ehler-Danlos syndroom
Tubereuze sclerose
Paraneoplastisch syndroom²⁰
Autosomaal dominant insuline syndroom²¹

Hamartoma

Neurofibroom
Fibroom

Endocrien

Acromegalie
Myxoedeem

Maligniteiten

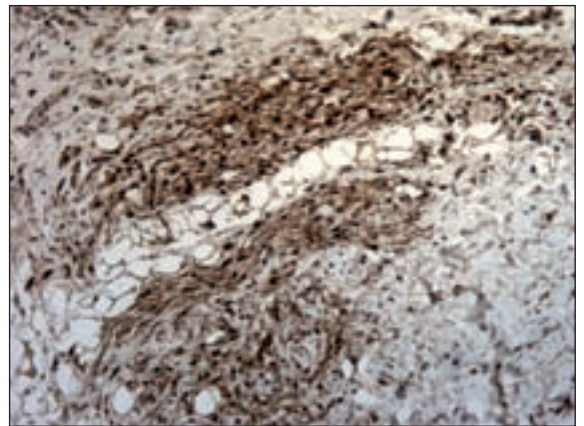
Leukemie
Salpinx carcinoom

Overige

Trauma
Amyloidosis
Syphilis
Intraventriculair ependymoom
Sacculair aneurysma a. carotis interna
Focale mucinose
M. Darier²²
Chronic hair traction²³



Figuur 1. Cutis verticis gyrata.



Figuur 2. Bundeltjes langgerekte cellen met spoelvormige kern gelegen in de dermis en subcutis. Het histologische beeld samen met een positieve reactie met S-100 proteïne past bij neurofibroom.

sering en pigmentresten toonde.

In de diepere delen werd een toename van het celrijkdom gezien met een verandering in cel- en weefselaspect, wat zou kunnen passen bij een neurofibroom. Aanvullende immunohistochemische kleuringen laten een duidelijke aankleuring zien bij met name S100. Ook de CD34qbend10 kleurt aan en zeer focaal wordt een lichte aankleuring met neurofilament gezien; de positiviteit van deze immunohistochemische kleuringen past goed bij een neurofibroom (figuur 2).

Diagnose

Cutis verticis gyrata secundair aan een neurofibroom.

Beleid en beloop

Gezien de grootte van de laesie was excisie geen reële optie.

bij 25 centimeter op het behaarde hoofd. De haarimplantatiedichtheid was afgenomen (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

Een stansbiopt van 6 mm van de plaque toonde een losmazige hoornlaag, een regelmatige epidermis en een dermale bindweefsellaag, die kleine gebieden met fibro-

BESPREKING

Cutis verticis gyrata wordt ingedeeld in een primaire (52%) en een secundaire vorm (48%).³ Bij primaire CVG worden histologisch geen specifieke afwijkingen gevonden. Wel is deze vorm sterk geassocieerd met

mentale retardatie, schizofrenie, epilepsie, aangeboren hemiparese door cerebraal letsel, schedeldefecties en oogafwijkingen. Als er geen associatie met een van deze aandoeningen is wordt gesproken over essentiële primaire CVG.

CVG heeft een prevalentie van 1 op de 100.000 bij mannen en 0,026 op de 100.000 bij vrouwen. Onder zwaar mentaal geretardeerden varieert de prevalentie van 0,2%-11,4%.⁴⁻⁸ Primaire CVG ontstaat meestal tussen de puberteit en het dertigste levensjaar.^{6,9} De afwijkingen zijn vaak symmetrisch en vertonen geen alopecia.^{1,10}

Bij de secundaire vorm wordt de hypertrofie van de huid veelal veroorzaakt door een onderliggende aandoening. De differentiaaldiagnose van secundaire CVG is zeer uitgebreid (zie tabel 1).

In totaal zijn benigne tumoren, waarvan de meest voorkomende de dermale melanocytair naevus en het

neurofibroom, in 17-25% van de gevallen de oorzaak van CVG.^{3,11} Er zijn enkele casus van CVG bekend waarbij een neurofibroom in combinatie wordt gezien met een dermale melanocytair naevus.¹⁰⁻¹³

In het algemeen kan CVG klachten als een branderig gevoel, jeuk en een vieze geur geven, omdat huidrestanten en dergelijke zich in de groeven kunnen ophopen.^{1,14}

De therapie van CVG hangt af van de oorzaak, lokalisatie, grootte en de leeftijd en wens van de patiënt. Bij een benigne oorzaak en geen (cosmetische) wens van de patiënt om de afwijking te laten verwijderen behoeft CVG geen interventie. Echter, bij een dermale naevus is excisie gewenst in verband met de mogelijkheid tot het ontwikkelen van een melanoom in de laesie.^{9,15,16} Bij grotere laesies is excisie door een plastisch chirurg, vooraf gegaan door weefselexpansie, de enige mogelijkheid.^{11,17}

LITERATUUR

1. Diven DG, Tanus T, Raimer SS. Cutis verticis gyrata. *Int J Dermatol* 1991; 30:710-712.
2. Berbis P, Dor AM, Niel-Bourrelly RM et al. Cerebriform intradermal nevus. *Ann Dermatol Venerol* 1987; 114:369-373.
3. Polan S, Butterworth T. Cutis verticis gyrata; a review with report of seven new cases. *Am J Ment Defic* 1953; 57:613-631.
4. Akesson HO. Cutis verticis gyrata and mental deficiency in Sweden. I. Epidemiologic and clinical aspects. *Acta Med Scand* 1964; 175:115-127.
5. Schepis C, Siragusa M. Primary cutis verticis gyrata or pachydermia verticis gyrata: a peculiar scalp disorder of mentally retarded adult males. *Dermatology* 1995; 191:292-294.
6. MacGillivray RC. Cutis verticis gyrata and mental retardation. *Scott Med J* 1967; 12:450-454.
7. Palo J, Iivanainen M, Blomqvist K, Pesonen S. Aetiological aspects of the cutis verticis gyrata and mental retardation syndrome. *J Ment Defic Res* 1970; 14:33-43.
8. Schepis C, Palazzo R, Cannavo SP, Ragusa RM, Barletta C, Spina E. Prevalence of primary cutis verticis gyrata in a psychiatric population: association with chromosomal fragile sites. *Acta Derm Venerol* 1990; 70:483-486.
9. Jeanfils S, Tennstedt D, Lachapelle JM. Cerebriform intradermal nevus. A clinical pattern resembling cutis verticis gyrata. *Dermatology* 1993; 186:294-297.
10. Commens CA, Greaves MW. Cutis verticis gyrata due to an intradermal naevus with an underlying neurofibroma. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3:319-322.
11. Cohen EL. Solitary neurofibroma of scalp. *Br J Dermatol* 1945; 57:172-174.
12. Hammond G, Ransom HK. Cerebriform nevus resembling cutis verticis gyrata. *Arch Surg* 1937; 35:309-327.
13. Winkelmann RK, Neldner KH, Muller SA. Neurofibromatous dermal nevus. *Arch Dermatol* 1963; 87:334-337.
14. Garden JM, Robinson JK. Essential primary cutis verticis gyrata. Treatment with the scalp reduction procedure. *Arch Dermatol* 1984; 120:1480-1483.
15. Orkin M, Frichot BC, III, Zelickson AS. Cerebriform intradermal nevus. A cause of cutis verticis gyrata. *Arch Dermatol* 1974; 110:575-582.
16. van Geest AJ, Berretty PJ, Klinkhamer PJ, Neumann HA. Cerebriform intradermal naevus (a rare form of secondary cutis verticis gyrata). *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002; 16:529-531.
17. Ulrich J, Franke I, Gollnick H. Cutis verticis gyrata secondary to acne scleroticans capitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004; 18:499-502.
18. Ramesh A, Murugusundaram S, Vittel K, Kumar S, Janaki VR, Boopalraj JM. Cerebriform sebaceous nevus. *Int J Dermatol* 1998; 37:220.
19. Ross JB, Tompkins MG. Cutis verticis gyrata as a marker of internal malignancy. *Arch Dermatol* 1989; 125:434-435.
20. Woollons A, Darley CR, Lee PJ, Brenton DP, Sonksen PH, Black MM. Cutis verticis gyrata of the scalp in a patient with autosomal dominant insulin resistance syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:125-128.
21. Parlak M, Erdem T, Karakuzu A, Gulec AI, Akdeniz N. Darier's disease seen with cutis verticis gyrata. *Acta Derm Venerol* 2001; 81:75.
22. Kanwar AJ, Ghosh S, Thami GP, Kaur S. Alopecia and cutis verticis gyrata due to traction presenting as headache. *Int J Dermatol* 1992; 31:671-672.
23. Filosto M, Tonin P, Vattemi G, Bongiovanni LG, Rizzuto N, Tomelleri G. Cutis verticis gyrata, mental retardation and Lennox-Gastaut syndrome: a case report. *Neurol Sci* 2001; 22:253-256.
24. Braun-Falco O. *Dermatology*, 3e ed. Berlin: Springer, 2000.

Een cutane infectie met *Mycobacterium marinum*, succesvol behandeld met claritromycine

Hannah C. de Vijlder¹, Vincent Noordhoek Hegt², Peter de Man³, Marinus C.G van Praag⁴

INLEIDING

M. marinum is een vrij in het water levend organisme, dat infecties veroorzaakt bij zoet- en zoutwatervissen en sporadisch bij de mens. In 1951 werd voor het eerst een infectie bij de mens gerapporteerd.¹ *M. marinum* komt wereldwijd vooral in stilstaand water, aquaria en zwembaden voor. Infectie van de huid kan plaatsvinden door blootstelling aan gecontamineerd water via een huiddefect. De infectie leidt aanvankelijk tot het ontstaan van een nodulus of pustel op de inoculatieplek, die zich later ontwikkelt tot crusteus ulcus, suppuratief abces of verruceuze nodulus.^{1,2} Synoniemen voor een huidinfectie met *M. marinum* zijn aquariumgranuloom en zwembadgranuloom. Daarna kunnen er laesies in het verloop van drainerende lymfevaten verschijnen. Dit patroon van presentatie wordt sporotrichoïd of lymfocutaan genoemd.² De infectie blijft meestal beperkt tot de huid, maar kan ook verspreiden naar diepere structuren, resulterende in tenosynovitis, artritis en osteomyelitis.^{3,4} Gedissemineerde infecties zijn uitzonderlijk en komen vooral bij immunocompromitteerden voor.⁵ Wij beschrijven hier een patiënt met een *M. marinum*-infectie, die behandeld werd met claritromycine met goed effect.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 48-jarige man presenteerde zich met sinds enkele weken bestaande bulten aan de strekzijde van de linkeronderarm en een wond aan de linkerhandpalm. De wond was ontstaan na een klein trauma met een schroevendraaier. Kort na het trauma had de patiënt contact gehad met aquariumwater. Enkele weken later was het

Samenvatting

Mycobacterium marinum, een atypische mycobacterium, veroorzaakt infecties bij vissen en sporadisch bij de mens. *M. marinum* komt wereldwijd voor vooral in stilstaand water. Infectie kan plaatsvinden door blootstelling aan gecontamineerd water en inoculatie van het organisme via een preëxistent huiddefect. De infectie leidt tot het ontstaan van een nodulus of pustel op de inoculatieplek, die zich later ontwikkelt tot ulcus, suppuratief abces of verruceuze nodulus. In sommige gevallen kan er ook lymfogene verspreiding plaatsvinden. Wij presenteren een patiënt met blanco medische voorgeschiedenis met een *M. marinum*-infectie met lymfklierbetrokkenheid in een sporotrichoïdpatroon, die succesvol behandeld werd met claritromycine.

Summary

Mycobacterium marinum, an atypical mycobacterium, produces infection in fish and sporadically in humans. *M. marinum* is found particularly in stationary water. Infection follows exposure to contaminated water and direct inoculation of the organisms via pre-existent skin lesions. The resulting primary lesion is a nodule or pustule at the site of inoculation, which may develop into an ulcer, suppurative abscess or verrucous nodule. In some cases this is accompanied by lymphogenetic spread. We present an otherwise healthy patient with a *M. marinum* infection with lymph node involvement in a sporotrichoid pattern, treated successfully with clarithromycin.

M. marinum - sporotrichoïd patroon - claritromycine

M. marinum - sporotrichoid pattern - clarithromycin

defect op de handpalm van aspect veranderd en waren de bulten op de arm verschenen. Er was geen sprake van jeuk of pijn. Patiënt is werkzaam bij een importbedrijf voor tropisch fruit en heeft daarbij dagelijks manueel contact met het fruit. De overige tractusanamnese is niet bijdragend en patiënt gebruikt geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Aan de linkerhandpalm, ter hoogte van de duimuis was een ulceratie aanwezig met een diameter van 5 mm, omgeven door een hyperkeratotische wal (figuur 1). Aan de ventrale zijde van de linkeronderarm waren drie

¹ Afdeling Dermatologie, ErasmusMC, Rotterdam

² Afdeling Dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

³ Afdeling Pathologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam

⁴ Afdeling Microbiologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam



Figuur 1. Ulceratie met een diameter van 5 mm, omgeven door een hyperkeratotische wal aan de linkerhandpalm.

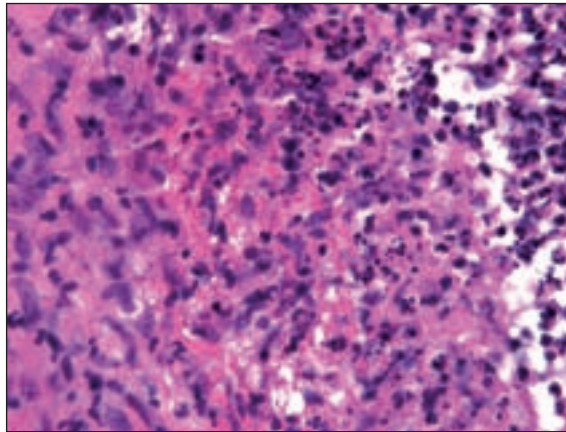


Figuur 2. Drie noduli in een sporotrichoïd patroon aan de linkeronderarm.

noduli palpabel, in een sporotrichoïd patroon (figuur 2). Links axillair waren enkele lymfomen palpabel met een grootte van 2-3 cm.

Histopathologisch onderzoek

Huidstansbipten werden genomen van de ulcusrand en van een nodulus aan de linkeronderarm (figuur 3). Het biopt van de ulcusrand toonde epidermaal acanthose en hyperkeratose. Het biopt van de nodulus toonde epidermaal geen veranderingen. In beide bipten werd een uitgebreide ontstekingsreactie gevonden met vorming van granulomen, waarbij in het centrum purulente veranderingen te zien waren. In beide bipten waren met PAS- en Grocott-kleuringen geen schimmels aantoonbaar en werden met Gram, Ziehl-Neelsen en Wade-Fite-kleuringen geen bacteriën of zuurvaste staaftjes gezien.



Figuur 3. Histopathologie van biopt afkomstig van de ulcusrand: dermale ontstekingsreactie met epitheloïdcelgranulomen met in het centrum purulente veranderingen (vergroting 1000x).

Microbiologisch onderzoek

Er werden huidstansbipten van de ulcusrand en nodulus aan de linkeronderarm ingestuurd voor kweken op mycobacteriën en schimmels. De kweek van de nodulus was positief voor *M. marinum* en negatief voor schimmels. De kweek van de ulcusrand was negatief voor mycobacteriën en positief voor *Penicillium*- en *Rhodotorula*-species.

Laboratoriumonderzoek

Het bloedbeeld en de infectieparameters werden bepaald en vielen binnen de normale grenzen: BSE 8 mm/uur, Hb 9,6 mmol/l, Ht 0,46 l/l, MCV 92 fl, RDW 13,2%, trombocyten $235 \times 10^9/l$ en leukocyten $6,9 \times 10^9/l$ met een normale leukocytendifferentiatie.

Diagnose

Infectie met *M. marinum*, waarbij contaminatie met schimmels.

BELEID, BELOOP EN BESPREKING

Op basis van het recente contact met aquariumwater en tropisch fruit en de klinische presentatie met een ulcus

en noduli in een sporotrichoïd patroon werd er differentiaaldiagnostisch gedacht aan een atypische mycobacteriële infectie, in het bijzonder een infectie met *M. marinum*, en een tropische mycose, in het bijzonder sporotrichosis. Andere infecties die zich kunnen presenteren in een sporotrichoïd patroon zijn lymfatische leishmaniasis, tuberculoïde lepra en lues.⁶ Sporotrichosis wordt veroorzaakt door infectie met *Sporothrix schenckii* en komt sporadisch voor, vooral in warme en tropische gebieden en zeer zelden in Europa.⁷ De infectieroute is meestal traumatische inoculatie van het organisme in de huid via doornen of andere plantbestanddelen.⁸ Vanwege de lage incidentie van sporotrichosis in Europa en het recente contact met aquariumwater kort na het doormaken van minimaal trauma was onze waarschijnlijkheidsdiagnose een infectie met *M. marinum* en werd gestart met tweemaal daags 500 mg claritromycine (vertraagde afgifte) gedurende vier weken. Deze behandeling werd na het bekend worden van de positieve kweekuitslagen op *Penicillium*- en *Rhodotorula*-species in overleg met de microbioloog omgezet in tweemaal daags 200 mg voriconazol. De patiënt ontwikkelde een toxicodermie twee weken na het starten van voriconazol en er werd besloten de behandeling te staken. De uitslagen van het histopathologisch onderzoek en de kweken op atypische myco-

bacteriën waren ondertussen bekend en ondersteunden de diagnose infectie met *M. marinum*. *Penicillium*- en *Rhodotorula*-species worden beschouwd als contaminanten en veroorzaken bij uitzondering infecties bij een normale immuniteit. De therapie werd omgezet naar wederom claritromycine in een dosering van dagelijks 500 mg gedurende vier weken, met goed effect.

Patiënten, bij wie de diagnose *M. marinum*-infectie gesteld wordt, worden in het algemeen empirisch behandeld. Er zijn verscheidene behandelingsmogelijkheden beschreven, waaronder chirurgie, cryotherapie, elektrodesiccatie, verschillende antibiotische therapieën of combinaties van bovengenoemde.⁹ Antibiotica die worden voorgeschreven zijn claritromycine, doxycycline, minocycline, ethambutol, rifampicine, trimethopim/sulfamethoxazole en chinolonen. De behandelingsduur met antibiotica varieert van enkele weken tot meerdere maanden. Door de lage incidentie van de infectie is vergelijking in effectiviteit tussen de verscheidene antibiotica beperkt mogelijk. Verscheidene publicaties vanaf 1980, die meer dan tien patiënten includeren, laten zien dat combina-

tietherapie met twee antibiotica een hoge effectiviteit heeft.⁹ Aubry et al.¹⁰ toonde aan dat monotherapie met claritromycine of tetracyclines (doxycycline en minocycline) of combinatietherapie met claritromycine, tetracyclines en/of rifampicine genezingspercentages van 87% gaven. Monotherapie faalde bij de diepe infecties vaker in vergelijking tot combinatietherapie. De duur van de behandeling varieerde van één maand tot 25 maanden. In een artikel van Lewis et al.¹¹ worden verscheidene combinatietherapieën vergeleken. Hierin wordt geconcludeerd dat het optimale antibioticum claritromycine is, in combinatie met of rifampicine of ethambutol en dat een behandelingsduur van minimaal één tot twee maanden noodzakelijk is. Het effect van additionele chirurgische débridement, toegepast bij vooral infectie van de diepere structuren, is niet eenduidig.^{10,12} Bij beschreven patiënt met een infectie met *M. marinum* zonder betrokkenheid van diepe structuren was behandeling met claritromycine gedurende acht weken met een interval van twee weken voldoende. Tien weken na het eerste polibezoek waren de huidafwijkingen geheel in regressie gegaan.

LITERATUUR

- Gawkrodger DJ. *Mycobacteria infection*. In: Champion RH, Burrrton JI, Burns DA, Breathnach SM (Eds.). *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology* 6th Ed. Oxford: Blackwell Science, 1998:1181-214.
- Escalonilla P, Esteban J, Soriano ML, et al. Cutaneous manifestations of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:214-21.
- Shih J, Hsueh PR, Chang YL, Chen MT, Yang PC, Luh KT. Osteomyelitis and tenosynovitis due to *Mycobacterium marinum* in a fish dealer. *J Formos Med Assoc* 1997;96:913-6.
- Barton A, Bernstein RM, Struthers JK, O'Neill TW. *Mycobacterium marinum* causing septic arthritis and osteomyelitis. *Br J Rheumatol* 1997;36:1207-9.
- Holmes GF, Harrington SM, Romagnoli MJ, Merz WG. Recurrent disseminated *Mycobacterium marinum* infection caused by the same genotypically defined strain in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol* 1999;37:3059-61.
- De Araujo T, Marques AC, Kerdel F. Sporotrichosis. *Int J Dermatol* 2001;40:737-42.
- Lupi O, Tyring SKT, McGinnis MR. Tropical dermatology: Fungal tropical diseases. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:931-51.
- Maslin J, Morand JJ, Civatte M. Sporotrichosis. *Med Trop (Mars)* 2002;62:9-11.
- Edelstein H. *Mycobacterium marinum* skin infections. *Arch Intern Med* 1994;154:1359-64.
- Aubry A, Chosidow O, Caumes E, Robert J, Cambau E. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection. *Arch Intern Med* 2002;162:1746-52.
- Lewis FMT, Marsh BJ, Fordham von Reyn C. Fish tank exposure and cutaneous infections due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment and prevention. *Clin Inf Dis* 2003;37:390-7.
- Chow SP, Ip FK, Lau JH, et al. *Mycobacterium marinum* infections of the hand and wrist: results of conservative treatment in twenty-four cases. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:1161-8.

QUIZ OPLOSSING

Dit is typisch voor insectenbeten (prurigo parasitaria). Niet zelden komen deze voor als een drietal gegroepeerde papels. Dit staat bekend als "breakfast, lunch and dinner".

VERBEELDING VAN DE HUID

Stille verhalen van de doden

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Roem is in de forensische pathologie zelden te behalen. Al is op elke regel een uitzondering. Voor de oudere generatie is dr. J. Zeldenrust een begrip. Tot op hoge leeftijd belichaamde hij de forensische pathologie in Nederland. Zijn werklust en dadendrang deden zijn naam eer aan. Hij overleed in 1990 en nadien zijn er geen andere pathologen opgestaan die de Nederlandse misdaadwereld zozeer beheersten als hij. Roem is daarentegen wel weggelegd voor fictieve helden. Onder aanvoering van de eigenzinnige Gil Grissom onderzoekt het team van Crime Scene Investigation (CSI) allerlei bizarre moordzaken. In zijn team is een bijzondere rol weggelegd voor Catherine Willows, alleenstaande moeder en forensisch expert, die haar professionele werk en de thuissituatie soms lastig kan combineren. De tv-reeks CSI is ongelooflijk populair: dvd na dvd, boek na boek verschijnen. De belangstelling voor forensische geneeskunde is, dankzij de serie, enorm gegroeid, mede gevoed door boeken als *De forensische wetenschap van CSI*. Succes heeft meerdere vaders, zo wil het spreekwoord, maar dit succes heeft overduidelijk één moeder: Patricia Cornwell en haar zestien romans over de gedreven forensisch-patholoog Kay Scarpetta.

KITTIG EN PITTIG

Kay is geboren in Miami, uit Italiaanse ouders en opgegroeid in armoede. Zij studeert medicijnen aan de Johns Hopkins Universiteit en rechten in Georgetown. De gruwelijke dood van haar vader doet haar kiezen voor pathologie: 'Ik zou de dood duizenden keren uit elkaar halen en vervolgens ook weer in elkaar zetten. Ik zou de codes van de dood onder de knie krijgen en de dood voor de rechtbank brengen. Ik zou leren hoe de dood in elkaar zit'. In het eerste boek *Fataal weekend* is zij hoofdpatholoog-anatoom van Virginia en tevens adviserend forensisch patholoog voor de Ondersteunende Onderzoeksafdeling van de FBI. Dertiger, gescheiden en kinderloos. Haar echtscheiding verwerkt zij door de troostaanschaf van een antracietkleurige Mercedes 500 E

en door zich fanatiek op haar werk te storten. Kay heeft asblond haar, gaat netjes maar niet opvallend gekleed, draagt een gouden Intaglio-zegelring en heeft een diepe, kalme stem. Kay heeft 'het lichaam en de fijngevoeligheid van een vrouw met de kracht van een man'.

DE DOOD HEEFT ZIJN MAAT

Snijden is haar hobby én haar werk. Thuis bereidt ze namelijk graag verfijnde maaltijden. Maar snijden in de keuken is iets anders dan snijden op het werk: 'Zelfs als lichamen in een goede staat zijn, ruiken ze vies als ze geopend worden. Het visuele aspect van het gebeuren is ook niet echt sprookjesachtig te noemen'. Anders dan thuis is haar werkomgeving steriel, met grijs staal als dominante kleur. Dag na dag staart Kay in de ogen van de dood, zoals die van een elfjarig meisje in *Modus Operandi*: 'De lieve-kleine-meisjeskieren verborgen het vreselijke geheim van haar dood, want mensen die een rustige dood stierven, hebben niet het soort wonden dat zij had.' Maar hoewel haar obducties prima zijn, ligt haar ware kracht op locatie. Daar speurt ze eindeloos naar weefselresten, haren, vezels, sporen, tape en wat al niet meer, om dat materiaal in haar laboratorium te onderzoeken. Sporen die richtingwijzers zijn voor de oplossing van het mysterie. Zij doet dat met het respect dat pathologen eigen is, in de ogen van Kay, want 'niemand respecteert de doden meer dan degenen die met hen werken en die hun stille verhalen aanhoren. Ons doel is de levenden te helpen'.



Patricia Cornwell, schepper van de forensisch patholoog Kay Scarpetta.

HUID OP HUID

Vingerafdrukken. Daar speuren alle forensisch deskundigen naar, op televisie én in de romans van Patricia Cornwell. Vingerafdrukken op glazen, wanden, deurklinken, revolvers... de lijst is schier eindeloos. Kay is een vakvrouw die in *Modus Operandi* stuit op een probleem. Een dode, Ferguson, wordt gevonden, gekleed in enkel een slip. Is de man vermoord of is de dood het gevolg van een uit de hand gelopen seksspel, een geval van auto-erotische verstikking? Kay's probleem: hoe vind je mogelijke vingerafdrukken op de menselijke huid?

'Het was allang een theoretische mogelijkheid dat er latente vingerafdrukken op de menselijke huid konden achterblijven. Maar de kans dat die ook inderdaad werden gevonden was zo klein, dat de meesten van ons het zelfs niet eens probeerden.

Huid heeft een moeilijk oppervlak, want het is een uitrekbaar en poreus materiaal, en de vochtigheid, de haartjes en oliën maken het extra lastig. In die zeldzame gevallen dat een belager een vingerafdruk op zijn slachtoffer overbrengt, is het patroon veel te fragiel om een lange periode of een intensieve blootstelling aan de elementen te overleven.'

Zij raadpleegt een collega, dr. Thomas Katz, een voortreffelijk forensisch wetenschapper, die zich tijdens het grootste deel van zijn loopbaan als een bezetene met dit bijna ongrijpbare bewijsmateriaal heeft beziggehouden. Katz is een kleine man met doordringende, blauwe ogen, een grote bos wit haar en een gezicht dat ondanks alle gruwelen die hij had gezien, verbazingwekkend zachtvaardig was. Als hij aankomt, draagt hij een kleine tafelvencilator, een gereedschapskist en iets wat eruitziet als een stuk stofzuigerslang met een aantal rare aanhangsels. Dit instrument is zijn 'cyano-acrylaat blaasinstrument', zoals hij het zelf noemt. Hij legt uit: 'Vroeger zette ik een plastic tent over het lichaam, waarin de bedamping dan plaatsvond. Maar als er te veel damp is, krijg je een waas op de huid. En dan kun je het verder wel vergeten, want je kunt het er niet afvegen.' Het cyano-acrylaat is een door Katz zelf ontwikkelde chemische stof die de afdruk van een mensenvinger op de huid zichtbaar moet maken. Na alle technische voorbereidingen gaat Katz aan het werk. 'Hij schoof de plastic dop van zijn Magna-borstel en de haren ontvouwdend zich als een zeeanemoon. Hij draaide het dekseltje van een potje oranje magnetisch poeder en veegde dat over een heel goede latente afdruk op het glimmende, zwarte, nylon slipje van de rechercheur. Er waren ook gedeeltelijke vingerafdrukken bij Fergusons hals zichtbaar geworden, en daar gebruikte Katz contrasterend zwart poeder voor.' Als het hele lichaam zo in kaart is gebracht, wordt duidelijk dat het vermoeden van Kay juist is: Ferguson is vermoord.

Forensische technieken maken een enorme ontwikkeling door. En zeker DNA-bepaling is, in de ogen van het algemeen publiek, bijkans onfeilbaar. Hoe mooi is

het daarom in dit hoofdstuk 4 van *Modus Operandi* te merken dat het lichaam zich niet zo maar laat 'kennen'. En dat de huid veel weerbarstiger is dan menigeen vermoedt. Dat maakt *Modus Operandi* meteen ook het ideale vakantieboek voor dermatologen.

GEEN SCHROOM

Patricia Cornwell (1956), de geestelijke moeder van Kay Scarpetta, start haar carrière als reporter bij de lokale krant, de *Charlotte Observer*. Al snel wordt zij misdaadverslaggever en in 1984 neemt zij een baan aan bij de pathologisch-anatomische dienst van Virginia, eerst als technisch schrijver, later als systeemanalist. Inzicht in het politiewerk krijgt ze door te werken bij de vrijwillige stadspolitie. Cornwells achtergronden komen op punten overeen met het leven van Scarpetta, al zijn er verschillen. Zo dragen de twee vrouwen niet dezelfde wapens, en verschijnt Cornwell – omringd door lijfwachten – regelmatig in krant en roddelpers. 'Een lastige tante die niet helemaal spoort', zeggen haar critici. 'I'm wired differently', luidt het weerwoord van Cornwell. Een repliek die Kay waardig zou zijn.

Kay Scarpetta is een heerlijke heldin. Waarom? Sommige speurders, zoals Maigret, blijven nagenoeg leeftijdsloos. Kay echter wordt ouder, samen met haar lezers. In de eerste boeken is Kay nog trots op haar maatje 36 bijvoorbeeld, maar in vervolgdelen zwijgt Cornwell – uit vrouwelijke piëteit? – over haar kledingmaat. Verder is Kay een vrouw van nu. Beslist rationeel, maar emotioneel kan ze lekker uit de bocht vliegen. Soms zelfverzekerd, dan weer kwetsbaar of angstig. Alsmaar verwickeld in moeilijke relaties met mannen. Aan het begin van de reeks rookt ze, later stopt ze. Zij kan van het leven – koken, eten, seks – genieten, maar evenzeer tobberig zijn. Haar statements hebben een vleugje ironie: 'Mijn maagzweer was die zomer verdwenen, maar in tegenstelling tot exgeliefden, kwam hij steeds weer terug.' Zij durft ook radicaal te breken met dingen door plotseling een andere baan te nemen.

Vrouwelijke thrillerhelden leggen overigens in hoog tempo hun schroom af. Verdwenen is het mrs. Marple-syndroom (de lieve doch kordate heldin van Agatha Christie). Het zijn vrouwen van deze tijd, met een goede kant, maar vaak ook een schaduwleven leidend. Zoals Cate Fante, een jonge rechter in de thriller *Dirty Blonde (Dubbelleven)* van Lisa Scottoline, die de stress van haar werk te lijf gaat door in obscure bars onbekende mannen op te pikken voor een avondje ruige seks.

Zover zou Kay niet gaan.

En zeker niet mrs. Marple.

Zelfs niet toen zij nog jong waren.

LITERATUUR

- Cornwell P. Fataal weekend. Amsterdam: Luitingh-Sijthoff, 1991.

- Cornwell P. Modus Operandi. Amsterdam: Luitingh-Sijthoff, 1994.

VERENIGINGSNIEUWS

Samenvatting proefschrift Cindy de Jongh

Op 4 april 2008 is Cindy de Jongh gepromoveerd aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam op haar proefschrift getiteld 'Individual susceptibility to chronic irritant contact dermatitis'. Promotores zijn prof.dr. F.J.H. van Dijk (Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid, AMC) en prof.dr. D.B. Bruynzeel (Afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam) en co-promotores zijn dr. S. Kežić en dr. M.M. Verberk (beiden werkzaam bij het Coronel Instituut).

Beroepsgerelateerde chronische irritatieve contact dermatitis (CICD) is een veel voorkomende huidaandoening, die veroorzaakt wordt door herhaaldelijk contact van de huid met irriterende stoffen. In het proefschrift wordt een aantal studies beschreven met het doel om meer inzicht te krijgen in factoren die individuele gevoeligheid voor CICD bepalen. Deze onderzoeken richtten zich op een drietal gebieden: de doorlaatbaarheid van de huid, veranderingen van cytokinen in de huid als gevolg van irritatie en de rol van genetische polymorfismen.

Ten eerste werd de relatie onderzocht tussen enerzijds de doorlaatbaarheid van het stratum corneum (SC) voor de irriterende stof natriumlaurylsulfaat (SLS) en anderzijds de huidirritatiereactie op deze stof. Bij vrijwilligers werd de doorlaatbaarheid voor SLS bepaald met behulp van tape stripping. Bij deze techniek wordt na blootstelling aan SLS (4 uur, 1%) het SC laag voor laag met behulp van strookjes plakband geheel verwijderd en vervolgens wordt op elke tape de hoeveelheid SLS en eiwit gemeten. Deze studie liet zien dat de huid vatbaarder is voor effec-

ten van irriterende stoffen naarmate de doorlaatbaarheid groter is. In een tweede studie werd gevonden dat de doorlaatbaarheid van symptoomvrije huid van patiënten met atopische dermatitis voor SLS tweemaal hoger was dan de doorlaatbaarheid van de huid van gezonde vrijwilligers. Beide studies benadrukken de noodzaak voor het in stand houden van een adequate huidbarrière bij werknemers die blootgesteld worden aan huidirritantia, in het bijzonder bij personen met atopische dermatitis in de voorgeschiedenis.

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft studies naar cytokinen in de huid na irritatie met SLS bij gezonde vrijwilligers. In de eerste studie werd gebruik gemaakt van de SC tape stripping-techniek om cytokinen in het SC te bepalen. Een herhaalde 3-weekse blootstelling aan SLS (0,1%, 6 uur per dag, 4 dagen per week) veroorzaakte een daling in de IL-1 α -concentratie in het SC en een stijging in IL-1RA en CXCL8. In een tweede studie werd gekeken naar de aanwezigheid van cytokinen en ontstekingsmarkers in de epidermis door middel van een andere innovatieve samplingtechniek. Met deze techniek worden eerst met een laserapparaat vier microporiën in het SC gemaakt en vervolgens wordt transdermale vloeistof aangezogen met behulp van een draagbaar pompsysteem. Eenmalige (4 uur, 10% SLS) en herhaalde blootstelling aan SLS (3 weken, 4 dagen/week, 0,1% SLS) induceerde een toename in de hoeveelheid eosinophil cationic protein en myeloperoxidase. Deze eiwitten, afkomstig van eosinofiele en neutrofiële leukocyten, worden beschouwd als ontstekingsmarkers. In de transdermale vloeistof werden daarnaast 17 verschillende cytokinen gedetecteerd. Van een aantal mediators kon een duidelijke verhoging t.g.v. de irritatie aangetoond worden: CCL11, CXCL10 en VEGF na zowel eenmalige als herhaalde blootstelling, IL-1 α en b-FGF na eenmalige blootstelling en IL-1RA na herhaalde blootstelling. Na herhaalde blootstelling waren CCL5 en de ratio IL-1RA/IL-1 α beide verhoogd vergeleken met een eenmalige blootstelling. Dit onderzoek liet zien dat eenmalige en herhaalde huidirritatie een differentiële expressie van verscheidene cytokinen en inflammatoire markers induceren.

Het derde deel van het proefschrift beschrijft een patiënt-controleonderzoek waarin gekeken is of polymorfismen in cytokinengen en in het *filaggrine* (FLG)-gen het risico op het krijgen van beroepsgerelateerde CICD verhogen. In de Dermatologiekliniek van de Universiteit van Osnabrück werden bij ruim 200



patiënten met CICD negen SNP's bepaald in genen die coderen voor IL-1 α , IL-1 β , IL-8, IL-10 en TNF- α . Daarnaast werden bij de patiënten twee 'loss-of-function' polymorfismen in het FLG-gen bepaald, die volgens de literatuur een risicofactor zijn voor atopische dermatitis en leiden tot een minder goede huidbarrière. Als controlegroep fungeerden 217 leerlingen in opleiding voor beroepen met een hoog risico op CICD. Hoewel de cijfers enigszins tenderden in de verwachte richting, werden er geen duidelijke verschillen in genotypedistributie gevonden tussen de patiënten- en de controlegroep als geheel. Toch lieten drie resultaten interessante effecten SNPs zien. (i) Bij patiënten met een relatief lage blootstelling aan nat werk en irritantia kwam het variante TNFA -308A allel vaker voor in vergelijking tot patiënten met een hogere blootstelling of controles. Dit gegeven duidt op een door TNFA -308 geïnduceerde verhoogde gevoeligheid. (ii) Het variante TNFA -308A allel en het FLG nul allel bleken beide bevorderend voor flexuraal eczeem. (iii) De prevalentie van symptomen van dermatitis was lager onder leerlingen met het variante IL1A -889T allel, wat duidt op een beschermend effect voor handeczem. Daarnaast werd door middel van tape

stripping een lagere expressie van het pro-inflammatoire IL-1 α gevonden in het SC van dragers van het variante IL1A -889T allel. Deze genotype-gebonden expressie is mogelijk verantwoordelijk voor de tussenpersoonverschillen in de inflammatoire respons van de huid. De bevindingen van het patiënt-controleonderzoek vormen een aanwijzing dat een aantal genetische polymorfismen de gevoeligheid voor (chronische) dermatitis beïnvloeden.

N.B. In vervolgonderzoek is inmiddels gebleken dat het FLG nul allel geassocieerd is met verhoogde gevoeligheid voor CICD (odds ratio \approx 2).

De beschreven onderzoeken leveren interessante resultaten die het inzicht vergroot hebben met betrekking tot de relatie tussen enerzijds individuele gevoeligheid voor CICD en anderzijds de huidbarrière, cytokinen in de huid en genetische polymorfismen. Op dit moment leveren de bevindingen nog geen nieuwe toepassingen voor de bedrijfsgezondheidszorg bij het identificeren van gevoelige personen. Verdere onderzoeken zijn nodig waarbij gebruik gemaakt kan worden van de bevindingen en aanbevelingen beschreven in het proefschrift.

2 x bijsluiter

cover III

adv Meda Pharma Aldara fc

cover IV

adv Wyeth Enbrel fc