

DERMATOLOGIE & VENEREOLOGIE

NASCHOLINGSCURSUS INTERNE GENEESKUNDE EN DE HUID

Gastredacteurs:

Dr. Marinus C.G. van Praag, Dr. Frank Vermander

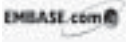
3 EN 4 NOVEMBER 2005 - NOORDWIJK

Stichting Nederlandstalige Nascholing voor Dermatologie en Venereologie



cover II
adv Astellas Protopic fc

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



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

HOOFDREDACTIE

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

REDACTIE

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

REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING

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

REDACTIEADRES

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

INZENDING VAN KOPIJ

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



Reed Business Information

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 MAARSEN
Uitgever: M. Blanc
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl
Coverontwerp: Mariël Lam

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 132,- per jaar voor specialisten. € 64,- per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 163,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

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

COPYRIGHT

© 2005 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden 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.

ALGEMENE VOORWAARDEN

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

WET BESCHERMING PERSOONSgegevens

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

ISSN 0925-8604



Nederlands uitgeversverbond
Groep uitgevers voor
vank en wetenschap

INHOUD

374 TEN GELEIDE

375 PROGRAMMA

376 VOORZITTERS EN SPREKERS

ARTIKELN

- 378 Serodiagnostiek van auto-immuunziekten**
I. Hoffman, I. Peene, F. de Keyser
- 382 Het antifosfolipiden-syndroom**
R.H.W.M. Derksen, Ph.G. de Groot
- 387 Vasculitis**
J.M. Naeyaert, H.B. Thio, J. de Weert
- 389 Update lupus erythematosus**
P.M. van Hagen
- 390 Sclerodermie**
E.M.G.J. de Jong
- 394 Cutane manifestaties van endocrinologische aandoeningen**
J. Lambert, A. Bracke
- 396 Porfyrieën**
R. Roelandts
- 400 Paraneoplastische syndromen in de dermatologie**
R.I.F. van der Waal, P.H.Th.J. Slee, K.C. Kuypers
- 403 Koepokken; niet van de koe maar van de kat**
S. Kerre, N. van Strijthem
- 404 Ziekte van Grover: een moeilijk te stellen diagnose**
L. Constandt, C. Pauwels
- 406 Infliximab voor acne inversa (alias hidradenitis suppurativa)?**
E. Suys, F. d'Heygere
- 407 Erythema induratum (Bazin)**
P.A.F.A. van Neer, W.S Kwee
- 409 Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) bij een kind met een *Mycoplasma pneumoniae***
M.W. Bekkenk, M. de Vroomen, H. Bril, C. van Krimpen
- 412 Inflammatoire darmziekten en huid**
M. Garmyn
- 414 Haarfollikel-/talgkliertumoren en interne pathologie**
Th.M. Starink
- 418 Mondpathologie als uiting van interne aandoeningen**
I. van der Waal
- 419 Jeuk bij interne aandoeningen**
H.B. Thio




TEN GELEIDE
NASCHOLINGSCURSUS INTERNE GENEESKUNDE EN DE HUID

Beste collegae,

Het bestuur van de SNNDV heet u van harte welkom op de 13de nascholingscursus met als thema "Interne geneeskunde en de huid".

Diverse onderwerpen, die een raakvlak hebben met de interne geneeskunde, zullen aan bod komen, zoals immunologische stoornissen, metabole en paraneoplastische aandoeningen, dermatosen bij darmproblematiek etc.

Uiteraard ontbreken ook de workshops niet en is er op donderdagavond weer een gezellig feestprogramma.

De cursus zal plaatsvinden in de Hotels van Oranje in Noordwijk. Wij hopen u op deze mooie locatie in grote getale te mogen ontvangen.

Het bestuur van de SNNDV

LOCATIE:

Hotels van Oranje
Koningin Wilhelmina Boulevard 20-31
2202 GV Noordwijk
Nederland
Tel.: 00 31 (0)71 3676869
Fax: 00 31 (0)71 3676800

PENNINGMEESTER:

Dr. Linda Temmerman
Dermatologie UZ Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: linda.temmerman@AZMMSJ.be

CONGRESBUREAU:

Congresbureau Mediscon
Postbus 113
5660 AC Geldrop
Nederland
Tel.: 00 31 (0)40 285 22 12
Fax: 00 31 (0)40 285 19 66
E-mail: snndv@mediscon.nl

SECRETARIAAT:

Dr. Linda de Jong-Tieben
Ziekenhuis Gelderse Vallei
Willy Brandtlaan 10
6716 RP Ede
Nederland
E-mail: jongl@zgv.nl

ORGANISATIE:

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie

Dr. Bing Thio, voorzitter
Dr. Linda Temmerman, penningmeester
Dr. Linda de Jong-Tieben, secretaris
Dr. Johan Snauwaert, lid
Dr. Marinus van Praag, lid
Dr. Frank Vermander, lid
Dr. Kim Lapière, lid
Dr. Vigfús Sigurdsson, lid

HOOFDSPONSOREN:


PROGRAMMA

DONDERDAG 3 NOVEMBER 2005

10.00 – 10.30 uur	INSCHRIJVING	
10.30 – 13.00 uur	WORKSHOPS 1. Dermatopathologie: voor beginners: voor gevorderden: 2. Cosmetische dermatologie: 3. Kleine chirurgie:	Dr. M.R. Canninga Prof.dr. J.M. Naeyaert, Dr. C. Pauwels, Dr. S. de Schepper Dr. K. de Bouille, Dr. L. Habbema Dr. G. Krekels
13.00 – 14.00 uur	LUNCH EN INSCHRIJVING	
14.00 – 15.30 uur	IMMUNOLOGIE I <i>Voorzitters: Dr. P.M. van Hagen en Dr. V. Sigurdsson</i> 1. Serodiagnostiek auto-immuun ziekten 2. Antifosfolipidensyndroom 3. Vasculitis	Dr. I. Hoffman Dr. R.H.W.M. Derksen Prof.dr. J.M. Naeyaert, Prof.dr. J. de Weert
15.30 – 16.00 uur	PAUZE	
16.00 – 16.30 uur	GRAND LECTURE <i>Voorzitters: Dr. L. Temmerman en Dr. H.B. Thio</i> Zwangerschapsdermatosen	Prof.dr. M. Black
16.30 – 17.30 uur	IMMUNOLOGIE II <i>Voorzitters: Dr. L. Temmerman en Dr. H.B. Thio</i> 1. Update LE 2. Sclerodermie	Dr. P.M. van Hagen Dr. E.M.G.J. de Jong
17.45 uur	Vergadering van resp. de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en de Belgische Vereniging voor Nederlandstalige Nascholing	
15.15 uur	APERITIEF GEVOLGD DOOR FEESTAVOND	

VRIJDAG 4 NOVEMBER 2005

09.30 – 11.00 uur	Metabole en paraneoplastische aandoeningen <i>Voorzitters: Dr. J. Snauwaert en Dr. L.M. de Jong-Tieben</i> 1. Cutane manifestaties van endocrinologische aandoeningen 2. Porfyrieën 3. Paraneoplastische syndromen	Prof.dr. J. Lambert Prof.dr. R. Roelandts Dr. R.I.F. van der Waal
11.00 – 11.30 uur	PAUZE	
11.30 – 13.00 uur	DIAKLINIEK <i>Voorzitters: Dr. F. Vermander en Dr. M.C.G. van Praag</i>	
13.00 – 14.00 uur	LUNCH	
14.00 – 14.15 uur	UITREIKING REISSTIPENDIUM	
14.15 – 15.45 uur	MUCOCUTANE SIGNALLEN <i>Voorzitters: Prof.dr. Th. M. Starink en Dr. K. Lapière</i> 1. Inflammatoire darmziekten en huid 2. Folliculaire hamartomen en interne pathologie 3. Mondpathologie als uiting van interne aandoeningen	Prof.dr. M. Garmyn Prof.dr. Th. M. Starink Prof.dr. I. van der Waal
15.45 – 16.15 uur	Jeuk bij interne aandoeningen	Dr. H.B. Thio
16.15 uur	BORREL	

 VOORZITTERS EN SPREKERS**Prof.dr. M. Black**

Dept. of Dermatopathology
St. Johns Institute of Dermatology
St. Thomas' Hospital
London SE1 7EH
United Kingdom
e-mail: martin.black@kcl.ac.uk

Dr. K. de Boulle

Aalst Dermatology Group
Leopoldlaan 59 a/b
9300 Aalst
België
E-mail: Koendeboulle@telenet.be

Dr. M.R. Canninga-van Dijk

Afd. Pathologie
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
Nederland
E-mail: M.R. CanningavanDijk@azu.nl

Dr. R.H.W.M. Derksen

Afd. Reumatologie en Klinische Immunologie
(F02.127)
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
Nederland
E-mail: r.h.w.m.derksen@azu.nl

Prof.dr. M. Garmyn

Afd. Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Sint Rafael
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: marjan.garmyn@med.kuleuven.ac.be

Dr. L. Habbema

Medisch Centrum Gooi
Olmenlaan 42
1404 DG Bussum
Nederland
E-mail: loek@mcgooi.nl

Dr. P.M. van Hagen

Afd. Klinische Immunologie / Inwendige
Geneeskunde 3
Erasmus Medisch Centrum
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam
Nederland
E-mail: p.m.vanhagen@erasmusmc.nl

Dr. I. Hoffman

Afd. Reumatologie
Sint Augustinusziekenhuis
Oosterveldlaan 24
2610 Wilrijk
België
E-mail: ilse.hoffman@ugent.be

Dr. E.M.G.J. de Jong

Afd. Dermatologie
Academisch Ziekenhuis Nijmegen
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland
E-mail: E.deJong@derma.umcn.nl

Dr. L.M. de Jong-Tieben

Afd. Dermatologie
Ziekenhuis Gelderse Vallei
Willy Brandtlaan 10
6716 RP Ede
Nederland
E-mail: jongl@zgv.nl

Dr. G. Krekels

Afd. Dermatologie
Catharina Ziekenhuis
Michelangelolaan 2
5602 ZA Eindhoven
Nederland
E-mail: gertruud.krekels@cze.nl

Prof.dr. J. Lambert

Afd. Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België
E-mail: julien.lambert@uza.be

Dr. K. Lapière

Afd. Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Wilrijkstraat 10
2650 Edegem
België
E-mail: kimlapière@hotmail.com

Prof.dr. J.M. Naeyaert

Afd. Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: jeanmarie.naeyaert@rug.ac.be

 VOORZITTERS EN SPREKERS**Dr. C. Pauwels**

Afd. Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: carlospauwels@yahoo.com

Dr. M.C.G. Van Praag

Afd. Dermatologie
Sint Franciscus Gasthuis
Kleiweg 500
3045 PM Rotterdam
E-mail: m.vanpraag@sfg.nl

Prof.dr. R. Roelandts

Afd. Fotodermatologie
Universitair Ziekenhuis Sint Rafael
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven
België
E-mail: Rik.Roelandts@uz.kuleuven.ac.be

Dr. S. de Schepper

Afd. Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: sofie.deschepper@rug.ac.be

Dr. V. Sigurdsson

Afd. Dermatologie
Universitair Medisch Centrum
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Nederland
E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl

Dr. J. Snauwaert

Dr. Roosensplein 5/1
2930 Brasschaat
België
E-mail: johan.snauwaert@pandora.be

Prof.dr. Th. M. Starink

Afd. Dermatologie
Vrije Universiteit Medisch Centrum
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland
E-mail: thm.starink@vumc.nl

Dr. L. Temmerman

Afd. Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: linda.temmerman@azmmsj.be

Dr. H.B. Thio

Afd. Dermatologie
Erasmus Medisch Centrum
Dr. Molewaterplein 40
3015 GD Rotterdam
Nederland
E-mail: h.thio@erasmusmc.nl

Dr. F. Vermander

De Linde 24
8310 Brugge-St Kruis
België
E-mail: frank.vermander@vzwo.be

Prof.dr. I. van der Waal

Afd. Mondheelkunde/kaakchirurgie
Vrije Universiteit Medisch Centrum
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Nederland
E-mail: i.vanderwaal@vumc.nl

Dr. R.I.F. van der Waal

Afd. Dermatologie
St. Antonius Ziekenhuis
Koekoekslaan 1
3435 CM Nieuwegein
Nederland
E-mail: r.waal@antoniust.net

Prof.dr. Jozef De Weert

Afd. Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Gent
De Pintelaan 185
9000 Gent
België
E-mail: Jozef.DeWeert@Ugent.be

Serodiagnostiek van auto-immuunziekten

I. Hoffman, I. Peene, F. de Keyser

Veel auto-immuunziekten worden gekenmerkt door de productie van autoantilichamen. Deze hebben wellicht een rol in de pathogenese van deze aandoeningen, maar kunnen ook gebruikt worden als hulpmiddel in de diagnostiek. Binnen de reumatologie is dit vooral het geval voor reumatoïde artritis (RA), waar de reumafactor (RF) en de anti-gecitrullineerde peptide/proteïne-antilichamen (ACPA) een belangrijk diagnosticum zijn, en voor bindweefselziekten zoals systemische lupus erythematosus (SLE) en sclerodermie, waar de antinucleaire antilichamen (ANA) en de specifieke fijne antinucleaire reactiviteiten vooral gebruikt worden als diagnostische test. Zeker deze laatste zijn eveneens relevant voor de dermatoloog.

ANTILICHAMEN GEASSOCIEERD MET BINDWEEFSELZIEKTEN

Antinucleaire antilichamen zijn antilichamen die gericht zijn tegen materiaal uit de celkern. De initiële screening voor ANA bestaat uit een indirecte immunofluorescentietest (IIF) met als substraat weefselcoupes of cellijen. Momenteel wordt vaak gebruik gemaakt van HEp-2 (humaan epithelioma)-cellen. Er wordt ook meer en meer gebruik gemaakt van het HEp-2000-substraat, dat bestaat uit HEp-2-cellen die kunstmatig verrijkt zijn met Ro60 cDNA. Het HEp-2000-substraat heeft een betere gevoeligheid voor de detectie van anti-SSA/Ro-antilichamen.¹

De IIF-test levert enerzijds een patroon op en anderzijds een intensiteit of titer. Vooral de hogere titers/intensiteiten zijn klinisch relevant, en leveren eveneens een hoge opbrengst aan fijne reactiviteiten.² Aan de hand van de patronen kan men vermoeden welke onderliggende fijne reactiviteiten men kan verwachten.² De IIF-test is, zeker in lage intensiteit/titer, ook vaak positief bij gezonde personen, vooral bij vrouwen die wat ouder zijn.^{3,4} Bijgevolg moet bij het interpreteren van deze resultaten rekening gehouden worden met de klinische context: een hoge kans op ziekte vóór de test resulteert in een hoge positief predictieve waarde van de test. Met andere woorden, een positieve ANA bij iemand zonder, of met weinig, symptomen suggestief voor bindweefselziekten heeft wellicht weinig klinische betekenis, terwijl dit bij iemand met een sterk verdachte

Samenvatting

Auto-immuunziekten worden gekenmerkt door de productie van autoantilichamen. Detectie van deze antilichamen is waardevol als diagnostische test. Een eerste groep bestaat uit de antinucleaire antilichamen (ANA). ANA en zeker de fijne reactiviteiten zijn belangrijk als test voor bindweefselziekten. Een tweede groep omvat de antilichamen die voorkomen bij reumatoïde artritis. De derde groep wordt gevormd door de ANCA's, die voorkomen bij vasculitis. De detectiemethodes en klinische relevantie van de verschillende antilichamen worden toegelicht.

Summary

Autoimmune diseases are characterized by the production of autoantibodies. Detection of these antibodies may be useful as a diagnostic test. First, there are the antinuclear antibodies (ANA). ANA and the specific reactivities are important in the diagnosis of connective tissue diseases. A second group consists of antibodies associated with rheumatoid arthritis. A third group is formed by the ANCA, associated with vasculitis. The detection methods and clinical relevance of the different antibodies are explained.

autoantilichamen - serummarkers - systeemziekten

autoantibodies - serum markers - systemic diseases

symptomatologie de diagnose van bindweefselziekte zeer waarschijnlijk maakt.

Meestal gaat men pas over tot detectie van fijne reactiviteiten als de screeningstest positief is. Dit principe heet cascade testing. Dit houdt wel het risico in dat bepaalde antilichamen (b.v. anti-SSA/Ro- of anti-Jo1-antilichamen) over het hoofd gezien worden. Ondanks een negatieve screeningstest d.m.v. IIF kunnen immers toch specifieke reactiviteiten aanwezig zijn, die klinisch relevant zijn.¹ Bijgevolg kan het nuttig zijn om bij patiënten bij wie men een sterk vermoeden heeft van bindweefselziekte, toch detectie van fijne reactiviteiten aan te vragen, ook al is de screening met IIF negatief.

De detectie van fijne reactiviteiten kan gebeuren via meerdere methodes. Enerzijds opnieuw IIF, waarbij bijvoorbeeld gebruik van het HEp-2000-substraat toelaat reeds bij de screeningsfase anti-SSA-antilichamen te detecteren. Anderzijds wordt ook vaak IIF met als substraat *C. luciliae* gebruikt voor de detectie van anti-dsDNA-antilichamen. Anti-dsDNA-antilichamen kunnen ook worden gedetecteerd door ELISA (Enzyme Linked ImmunoAssay) of door RIA (RadioImmunoAssay). De

sensitiviteit en specificiteit van de verschillende methodes liggen ver uit elkaar. De IIF test op *C. luciliae* combineert gevoeligheid en specificiteit voor de diagnose SLE. Een positieve IIF op *C. luciliae* is dus zeer verdacht voor een diagnose van SLE.

Voor de andere fijne reactiviteiten, gericht tegen de zogenaamde 'extractable nuclear antigens' (ENA) kunnen eveneens verschillende technieken worden gebruikt. Antilichamen tegen de volgende antigenen worden routinematig opgespoord: Sm (SmB en SmD), RNP (RNP-A, RNP-C en RNP-70k), SSA/Ro (Ro52 en Ro60), SSB/La, Sclero70, Cenp-B, ribosomaal P, Jo1 en histonen. Initieel werd gedacht dat al deze antigenen in de celkern gesitueerd waren, vandaar de term ENA, maar verder onderzoek heeft uitgewezen dat sommige antigenen zich vooral in het cytoplasma bevinden. Voor het opsporen van anti-ENA-antilichamen wordt vaak ELISA gebruikt. Ook de immunodiffusietechniek (Ouchterlony-techniek) is een veel gebruikte methode. Deze maakt gebruik van de diffusie van antilichamen en antigeen in agar en neerslag van de gevormde immuuncomplexen. Het nadeel van zowel ELISA als Ouchterlony is dat voor elk individueel antilichaam een nieuwe test moet worden ingezet. Vandaar dat er de laatste tijd een trend is om multiparametertesten te gebruiken, die ons toelaten verschillende reactiviteiten tegelijk na te gaan. Er is al flink wat ervaring opgebouwd met de Line Immuno Assay (LIA).⁵ De LIA maakt gebruik van een plastic strip waarop verschillende antigenen gecoat zijn: SmB, SmD, RNP-70, RNP-A, RNP-C, SSA/Ro52, SSA/Ro60, La/SSB, Cenp-B, Scl-70, Jo-1, ribosomaal P en histonen. Een meer recente methode is de 'adresable laser bead immuno assay' (ALBIA), die gebruik maakt van flow cytometrie en ook meerdere antilichamen tegelijk detecteert. Er is nog minder ervaring met deze techniek, maar ze is veel belovend.⁶

De diagnostische associaties van de verschillende antilichamen worden beschreven in tabel 1.

Uit de tabel blijkt dat een aantal bindweefselziekten gekenmerkt zijn door zeer ziekte-specifieke antilichamen. Bijvoorbeeld, anti-SmD-, anti-dsDNA- of anti-riboP-antilichamen komen nagenoeg uitsluitend voor bij systemische lupus, terwijl anti-Jo1-antilichamen dan

weer typisch zijn voor polymyositis. Het is ook hier belangrijk rekening te houden met de sensitiviteit en specificiteit van deze testen. Bijvoorbeeld, anti-Jo1 komt voor in ongeveer 20% van de patiënten met polymyositis (= sensitiviteit). Dit betekent dat afwezigheid van deze merker ons zeker niet toelaat deze diagnose uit te sluiten. Anderzijds komt deze merker bijna niet voor bij andere ziektebeelden (= hoge specificiteit). Dit betekent dat we bij het vaststellen van anti-Jo1-antilichamen zeker de diagnose van polymyositis sterk moeten overwegen.

Voor wat betreft sclerodermie zijn de anticentromere-antilichamen belangrijk, die geassocieerd zijn met sclerodermie met beperkte cutane aantasting en anderzijds de anti-sclero70-antilichamen, geassocieerd aan sclerodermie met uitgebreide cutane aantasting.

Anti-SSA/Ro- en anti-SSB/La-antilichamen zijn dan weer niet ziektespecifiek en kunnen bij verschillende autoimmuun-aandoeningen voorkomen, bijvoorbeeld SLE, RA en het primaire Sjögren-syndroom.

Autoantilichamen hebben niet alleen een diagnostisch belang. Ze kunnen binnen een ziekte ook geassocieerd zijn met bepaalde symptomen. Zo zijn anti-RNP-antilichamen binnen een lupuspopulatie zeer sterk geassocieerd met het Raynaud-fenomeen en anti-SSA/Ro- of anti-SSB/La-antilichamen met sicca-symptomen.¹¹ Anti-dsDNA- antilichamen zouden dan weer geassocieerd zijn met een slechtere prognose op nefrologisch gebied.¹²

ANTILICHAMEN GEASSOCIEERD MET RA

De klassieke serum test voor RA is de reumafactor (RF). RF is een antilichaam gericht tegen humaan IgG en wordt gevonden in het serum van RA-patiënten. Bovendien maakt de RF ook deel uit van de American College of Rheumatology (ACR)-criteria voor de diagnose van RA. De specificiteit van deze test is niet zeer hoog. Hoewel volgens de ACR-criteria een specificiteit wordt vereist van 95%, blijkt dit in de praktijk toch vaak lager te liggen. Het is belangrijk om te vermelden dat RF-positiviteit geassocieerd is aan de aanwezigheid van extra-articulaire manifestaties zoals vasculitis en reumaknobbels.¹³

Tabel 1. Frequentie van antilichamen (in %) naargelang de ziektestatus.^{5,7,8,9,10}

	Sm	RNP	SSA	SSB	Cenp-B	Scl70	Jo-1	RiboP	Hist**	dsDNA
SLE	5-30	8-40	24-60	5-35	1-5	0-4	0	3-20	20-70	40-70
Sclerodermie met diffuse huidaantasting	0	0-5	29*	2	8-31	42-76	0	0	4	2
Sclerodermie met beperkte huidaantasting		2-9	31*	7	57-82	9-13	2			
Sjögren's Syndroom	0-1	0-2	20-96	20-87	4-7	1-2	1	0-1	4	0
Polymyositis	0	5	31-33*	9-11	5	1	5-26	0	0	0

* vooral Ro52 reactiviteit

** hist = histonen

Recentelijk zijn ook tests ontwikkeld voor de detectie van anti-gecitrullineerde peptide/proteïne-antilichamen (ACPA). Deze testen zijn even gevoelig, maar meer specifiek dan de RF en zijn dus op diagnostisch vlak een grote aanwinst.^{13,14} Positiviteit van ACPA zou, net als RF, geassocieerd zijn aan een snellere radiologische progressie. Daarentegen lijkt ACPA niet geassocieerd te zijn met extra-artculaire manifestaties.¹⁴ De meest gebruikte test is de anti-CCP2 (Cyclisch geCitrulineerd Peptide)-ELISA. Deze test is commercieel beschikbaar.

ANTILICHAMEN EN VASCULITIS

Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA) zijn geassocieerd met vasculitis. Ze worden het best gedetecteerd door middel van IIF op een substraat van neutrofielen. Twee patronen worden onderscheiden: het perinucleair patroon (pANCA) en het diffuus cytoplasmatisch patroon (cANCA). In een tweede stap kan deze specifieke reactiviteit worden bevestigd door middel van ELISA of dot blot met myeloperoxidase (pANCA) of proteïnase-3 (cANCA). cANCA-positiviteit is typisch voor Wegener-granulomatose; pANCA komt voor in een breder spectrum van vasculitiden, waaronder PAN. ANCA-activiteit kan snel negatief worden na behandeling met corticoiden en daardoor een fout-negatief resultaat opleveren.

LITERATUUR

- Hoffman IEA, Peene I, Veys EM, De Keyser F. Detection of specific antinuclear reactivities in patients with negative anti-nuclear antibody immunofluorescence screening tests. *Clin Chem* 2002;48:2171-2176.
- Peene I, Meheus L, Veys EM, De Keyser F. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large and consecutive cohort of serum samples referred for ANA-testing. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1131-6.
- Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-1611.
- De Vlam K, De Keyser F, Verbruggen G, et al. Detection and identification of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:393-397.
- Pottel H, Wiik A, Loch H, et al. Clinical optimization and multicenter validation of antigen-specific cut-off values on the INNO-LIA ANAÓ Update for the detection of autoantibodies in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:579-588.
- Rouquette A, Desgruelles C, Laroche P. Evaluation of the new multiplexed immunoassay, FIDIS, for simultaneous quantitative determination of antinuclear antibodies and comparison with conventional methods. *Am J Clin Pathol* 2003;120:676-681.
- Sulcebe G, Morcka K. Diagnostic and prognostic significance of different antinuclear antibodies in more than 1000 consecutive Albanian patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:255-261.
- Von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Sem Arthritis Rheum* 1995;24:323-358.
- Meheus L, Van Venrooij WJ, Wiik A, et al. Determination of the fine specificity of antinuclear antibodies in connective tissue diseases using a multiparameter line immunoassay (LIA) based on recombinant proteins. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:205-14.
- Burdet MA, Hoffman RW, Deutscher S, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal clinical and serological findings. *Arthritis Rheum* 1999;42:899-909.
- Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1155-1158.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:167-175.
- De Rycke L, Peene I, Hoffman IEA, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587-1593.
- Hoffman IEA, Peene I, Pottel H, et al. Diagnostic performance and predictive value of rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibodies and the HLA shared epitope for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2005;51:870-874.

Ix bijsluiter

adv Wyeth Enbrel fc

pag 381

Het antifosfolipiden-syndroom

R.H.W.M. Derksen, Ph.G. de Groot

INLEIDING

Men spreekt van het antifosfolipiden-syndroom (APS) wanneer bij een patiënt met geobjectiveerde vasculaire trombose en/of recidiverende vroege miskramen, foetale dood en/of premature geboorte (tengevolge van ernstige preeclampsia of placentaire insufficiëntie) in het bloed bij herhaling antifosfolipiden-antistoffen (aPL, d.w.z. lupus anticoagulans en/of anticardiolipine-antistoffen) aantoonbaar zijn (Tabel 1).¹ Bij een primair APS zijn er geen andere tekenen van een systemische auto-immuunziekte aanwezig. Bij het secundaire APS is systemische lupus erythematosus (SLE) de meest voorkomende onderliggende ziekte.²

SEROLOGIE

De term lupus anticoagulans (LAC) verwijst naar antistoffen die in vitro interfereren met de activatie van stollingsfactoren op een fosfolipidenoppervlak. Men komt LAC op het spoor door het aantonen van een verlengde stoltijd van plaatjesvrij plasma, indien dat getest wordt in een fosfolipiden-afhankelijke stolttest in aanwezigheid van normale concentraties en activiteit van individuele stollingsfactoren. De verlenging van de in vitro stoltijd verdwijnt wanneer extra fosfolipiden aan het teststelsel worden toegevoegd. Helaas verschillen stolttesten in hun sensitiviteit voor LAC en is geen enkele test 100% gevoelig. De meest gebruikte testen voor het opsporen van LAC zijn (gevoelige varianten van) de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) en de 'dilute Russell Viper Venom Time' (dRVVT).

Anticardiolipine antistoffen (aCL) worden aangetoond met een ELISA, waarbij cardiolipine op een plastic plaat is gecoat. Men kan hierbij de hoeveelheid IgG- en IgM-antistoffen (semi-)kwantitatief uitdrukken. Deze ogenschijnlijk eenvoudige test kent vele variabelen, wat de standaardisatie bemoeilijkt.

De ingeburgerde term 'antifosfolipiden-antistoffen' (aPL) suggereert dat de antistoffen gericht zijn tegen fosfolipiden. Dit is echter (meestal) niet het geval. De met de kliniek van APS geassocieerde antistoffen zijn (in de meeste gevallen) gericht tegen eiwitten (cofactoren) die aan negatief geladen fosfolipiden binden. Voor de

Samenvatting

Aanwezigheid van antifosfolipiden-antistoffen (aPL), met name het lupus anticoagulans en anticardiolipine-antistoffen, karakteriseert een groep patiënten met een verhoogde kans op het krijgen van (veneuze of arteriële) trombose, miskramen en intra-uteriene vruchtdood. Daarnaast zijn aPL geassocieerd met (vaak milde) trombopenie, hartklepafwijkingen, chorea, microangiopathische nefropathie en huidafwijkingen. Livedo reticularis (LR) is de meest frequente huidafwijking (prevalentie bij APS 25%). Aanwezigheid van LR is geassocieerd met arteriële trombose, hartklepafwijkingen, hypertensie en het Raynaud-fenomeen.

Summary

The presence of antiphospholipid antibodies (aPL), notably lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies, characterizes patients with increased chances for (venous or arterial) thrombosis, recurrent early abortions and fetal death. Furthermore, aPL are associated with (often mild) thrombocytopenia, heart valve abnormalities, chorea, microangiopathic nephropathy and skin abnormalities. Livedo reticularis (LR) is the most frequent APS related skin manifestation (prevalence 25%). Presence of LR is associated with arterial thrombosis, abnormal heart valves, hypertension and Raynaud's phenomenon.

antifosfolipiden-syndroom - lupus anticoagulans - livedo reticularis

antiphospholipid antibodies - lupus anticoagulant - livedo reticularis

anticardiolipine ELISA is β_2 -glycoproteïne-1 de belangrijkste cofactor en voor de LAC-assay zowel β_2 -glycoproteïne-1 als protrombine.³

Antifosfolipiden-antistoffen zijn bij 1-5% van de gezonde jonge mensen aantoonbaar. Met het stijgen van de leeftijd neemt de kans op het vinden van aPL bij 'gezonden' toe (tot 50% van de personen ouder dan 80 jaar test positief voor aCL-antistoffen). Bij SLE komen aPL vaak voor (12-30% heeft aCL en 15-34% LAC). De frequentie van aPL bij patiënten met veneuze tromboembolie bedraagt 2-17% en bij gezonde vrouwen met recidiverend vroege miskramen zijn frequenties tot 20% gerapporteerd. Prospectief onderzoek naar de voorspellende waarde van aPL voor manifestaties van APS is nooit verricht bij gezonde personen, maar bij SLE is beschreven dat manifestaties van APS bij 50-70% van de aPL positieve patiënten voorkomt na 20 jaar follow-up. Aanwezigheid van LAC correleert beter dan aanwezigheid van aCL met verschijnselen van APS. Voor aCL

Tabel 1. Voorlopige criteria* voor de classificatie van het antifosfolipiden-syndroom.¹**Klinische criteria****Trombose**

- a. Tenminste één episode van trombose in arteriële of veneuze bloedvaten van een weefsel of orgaan waarbij
- b. De klinische diagnose met beeldvormende technieken of histologisch onderzoek is bevestigd (uitzondering: oppervlakkige veneuze trombose) EN
- c. Histopathologisch onderzoek wél trombose, maar géén significante ontsteking van de vaatwand laat zien.

Zwangerschapsproblematiek

- a. Tenminste éénmaal een onverkleerde vruchtdood bij een zwangerschapsduur van tenminste 10 weken. De foetus dient morfologisch geen afwijkingen te hebben bij echografisch of macroscopisch onderzoek OF
- b. Ten gevolge van ernstige preëclampsie of insufficiëntie van de placenta tenminste één premature geboorte van een morfologisch normaal kind bij een zwangerschapsduur van ten hoogste 34 weken OF
- c. Drie of meer onverkleerde, opeenvolgende spontane miskramen vóór 10 weken zwangerschap. Maternale anatomische en hormonale afwijkingen en maternale of paternale chromosomale afwijkingen moeten als oorzaak zijn uitgesloten.

Serologische criteria

- a. In tenminste twee bloedmonsters die afgenomen zijn met een interval van tenminste 6 weken zijn met een standaard ELISA die gevoelig is voor β_2 -glycoproteïne-1 afhankelijke antistoffen, anticardiolipine-antistoffen van de IgG- en/of IgM-klasse aantoonbaar in matig tot sterk verhoogde concentraties OF
- b. In tenminste twee bloedmonsters die afgenomen zijn met een interval van tenminste 6 weken is het lupus anticoagulans aantoonbaar bepaald volgens criteria van 'the International Society on Thrombosis and Hemostasis'.

* De diagnose antifosfolipiden-syndroom mag gesteld worden indien voldaan wordt aan tenminste één klinisch en één een serologisch criterium

blijkt de voorspellende waarde van IgG-klasse antistoffen, in het bijzonder in hoge titers, voor de meeste klinische verschijnselen groter dan die van IgM-aCL.

KLINIEK^{2,4}

Antifosfolipiden-antistoffen zijn, in tegenstelling tot de meeste andere risicofactoren voor trombose, geassocieerd met trombose in zowel veneuze als arteriële vaten en kan zowel grote vaten als de microvasculatuur treffen. Van vrijwel ieder vaatbed in het menselijk lichaam is aPL-gerelateerde trombose beschreven.

Aan de veneuze zijde van het vaatstelsel komt trombose het meest voor in de diepe beenvaten (DVT; prevalentie circa 30-55%). Vaak hebben patiënten met DVT tevens (recidiverende) longembolieën, maar deze komen ook in afwezigheid van DVT bij APS voor. Pulmonale hypertensie op basis van multiple longembolieën is een bekende complicatie. Het ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) en voorbijgaande cerebrale ischemie (TIA) maken tezamen ongeveer de helft van de APS-gerelateerde arteriële manifestaties uit en trombose van de coronairvaten circa 25%.

APS-gerelateerde trombose neigt tot recidief. Opmerkelijk is dat bij een initiële veneuze trombose de recidieven vaak veneus zijn en bij initiële arteriële trombose zijn de recidieven vaker arterieel.

Een zeldzame, vaak levensbedreigende variant van APS

is het 'catastrofale APS'. Men spreekt hiervan wanneer aPL-positieve patiënten in dagen tot weken trombose ontwikkelen in tenminste drie orgaansystemen. Naast grote vaatafsluitingen is hierbij meestal ook de microvasculatuur (met name ook die van de huid) prominent betrokken. Het beeld lijkt klinisch sterk op trombotische trombocytopenische purpura en andere vormen van trombotische microangiopathie. Als uitlokkende momenten worden infecties, chirurgische ingrepen en het staken van antistolling genoemd.⁵

Zowel recidiverende vroege (vóór 10 weken zwangerschap optredende) miskramen als later optredende complicaties (intra-uteriene vruchtdood, preëclampsie en vroeggeboorte) zijn met aPL geassocieerd. In de algemene bevolking geldt dat chromosomale afwijkingen de meest voorkomende oorzaak zijn voor vroege miskramen. Er zijn aanwijzingen dat aPL vroege miskramen kunnen induceren door te interfereren met de processen die leiden tot innesteling van een vrucht en het ontstaan van een placenta. De meest plausibele verklaring voor de later in de zwangerschap optredende complicaties liggen in door aPL geïnduceerde trombose en vasculopathie in placentaire bloedvaten.

OVERIGE MANIFESTATIES

Trombopenie wordt bij 40-50% van de patiënten met APS aangetroffen. Meestal is deze mild met waarden tussen de 100 en 150x10⁹/l. Soms treedt een beeld op

dat identiek is aan immuungemedieerde trombopenie (ITP). Een positieve directe Coombs' test is vaker aanwezig bij SLE-patiënten mét aPL (30%) dan bij SLE-patiënten zonder aPL (2%).

Met echocardiografisch onderzoek kan men bij personen met APS in meer dan 60% van de gevallen afwijkingen aantonen aan de hartkleppen. Het meest wordt verdikking van de mitralis of de aortaklep gevonden. Dit gaat vooral bij de mitralisklep vaak gepaard met insufficiëntie. Meestal zijn deze afwijkingen subtiel en klinisch irrelevant. Bij circa 4% echter komen vegetaties voor op de mitralis- of aortaklep (Libman-Sacks-type afwijkingen). Bij de aPL-positieve patiënt met TIA of CVA moet men dan ook altijd zoeken naar een cardiale emboliebron als oorzaak.

De nier kan in het kader van APS getroffen worden door trombose van de arteria en vena renalis, maar ook door microangiopathische nefropathie. Dit laatste uit zich in hypertensie, verlies van nierfunctie en proteïnurie. Een nierbiopt is nodig om het beeld te onderscheiden van lupus nefritis. De behandeling zal bij lupus nefritis vooral uit immuunsuppressieve middelen bestaan. Bij microangiopathische nefropathie komen ontstolling, antiplaatjes middelen en vasoprotectieve medicatie in aanmerking.

Chorea, een zeldzame manifestatie van SLE gekenmerkt door onwillekeurige bewegingen, blijkt sterk geassocieerd met aanwezigheid van aPL. Het onderliggend pathofysiologisch mechanisme is onbekend. Overmatige prikkeling van het corpus striatum lijkt als oorzaak waarschijnlijk dan ischemie.

Huidafwijkingen komen bij APS vaak (circa 50%) voor en zijn niet zelden bij presentatie al aanwezig (tabel 2).⁶ Livedo reticularis (LR) is sterk met APS geassocieerd, en komt bij circa 25% van de patiënten met APS voor. In tegenstelling tot de fysiologische cutis marmorata, waar een regelmatig patroon van volledige cirkels wordt gezien, is de livedo reticularis (livedo racemosa) bij APS opgebouwd uit een irregulair netwerk van gebroken cirkels. Meestal is LR aanwezig op verschillende delen van de huid (met name de extremiteiten, romp en billen). Soms is de afwijking beperkt tot de handen en voeten. Biopten van LR bij APS laten histologisch meestal geen

afwijkingen zien. Slechts in enkele gevallen vindt men trombose van kleine arteriële huidvaatjes ter hoogte van de dermis-subcutis-overgang. Aanwezigheid van LR is bij APS significant geassocieerd met arteriële trombotische manifestaties (met name die in het cerebrum en het oog), hypertensie, echografisch aantoonbare hartklepafwijkingen en het Raynaud-fenomeen.

Digitaal gangreen hangt, zoals blijkt uit Doppler- en angiografisch onderzoek, meestal samen met occlusie van grotere vaten. Oppervlakkige flebitis wordt het meest aan de benen gezien. Bij APS-gerelateerde huidulceraties gaat het om patiënten die (meestal) meerdere episodes met DVT hebben gehad of om ulceraties ten gevolge van circumschripte huidnecrose. Laatstgenoemde ulcera zijn meestal gelokaliseerd aan de benen, worden vaak veroorzaakt door necrotiserende purpura, komen relatief vroeg in het beloop van APS voor en genezen vaak met atrophie blanche-type littekens. De als pseudovasculitis beschreven afwijkingen bij APS kunnen zich manifesteren als purpura, kleine, pijnlijke, rode of blauwige plekjes (met name aan handen en voeten), papels of noduli op ledematen, oren, nek of heupen, óf als necrotische plekken. Zij zijn alleen door middel van een biopsie van vasculitis te onderscheiden. Men vindt trombose van oppervlakkige huidvaatjes in afwezigheid van vasculitis. Multipel subunguale splinterbloedingen ziet men meestal samen met andere verschijnselen van trombose optreden. APS-gerelateerde trombocytopenische purpura worden vaker bij SLE dan bij primair APS gevonden.

Anetoderma (circumschripte gebiedjes met een slappe huid met delletjes of juist uitstulpingen door destructie van elastisch weefsel) is zeldzaam, maar wordt soms bij APS gezien. Beschrijvingen van microtrombose in afgenomen biopsieën zijn zeldzaam. Behalve bij APS is de afwijking ook bij andere vormen van trombose-eigenig beschreven.

THERAPIE⁷⁻⁹

Vooralsnog ontbreken voldoende harde gegevens om primaire tromboseprofylaxe voor te schrijven aan per-

Tabel 2. Huidmanifestaties bij 200 patiënten met APS.⁶

Afwijking	Prevalentie (%)	% Met de afwijking bij het stellen van de diagnose APS
Livedo reticularis	25	17
Digitale necrose	7,5	2,5
Subunguale splinterbloedingen	5	2
Oppervlakkige veneuze trombose	5	1,5
Post-DVT ulcus	4,5	0,5
Omschreven huidnecrose	3,5	3,5
Trombocytopenische purpura	3,5	1,5
Pseudovasculitis	3	2
Uitgebreide huidnecrose	2	2
Primaire anetoderma	2	0
Eén van bovenstaande	49	30

adv Novartis Elidel fc

pag 385

sonen bij wie bij herhaling aPL aantoonbaar zijn. Wel is het verstandig om bij hen extra aandacht te besteden aan andere te beïnvloeden risicofactoren voor trombose (zoals overgewicht, roken, pilgebruik en hyperlipidemie) en hen te wijzen om de mogelijkheid van tromboprophylaxe in situaties met een verhoogd trombose risico (zoals immobilisatie en de postpartum periode).

Bij APS patiënten die een trombose doormaakten dient secundaire profylaxe te worden gegeven. Voor de meerderheid van de patiënten houdt dit behandeling met orale anticoagulantia in. Aangenomen wordt dat deze behandeling langdurig, mogelijk zelfs levenslang, dient te worden voortgezet. Het is waarschijnlijk dat voor de meeste patiënten met APS de intensiteit van de ontstopping die moet worden nagestreefd om een recidief van trombose te voorkomen hetzelfde kan zijn als die welke geldt voor patiënten met trombose die geen aPL hebben. Dat betekent meestal dat gestreefd wordt naar een International Normalised Ratio (INR, een internationale maat die aangeeft hoe het staat met de stolbaarheid van het bloed) tussen 2 en 3. De plaats van therapie gericht op bloedplaatjes is bij APS-patiënten nog onvoldoende bepaald.

De voorkeursbehandeling van zwangeren die voldoen aan de obstetrische APS-criteria (tabel 1) is met laaggedoseerde aspirine plus laag-moleculairgewicht heparine. Hiermee kan in circa 70% van de zwangerschappen een levendgeboorte worden verkregen.

Livedo reticularis lijkt niet beïnvloed te worden door behandeling met orale anticoagulantia of aspirine. Het kan zelfs tijdens behandeling met deze middelen uitbreiden of voor het eerst ontstaan. Zowel digitaal gangreen als uitgebreide huidnecrose worden net als acute belangrijke trombose in andere vaten behandeld met volledige

ontstopping (heparine gevolgd door orale anticoagulantia). Bij circumschripte huidnecrose of pseudovasculitis wordt vaak in eerste instantie de combinatie van aspirine met dipyridamol gegeven en wordt bij progressie op orale anticoagulantia overgegaan.

LITERATUUR

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11
2. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
3. Roubey RA. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies. *Blood* 1994;84:2854-67.
4. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
5. Asherson RA, Cervera R, de Groot PhG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
6. Francès C, Niang S, Laffitte E, le Pelletier F, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005;52:1785-93
7. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
8. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-8.
9. Derksen RH, Khamashta M, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1028-39.

2x bijsluiter

Vasculitis

J.M. Naeyaert, H.B. Thio, J. de Weert

PRIMAIRE EN SECUNDAIRE VORMEN VAN VASCULITIS

Vasculitis is gedefinieerd als een inflammatoir proces van de bloedvaten. Vasculitis is een kenmerk van vele aandoeningen. Deze kunnen beperkt blijven tot één orgaan of systemisch van aard zijn. Vasculitiden komen in elke leeftijdscategorie voor, even vaak bij mannen als bij vrouwen. Men kent primaire en secundaire vasculitis. Er zijn ongeveer 20 verschillende vormen van primaire vasculitis. Classificatie vindt doorgaans plaats volgens de indeling van de Chapel Hill Consensus Conference (CHCC). In deze CHCC-classificatie wordt de groep van de primaire vasculitiden onderverdeeld aan de hand van de grootte van de primair betrokken bloedvaten.

Van alle vormen van primaire vasculitis is de etiologie onbekend. Primaire vasculitis ontstaat de novo en ligt aan de basis van het ziekteproces. Secundaire vormen van vasculitis komen voor bij een bestaande pathologie zoals auto-immuunziekten (SLE, Sjögren-syndroom, reumatoïde artritis, ziekte van Behçet en inflammatory bowel disease), maligniteiten (zowel lymfoproliferatieve ziekten als solide maligne processen) en infecties. Medicatie is eveneens een frequente precipiterende factor van secundaire vasculitis.

HISTOLOGIE

Bij vasculitis worden diverse structurele wijzigingen van de vaatwanden waargenomen, zoals oedeem, fibrinoïde necrose en fibrose. Extravasatie van rode bloedcellen is karakteristiek. De belangrijkste histologische vormen zijn leukocytoklastische vasculitis, lymfocyttaire vasculitis en granulomateuze vasculitis.

Met behulp van direct immunofluorescentieonderzoek kunnen in de aangedane vaatwanden geprecipiteerde immuuncomplexen worden waargenomen. Hiervoor dient wel een 'verse' laesie te worden gebiopteerd, aangezien de immunocomplexen binnen 2 dagen worden gefagocyteerd.

SYMPTOMEN

Bij systemische betrokkenheid van vasculitis kunnen verschillende organen aangetast zijn: de nieren, de tractus gastrointestinaal, de longen, het hart, het perifeer en cen-

Samenvatting

Vasculitis is een inflammatoire aandoening van de bloedvaten, die primair (de novo) kan ontstaan of secundair is aan auto-immuunziekten, infecties, maligniteiten en gebruik van geneesmiddelen. Verscheidene organen kunnen betrokken zijn bij dit proces. De classificatie van primaire vasculitis is gebaseerd op de grootte van de aangedane bloedvaten. In de huid is vasculitis van de kleine bloedvaten veruit de meest voorkomende vorm. Naast eliminatie van eventuele causale factoren kunnen systemische immunomodulatoren als behandeling van vasculitis worden ingezet.

Summary

Vasculitis is an inflammatory disorder of the blood vessels. There are two forms of vasculitis: primary vasculitis and vasculitis secondary to auto-immune diseases, infections, malignancy and medication. Several organ systems can be affected by vasculitis. The classification of primary vasculitis is based on the size of the blood vessels involved. The most frequently observed form in the skin is the small vessel vasculitis. Therapy of vasculitis is focused on elimination of etiological factors and on systemic immune modulation.

vasculitis - classificatie - diagnose - therapie

vasculitis - classification - diagnosis - therapy

traal zenuwstelsel, de gewrichten, de keel, de neus, de oren en de ogen. Bij diverse vormen van vasculitis kan men last hebben van algemene symptomen, zoals koorts, gewichtsverlies, algemene malaise, artralgie of artritis. Vasculitis van de kleine bloedvaten is veruit de meest voorkomende vorm waarmee de dermatoloog in aanraking komt. De mogelijke manifestaties hiervan zijn: palpabele purpura, urticaria, glomerulonefritis, alveolaire hemorrhagie, cutane extravasculaire necrotiserende granulomen, puntbloedingen, scleritis, episcleritis en uveïtis. Bij vasculitis van de middelgrote bloedvaten krijgt men te maken met noduli in de huid, ulceraties, livedo reticularis, gangreen aan de vingers en tenen, mononeuritis multiplex en microaneurysmata. Mogelijke symptomen/tekenen van vasculitis van de grote bloedvaten zijn claudicatio, asymmetrische bloeddruk, afwezigheid van de pols, hematomen en aortadilatatie.

AANVULLEND ONDERZOEK BIJ VERDENKING OP VASCULITIS

Bij verdenking op een vorm van vasculitis dient men uitgebreid biochemisch onderzoek te verrichten inclu-

sief de serologische bepaling van de anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA). Bij vermoeden van een systemisch proces dient de patiënt gezien te worden door de klinisch immunoloog, de reumatoloog of de algemeen internist. Bij aantasting van een specifiek orgaan is verwijzing naar de betreffende orgaanspecialist noodzakelijk.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De klinische diagnose is relatief eenvoudig bij aanwezigheid van purpura distaal aan de extremiteiten of bij bedlegerige patiënten op de declieve delen. Differentieel diagnostisch kan eventueel gedacht worden aan purpura pigmentosa. De klinische entiteiten erythema elevatum diutinum en granuloma faciale worden gezien als vormen van vasculitis van de kleine bloedvaten. De ziekte van Behçet, het syndroom van Sweet en pyoderma gangraenosum zijn huidaandoeningen waarbij bij histologisch onderzoek een inflammatoire aantasting van dermale bloedvaten wordt gezien, maar zonder duidelijke fibrinoïde necrose. Bij immunofluorescentie onderzoek worden hierbij echter geen afwijkende bevindingen gedaan.

THERAPIE

De behandelingen van vasculitis zijn gebaseerd op het moduleren van het immunopathogenetisch proces. Men kan dit doen met prednison, azathioprine, ciclosporine, cyclofosfamide, mycofenolaatmofetil en intraveneuze immuunglobulines. Welke middelen worden ingezet is afhankelijk van de aard, de uitgebreidheid en de ernst van de vasculitis. Bij vasculitis van de kleine bloedvaten in de huid ontbreken goede studies over de werkzaamheid van vele therapeutische interventies zoals dapson en corticosteroiden. Daarnaast is de behandeling bij secundaire vormen van vasculitis gericht op de onderliggende etiologie.

LITERATUUR

1. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 311-340.
2. Katsambas A, Stefanaki C. Life-threatening purpura and vasculitis. *Clin Dermatol* 2005; 23: 227-237.
3. Saleh A, Stone JH. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 209-220.
4. Praet M. Classificatie van vasculitis. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1995; 7: 281-284.

Ix bijsluiter

Update lupus erythematosus

P.M. van Hagen

Systemische lupus erythematosus (SLE) is een typische auto-immuunziekte die gekenmerkt wordt door autoantistoffen en voornamelijk voorkomt bij vrouwen tijdens de geslachtsrijpe periode. De prevalentie wordt geschat op 40 tot 200 per 100.000 bij, respectievelijk, het Kaukasische en Afro-Amerikaanse ras.¹

SLE is niet één ziekte, maar een combinatie van klinische beelden. De American College of Rheumatology (ACR) heeft classificatiecriteria voor SLE voorgesteld. De reden hiervan is dat de eerdere ACR-criteria voor SLE waren opgesteld om een differentiatie te maken tussen SLE en andere auto-immuunziekten en niet met de doelstelling om direct de diagnose SLE te kunnen stellen.² De klinische manifestaties van de ziekte zijn zeer divers en kunnen uiteenlopen van niet-specifieke symptomen zoals algehele malaise tot huidafwijkingen, vasculaire afwijkingen en zelfs levensbedreigend nierfalen.

SLE wordt serologisch gekarakteriseerd door een breed spectrum aan auto-antilichamen die gericht zijn tegen DNA, RNA en andere nucleaire en cytoplasmatische antigenen. De aanwezigheid van anti-dsDNA-antistoffen is vrij specifiek voor SLE. De titer van anti-dsDNA-antistoffen fluctueert met de ziekteactiviteit, waarbij een titerstijging gezien kan worden wanneer er sprake is van verhoogde ziekteactiviteit.³

Hoewel de pathogenese van SLE niet geheel duidelijk is, wordt over het algemeen aangenomen dat een combinatie van omgevings-, hormonale en genetische factoren een belangrijke rol spelen. SLE wordt beschouwd als een immuuncomplexziekte. Hiernaast echter spelen T-lymfocyten een belangrijke rol. Deze zijn nodig om de productie van hoogavide autoantistoffen door B-lymfocyten te stimuleren.

Recente studies suggereren dat een verhoogde productie van type I interferon (IFN-alpha/beta) een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van SLE. Huidlaesies zijn geïnfiltrerd met grote aantallen plasmacytoïde dendritische cellen, die belangrijke producenten van IFN zijn.³

De behandeling van SLE is multifactorieel en betreft onder andere een goede instructie van de patiënt. Voordat de therapie gestart wordt moet de behandelaar het type SLE vaststellen en op basis daarvan een behandelprogramma opstellen. Algemene therapeutische interventies zijn vermijden van UV-licht, behandelen van infecties, cardiovasculaire risico factoren en behandeling van complicaties zoals bijvoorbeeld osteoporose. In de jaren '50 bestond de

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a prototypical autoimmune disease principally affecting women during childbearing years. Its prevalence has been estimated at between 40 and 200 per 100,000 in Caucasian and Afro-Caribbean populations, respectively. SLE is not one disease, but a series of clinical pictures associated into a syndrome. The American College of Rheumatology (ACR) have proposed revised classification criteria for SLE. However, the ACR-criteria for SLE were established for the differentiation of SLE from other autoimmune diseases and not for the direct diagnosis of SLE. Although the exact aetiopathogenesis of SLE remains uncertain, there is consensus that its aetiology is dependent upon a combination of environmental, hormonal and genetic factors. SLE can be considered as an immune complex disease. It is, however, generally agreed that in SLE autoreactive T cells are necessary to activate B cells, which stimulate proliferation and the production of autoantibodies. Recent studies suggest that increased production of type I interferons (IFN-alpha/beta) plays an important role in the pathophysiology of the disease. Treatment of SLE is multi-factorial and includes patient education. General therapeutic considerations include avoidance of ultraviolet light, general management of infections, cardiovascular risk factors and treatment of complications including osteoporosis. Initial therapy in the 1950s consisted of glucocorticosteroids and antimalarials, which are still very important in the treatment of SLE. Many other drugs have been used in the treatment of SLE including COX-inhibitors, cyclosporin, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, intravenous immunoglobulins, thalidomide, and systemic or topical tacrolimus. Best clinical practice should be based on experienced and continuous knowledge in the field and when available on evidence-based clinical studies.

systemische lupus erythematosus - diagnose - therapie

systemic lupus erythematosus - diagnosis - therapy

therapie uit glucocorticosteroiden en antimalaria-medicatie, die op dit moment nog steeds een belangrijk deel uitmaken van de behandeling van de patiënt met SLE. Daarnaast zijn veel andere medicijnen toegepast bij SLE zoals COX-remmers, ciclosporine, azathioprine, methotrexate, cyclofosfamide, mycophenolaat-mofetil, intraveneuze immunoglobulinen, thalidomide en systemische of topische tacrolimus. Recentelijk is er vooruitgang geboekt in de recombinant DNA-technologie (biologicals), dit resulteert reeds in behandelingen die specifiek aangrijpen in het immuunsy-

steem. Een voorbeeld hiervan is B-cel targeted therapie met anti-CD20 (rituximab) bij patiënten met SLE.^{4,5}

De behandeling van SLE zal continu geëvalueerd moeten worden aan de hand van recente klinische onderzoeken. In de afgelopen 40 jaar is de prognose van patiënten met een SLE verbeterd, de tienjaars overleving is nu ongeveer 90%. De recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie zal gaan bijdragen aan meer begrip omtrent de pathogenese van SLE, maar ook aan de ontwikkeling van diagnostiek en behandeling. De verwachting is dan ook dat deze ontwikkeling, in combinatie met klinische ervaring en klinische studies, de morbiditeit en prognose van SLE zullen gaan verbeteren.

LITERATUUR

1. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 551-8.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40: 1725.
3. Rahman A, Giles I, Haley J, Isenberg D. Systemic analysis of sequences of anti-DNA antibodies relevance to theories of origin and pathogenicity. *Lupus* 2002; 11:807-23.
4. Goldblatt F, Isenberg DA. New therapies for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2005;140:205-12.
5. Keystone E. B cell targeted therapies. *Arthritis Res Ther* 2005;7 Suppl 3:S13-8.

Sclerodermie

E.M.G.J. de Jong

INLEIDING

Sclerodermie is een brede term waaronder zowel gelocaliseerde sclerodermie valt (LScl) als systemische sclerose (SScl). Het onderscheid tussen beide is meestal op klinische gronden te maken. Histopathologisch onderzoek en laboratoriumonderzoek kunnen hierop een goede aanvulling zijn. In dit artikel zal ingegaan worden op de verschillende vormen van sclerodermie, relevante diagnostische testen en zal een update van de therapie mogelijkheden gegeven worden.

CLASSIFICATIE

Sclerodermie omvat een spectrum van aandoeningen gekarakteriseerd door cutane sclerose. Er wordt onderscheid gemaakt in primaire en secundaire sclerodermie; deze laatste wordt ook wel pseudo-sclerodermie genoemd (tabel 1).¹ De primaire vormen worden onderverdeeld in gelocaliseerde en systemische sclerodermie. Gelocaliseerde sclerodermie is in de praktijk van de dermatoloog de meest voorkomende vorm. In deze categorie worden onderscheiden morfea, lineaire sclerodermie en diepe morfea. Systemische sclerodermie wordt onderverdeeld in gelimiteerde systemische sclerose (LSScl) en diffuse systemische sclerose (DSScl).

Sclerose van de huid kan echter niet alleen bij sclerodermie maar ook bij mixed connective tissue disease (MCTD) worden gezien. Een aparte plaats wordt inge-

Samenvatting

In dit artikel wordt kort ingegaan op de verschillende vormen van sclerodermie, mogelijkheden voor diagnostiek en de consequenties voor therapie. Een gerichte anamnese en klinisch onderzoek zijn de belangrijkste handvaten om onderscheid te kunnen maken tussen de verschillende vormen van sclerodermie.

Summary

In this article the various forms of scleroderma are briefly described, in combination with diagnostic possibilities and the consequences for treatment. Specific anamnesis and clinical investigation are the most important tools to distinguish between the various forms of scleroderma.

morfea - huid - therapie

morphea - skin - scleroderma

nomen door de eosinofiele fasciitis, die als een tussenform tussen gelocaliseerde en systemische sclerodermie kan worden beschouwd.

EPIDEMIOLOGIE

Gelocaliseerde en systemische sclerodermie komen meer voor bij vrouwen dan bij mannen: de verhoudingen bedragen 3:1 en 5:1, respectievelijk. De incidentie per 100.000 bedraagt 2,7 voor gelocaliseerde en 1,9 voor systemische sclerodermie. De prevalentie per 100.000 is 50-220 bij gelocaliseerde en 0,4-29 bij systemische sclerodermie.

Tabel 1. Onderscheid tussen primaire en secundaire cutane sclerose.¹

Primaire cutane sclerose

Gelocaliseerde sclerodermie
 Morfea
 Lineaire sclerodermie
 Diepe morfea

Systemische sclerodermie
 Gelimiteerd
 Diffuus

Cutane sclerose als onderdeel van een over-
 lapsyndroom
 Mixed connective tissue disease
 Ongedifferentieerd connective tissue
 disease
 Anders

*Secundaire cutane sclerose (pseudosclero-
 dermie) (al dan niet met systemische sclerose /
 systemische ziekte)*

Chronische graft versus host disease
 Geneesmiddelen
 Expositie aan chemicaliën / toxines
 Traumatisch
 Metabole aandoeningen
 Genetische aandoeningen
 Mucinose
 Maligniteit
 Blootstelling aan straling
 Neurologisch
 Postinfectieus

Tabel 2. Systemische sclerose: diagnostische criteria.

ACR-criteria voor de classificatie van SSc

- 'Major' criterium: verdikking van huid, proximaal van de vingers
- 'Minor' criteria: sclerodactylie
vingertop ulcera/littekens
pulmonale fibrose

-> major of 2 minor criteria = systemische scleroses
 (sensitiviteit 93%, specificiteit 95%)

Tabel 3. Systemische sclerose: symptomen en kenmerken.

- Huidsclerose (sclerodactylie 90%)
- Fenomeen van Raynaud (95%)
- Oesophagus-dysmobiliteit à reflux (90%)
- Autoantilichamen (ANA 90%)
- Betrokkenheid van inwendige organen (long, darm, hart, nier)

DIAGNOSTIEK

Gelocaliseerde sclerodermie (LScl) is vaak een klinische diagnose. Histologisch onderzoek kan de diagnose bevestigen en toont toegenomen en compact collageen. Bloedonderzoek draagt meestal weinig bij aan de diagnostiek. Bij 20-50% van de patiënten wordt een positieve ANA gerapporteerd; een positieve reumafactor kan bij 40% gevonden worden.⁴ Deze testen zijn weinig specifiek; onlangs zijn echter antinucleosoom-antilichamen en specifieke reumafactor isotopen gerapporteerd.^{5,6} In de meest recent richtlijnen, die echter al van 1996 dateren wordt geadviseerd *Borrelia*-serologie te bepalen; de associatie van LScl met *Borrelia*-infecties is echter nog steeds omstrede.

Bij de afwezigheid van het fenomeen van Raynaud en de afwezigheid van sclerodactylie is de kans op systemische sclerose zeer klein. De kans dat LScl overgaat in SSc bij afwezigheid van het fenomeen van Raynaud is te verwaarlozen. De diagnose systemische sclerose wordt gesteld aan de hand van de ACR-criteria⁷, die worden samengevat in tabel 2. De klinische manifestaties van

De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose gesteld wordt is 33 jaar bij gelocaliseerde en 49 jaar bij systemische sclerodermie.^{2,3} Alleen lineaire sclerodermie komt evenveel voor bij mannen als bij vrouwen, en de diagnose wordt voornamelijk gesteld op de kinderleeftijd. Het grootste aantal patiënten met gelocaliseerde sclerodermie heeft plaque type morfea (56%), gevolgd door lineaire sclerodermie (20%), gegeneraliseerde morfea (13%) en diepe morfea (11%).

Tabel 4. Classificatie van diffuse en gelimiteerde systemische sclerose.¹

	Gelimiteerd	Diffuus
% van totale SSC	~80%	~20%
Uitbreidbaarheid van de huid	distale extremiteiten, gelaat	distale/proximale extremiteiten, gelaat, romp
Raynaud-fenomeen	kan 10-15 jaar voorafgaan	1 jaar voor het begin van de huidsclerose
Betrokkenheid interne organen	gastro-intestinaal, pulmonaal, spier + skelet	gastro-intestinaal, pulmonaal, spier + skelet, nier, hart
Antinucleaire antilichamen	95%	95%
Anti-centromeer-antilichamen	50%	<5%
Anti-topo-I-antilichamen	15%	30%
Anti-RNAP-III- antilichamen	2%	45%

systemische sclerose zijn weergegeven in tabel 3. Het onderscheid tussen gelimiteerde en diffuse systemische sclerodermie kan worden gemaakt op grond van klinische en serologische bevindingen: deze worden samengevat in tabel 4. Meest opvallende dermatologische manifestaties zijn dat bij LSScl de sclerose beperkt is tot vingers, distale extremiteiten en gelaat. Bij DSScl is de sclerose van de huid uitgebreid tot de proximale extremiteiten en de romp. Het beloop van de DSScl is over het algemeen dramatischer. Snelle progressie is meer regel dan uitzondering. Histopathologisch onderzoek kan geen duidelijk onderscheid maken tussen LSScl en SScl, hoewel er met behulp van specifieke kleuringstechnieken wel verschillen aan te geven zijn.⁸ Eosinofiele fasciitis is meestal symmetrisch gelokaliseerd aan de extremiteiten, met vrijlaten van de handen, de voeten en het gelaat. In eerste instantie ontstaat oedeem en erytheem, gevolgd door forse fibrose. Vaak is er een 'cobble-stone'-aspect te vinden (figuur 1). Contracturen en verlies van mobiliteit ontstaan snel. Het fenomeen van Raynaud is afwezig en autoimmuuserologie normaal. De diagnose eosinofiele fasciitis wordt bevestigd door een huidspierfascie-biopsie, waarbij ontstekingsinfiltraat gevonden wordt met eosinofiele granulocyten in de fascie en het subfasciale spierweefsel. Tevens wordt meestal eosinofilie in het bloed gevonden, in combinatie met een verhoogde bezinking en hypergammaglobulinemie.



Figuur 1. Cobblestone-aspect bij eosinofiele fasciitis.

THERAPIE

Over de therapeutische opties bij LScl zijn weinig gecontroleerde studies gepubliceerd. Veelal gaat het om open studies of casuïstieken. Bovendien gaat LScl vaak spontaan in remissie, zeker bij de beperkte vormen (50% in 4 jaar).² Indicaties voor behandeling zijn uitgebreide vormen en de lineaire sclerodermie, zeker wanneer deze zich ter plaatse van gewrichten manifesteert. Complicaties kunnen dan bestaan uit asymmetrie, flexiecontracturen en verminderde groei van een extremiteit.

Ook bij de andere vormen van LScl worden bij 11-44% van de mensen substantiële beperkingen gezien.² In eerste instantie kan behandeld worden met lokaal geapliceerde corticosteroiden, eventueel intralaesionaal. Ook zijn goede resultaten gemeld met lokaal vitamine D9 en met tacrolimus.¹⁰

Bij patiënten met uitgebreide of snel progressieve LScl zijn vele therapieën toegepast, zoals oraal calcitriol, retinoïden, penicillamine, interferon- γ en PUVA. Orale immunosuppressie met corticosteroiden, methotrexaat, ciclosporine en cyclofosfamide is effectief.⁴ Ook fotodynamische therapie is met succes toegepast.¹¹ Recenter studies tonen dat behandeling met UVA-1 (340-400 nm) effectief kan zijn bij de behandeling van morfea.¹² De belichtingschema's van verschillende studies zijn weergegeven in tabel 5.

Bij eosinofiele fasciitis bestaat de behandeling veelal uit prednison in combinatie met methotrexaat of azathioprine (Imuran®). Ook de combinatie prednison met UVA-1 lijkt veelbelovend.

Bij systemische sclerose zal de behandeling veelal geschieden door de reumatoloog, vaak in samenwerking met de dermatoloog. Therapie voor de sclerotische

Tabel 5. Belichtingsschemata voor de behandeling van morfea.

Dosis (J/cm ²)	Aantal behandelingen	Cumulatieve dosis (J/cm ²)	Aantal patiënten	Bron
48	20	960	8	De Rie et al. ¹³
30	30	900	7	Camacho et al. ¹⁴
20	30	600	20	Kerscher et al. ¹⁵
130	30	3900	10	Stege et al. ¹⁶
20	30	600	7	Stege et al. ¹⁶
20	24	480	5	Gruss et al. ¹⁷

huidlaesie bij deze patiënten kan plaatsvinden op dezelfde manier als bij LScl.

Specifieke orgaan-gerelateerde problemen vereisen uiteraard daarop gerichte behandeling. Het grootste deel van deze patiënten lijdt aan het fenomeen van Raynaud. Behandeling daarvan is veelal moeilijk, maar kan worden gedaan d.m.v. vaatverwijdende medicatie, zoals nifedipine, trombocytenuitstroomremmers of

iloprost (Ilomedine®).

Immunosuppressieve therapie met methotrexaat, cyclofosfamide, azathioprine of hoge doses cyclofosfamide in combinatie met autologe stamceltransplantatie is met succes toegepast.¹⁸ De prognose van patiënten met SScl en pulmonale hypertensie is fors verbeterd door de introductie van de endotheline-receptorantagonist bosentan (Tracleer®).¹⁹

LITERATUUR

1. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER. Guidelines of care for scleroderma and sclerodermoid disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 609-614.
2. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD, et al. The epidemiology of morfea (localized scleroderma) in Olmstead Country, 1960-1993. *J Rheumatol* 1997; 24: 73-80.
3. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthr Rheum* 1998; 41: 778-799.
4. Hank A, English JC. Localized and systemic scleroderma. *Semin Cut Med Surg* 2001; 20: 27-37.
5. Sato S, Koderia M, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K. Antinucleosome antibody is a major autoantibody in localized scleroderma. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1182-8.
6. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Rheumatoid factor isotypes in localized scleroderma. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30:405-8.
7. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association. Diagnostic and Therapeutic Criteria committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthr Rheum* 1980; 23: 581-588.
8. Seyger MM, van den Hoogen FH, van Vlijmen-Willems IM, et al. Localized and systemic scleroderma show different histological responses to methotrexate therapy. *J Pathol* 2001; 193: 511-516.
9. Cunningham BB, Landells ID, Langman C, et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:211-215.
10. Manusco G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005; 152:180-2.
11. Karrer S, Abels C, Landthaler M, et al. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 2000;80:26-27.
12. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degitz K. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005 21:157-65.
13. de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, et al. Evaluation of medium-dose UVA 1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier Transform method. *Dermatology* 2003;207:298-301.
14. Camacho NR, Sanchez JE, Marin RF, et al. Medium-dose UVA 1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:697-9.
15. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, et al. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:21-6.
16. Stege H, Berneburg M, Humke S, et al. High-dose UVA 1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36 (pt 1):938-44.
17. Gruss C, Stucker M, Kobyletzki G, et al. Low dose UVA 1 phototherapy in disabling pansclerotic morphoea of childhood. *Br J Dermatol* 1997;136:293-4.
18. Hough RE, Snowden JA, Wulffraat NM. Haemopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: a European perspective. *Br J Haematol* 2005; 128: 432-59.
19. Kirchengast M, Luz M. Endothelin receptor antagonists: clinical realities and future directions. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:182-91.

Cutane manifestaties van endocrinologische aandoeningen

J. Lambert, A. Bracke

Vele endocrinologische aandoeningen kunnen gepaard gaan met huidafwijkingen. In dit artikel worden de dermatologische manifestaties van aandoeningen van de hypofyse, de bijnier en de schildklier besproken.

1. HYPOFYSAIRE AANDOENINGEN^{1,2}

Acromegalie

Een overmaat aan groeihormoon wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door een adenoom van de hypofyse. Door een stijging van insulin-like growth factor-1 (IGF-1) wordt de synthese van collageen en glycosaminoglycanen in de huid en het skelet gestimuleerd.

Hierdoor krijgen deze patiënten een karakteristiek gelaat met een prognatisme, een vergroot voorhoofd, verbrede interdentale ruimten en verlengde en verdikte vingers. Mogelijke cutane manifestaties van acromegalie zijn een protrusie en verdikking van de onderlip, oedeemateuze en verdikte oogleden, macroglossie, multipele skin tags (fibroma molle), vergrote poriën, hyperhidrosis, vette huid door verhoogde sebumproductie, acne en cutis gyratea. Deze patiënten hebben vaak platte, brede en snel-groeiende nagels.

Andere kenmerken van deze aandoening kunnen zijn: hartfalen, hypertensie, visusproblemen en hoofdpijn (door de tumor), artropathie, carpaaltunnelsyndroom en proximale myopathie.

Bij vermoeden van deze aandoening kan groeihormoon in het serum bepaald worden, maar omdat deze parameter een grote diurnale variatie heeft, is een plasma IGF-1-bepaling een betere diagnostische test. Een suppressietest met glucose, een GH-RH (growth hormone releasing-hormone) stimulatietest en MRI kunnen bijdragen tot de diagnose.

Hypofysaire insufficiëntie

Insufficiëntie van de adenohipofyse kan invloed hebben op één of meerdere hormonen. In een klassieke casus van hypopituitarisme zijn alle hormonale functies van de hypofyse in wisselende mate betrokken. Het klinisch beeld wordt beïnvloed door de hormonale uitval. Een cellulaire destructie van de hypofyse (bijvoorbeeld door infecties), familiale afwijkingen, maligniteiten en adenomen kunnen een hypofysaire insufficiëntie veroorzaken.

Samenvatting

Vele endocrinologische aandoeningen kunnen met huidafwijkingen gepaard gaan. In dit artikel worden de dermatologische manifestaties van hypofysaire aandoeningen (acromegalie en hypofysaire insufficiëntie), bijnierpathologie (hyper- en hypocortisisme en schildklierpathologie (hyper- en hypothyroidie) behandeld. De nadruk ligt daarbij op de kliniek en de diagnostische procedures.

Summary

Many endocrine diseases can present cutaneous manifestations. In this article, the cutaneous pathology of pituitary syndromes (hyperpituitarism and pituitary insufficiency), adrenal syndromes (Cushing's disease, Cushing's syndrome, adrenal insufficiency), and thyroid diseases (hyperthyroidism and hypothyroidism) will be presented. The focus will be on the clinical signs and symptoms and on diagnostic procedures.

**endocrinopathie - hypofyse - bijnier -
schildklier - Cushing**

**pituitary syndromes - adrenal syndromes -
thyroid diseases**

Klinisch treft men bij deze patiënten een bleke huid aan (door een daling van het MSH), carotenemie (door hypothyroidie) en een verlies van secundaire beharing (door een daling van gonadotrofinen). Door fijne rimpelvorming en droogte van de huid zien de patiënten er vaak ouder uit. Een nagelaantasting met onycholyse, longitudinale ribbelvorming en een bruine verkleuring is mogelijk.

De bloedspiegels van prolactine, IGF-1, TSH, T4, cortisol en gonadotrofinen zijn meestal verlaagd. Een gezichtsveldonderzoek kan afwijkingen vertonen, indien een tumoreus proces druk uitoefent op het chiasma opticum, dat naast de hypofyse gelegen is. Een MRI van de hypofyse is in dat geval geïndiceerd.

2. BIJNIERAFWIJINGEN^{1,2}

Hypercortisisme

Een overmaat aan cortisol in serum kan ontstaan op hypofysair niveau (ziekte van Cushing), waar - meestal door een adenoom - ACTH (adrenocorticotroop hormoon) geproduceerd wordt. Een ectopische productie van ACTH of CRH (corticotropine-releasing hormone) door een kleincellig longcarcinoom of een carcinoïdu-

mor stimuleert de bijnier tot verhoogde cortisolproductie. Minder frequent is de bijnier zelf de oorzaak van een cortisolstijging (syndroom van Cushing). Ook een exogene toediening van cortisol kan hypercorticisme geven. De huidmanifestaties zijn nagenoeg dezelfde of de oorzaak endogeen of iatrogeen is. In geval van een bijnierpathologie zullen er ook afwijkingen voorkomen die gemedieerd worden door de androgenen.

In klassieke gevallen hebben patiënten met hypercorticisme een vetstapeling op de romp met vorming van de karakteristieke 'buffalo hump' en op het gelaat, het zogenaamde 'vollemaansgezicht'. De ledematen daarentegen zijn tenger. De huid wordt bij deze patiënten atrofisch en fragiel, er ontstaan teleangiëctasieën en striae. Acneiforme laesies kunnen gevormd worden. In tegenstelling met wat bij acne vulgaris gezien wordt, zijn de laesies hier uniform en worden er geen comedonen of cysten gevormd. Een bestaande acne vulgaris kan wel verergeren. Door een onderdrukking van de immuniteit komen infecties met gisten en dermatofyten frequenter voor. Een klein percentage van de patiënten met de ziekte van Cushing krijgt een hyperpigmentatie, doordat via een stijging van het POMC (pro-opio-melanocortine) niet alleen het ACTH, maar eveneens het MSH (melanocyten-stimulerend hormoon) stijgt. Bij het syndroom van Cushing door primaire bijnierpathologie kan door androgeenproductie hirsutisme en androgenisatie bij vrouwen optreden. Bij mannen is feminisatie mogelijk door simultane productie van oestrogenen. Ook acanthosis nigricans kan zich voordoen.

Als screeningstesten worden hier cortisolbepaling op 24-uur urine en een dexamethason-suppressietest aangeraden.

Hypocorticisme

Iatrogene bijnierinsufficiëntie treedt op na het stopzetten van een langdurige behandeling met corticosteroiden. Een primaire bijnierinsufficiëntie (ziekte van Addison) ontstaat vaak op auto-immuun-basis (meestal in het kader van een polyglandulair endocrien-syndroom), maar eveneens door destructie van de bijniercellen door infecties (bijvoorbeeld tuberculose), metastasen of door bloedingen. Secundair of tertiair hypocorticisme ontstaat bij, respectievelijk, hypofysaire of hypothalamische afwijkingen.

Algemene symptomen zijn gewichtsverlies, anorexie, moeheid, orthostatische hypotensie, vertigo, abdominale pijn en amenorrhoe.

Typisch ontstaat er een hyperpigmentatie met een specifiek patroon: zonblootgestelde delen, littekens, huidplooien en frictieplaatsen zoals oksels, perineum, tepels, knieën en ellebogen. Hyperpigmentatie van de palmaire plooien bij patiënten met een licht huidtype is zeer suggestief voor een Addison. Hyperpigmentatie van de mucosae komt frequent voor: mondslijmvlies, tandvles, tong, vagina en anus. Een longitudinale melanonychie is ook mogelijk.

Gelijktijdig voorkomen van andere auto-immuunziekten is mogelijk. Associatie met auto-immuun schildklierlijden en/of insuline afhankelijke diabetes wijst op polyglandulair auto-immuun-syndroom type II.

Door routineonderzoeken kunnen anemie, lymfocytose, hyponatriëmie, hyperkaliëmie en hypoglykemie ontdekt worden. Andere bevindingen zijn een verminderde cortisolproductie na CRH-toediening en een verminderde ACTH- en cortisolproductie bij een insulinetolerantietest. Primaire bijnierafwijkingen kunnen ontdekt worden door een ACTH-bepaling, bijnierantilichamen en een CRH-test.

3. SCHILDKLIERPATHOLOGIE^{1,2,3}

Hyperthyroïdie

Hyperthyroïdie wordt in de meerderheid van de gevallen veroorzaakt door de ziekte van Graves, een auto-immuun schildklierandoening en door schildklieradenomen. Minder frequent zijn infecties en hypofysaire afwijkingen de oorzaak.

Een verhoogde sympathische activiteit zorgt voor een vasodilatatie, waardoor deze patiënten vaak een warme huid, flushing, palmair erytheem en hyperhidrosis (voornamelijk palmoplantair) krijgen. Het haar wordt fijner en bij ongeveer 30% ontstaat er een diffuse, niet-cicatriciele alopecia. De nagels worden dun en er kan koilonychie en onycholyse optreden (Plummer's nails). Pretibiaal myxoedeem, schildklier-acropachie (vide infra) en exoftalmie vormen de Diamond's triade, die voorkomt bij patiënten met de ziekte van Graves. Pretibiaal myxoedeem is meestal een laat symptoom en komt bij 1-10% van de patiënten met hyperthyroïdie voor. De voornaamste lokalisatie is de pretibiale regio, maar het kan ook voorkomen op de hallux, laag abdominaal, op de armen, de schouders en in de nek. In de overgrote meerderheid wordt myxoedeem veroorzaakt door hyperthyroïdie, doch andere oorzaken zijn mogelijk, zoals voornamelijk chronische stasis dermatitis. Histopathologisch ontstaat er een verdikte dermis door afzetting van zure mucopolysacchariden met aantrekking van water en scheiding van collageenvezels. Klinisch worden verschillende types onderscheiden: scherp afgelijnde noduli, plaques, diffus non-pitting oedeem en de veel zeldzamere vormen, namelijk de polypoïde en de elephantiasis-vorm. Meestal zijn het bilaterale en asymmetrische, niet-pijnlijke roze tot huidskleurige noduli of plaques, die ook geel en wasachtig kunnen voorkomen. Een peau d'orange-aspect is vrij typisch en af en toe wordt er over de laesies een lokale hypertrichose of hyperhidrose gezien.

Zelden (<1%) ontstaat er bij de thyrotoxische patiënten een thyroïd acropachie, met typische clubbing van vingers en tenen, zwelling van weke weefsels van handen en voeten en periostale botvorming, waarbij specifieke radiologische veranderingen optreden.

Pruritus, urticaria en angio-oedeem komen af en toe voor bij hyperthyroïdie. Deze symptomen verdwijnen bij behandeling van de schildklierandoening. Geassocieerde auto-immuunandoeningen met cutane manifestaties kunnen eveneens aanwezig zijn, zoals vitiligo en bulleuze aandoeningen, zoals pemphigus vulgaris en bul-

leus pemfigoïd. TSH is vaak onderdrukt voordat er een stijging is van T3 of T4, tenzij de hyperthyroïdie secundair is aan een stijging van TRH of TSH. Een isotopenscan kan de oorzaak van de hyperthyroïdie (bijvoorbeeld) aan het licht brengen.

Hypothyroïdie

De meest frequente oorzaak van hypothyroïdie is Hashimoto-thyroiditis, een auto-immuun schildklier-aandoening, waarbij de patiënten na een aanvankelijke hyperthyroïde status overgaan naar een hypothyroïdie. Iatrogene (radioactief jodiumbehandeling van thyrotoxicose, behandeling met lithium), secundaire (hypofysair gebrek aan TSH), tertiaire (hypothalamisch gebrek aan TRH) of congenitale (bijvoorbeeld afwezigheid van de schildklier)oorzaken komen minder frequent voor.

Door een dermale accumulatie van hydrofiele mucopolysacchariden ontstaat er een opgeblazen aspect van het gelaat. Madarosis of teken van Hertog is een verlies van het laterale derde van de wenkbrauwen, maar dit is geen specifiek kenmerk van deze aandoening, aangezien het ook vaak bij oudere mensen met normale schildklierfunctie voorkomt. De huid krijgt een gelige, bleke kleur door bindweefselveranderingen in de dermis, door carotenemie en door vasoconstrictie. In de lever is er een verminderde omzetting van caroteen in vitamine A, waardoor, voornamelijk palmoplantair en in de nasolabiale plooien, de huid een gelige kleur krijgt. Xerosis en mogelijk ook een verworven palmoplantaire keratodermie kunnen optreden. Het

haar wordt droog en breekbaar en het ontstaan van een diffuse, niet-verlittekenende alopecia is mogelijk. De nagels zijn dun, gestreept en breekbaar en gaan trager groeien. Tot slot zijn er heel wat aandoeningen die in associatie kunnen voorkomen met Hashimoto-thyroiditis. Tot de cutane aandoeningen in dit kader behoren onder meer alopecia areata, vitiligo, dermatitis herpetiformis en chronische mucocutane candidiasis.

T3 en T4 zijn verlaagd bij hypothyroïdie. TSH is gestegen bij een primaire hypothyroïdie, maar bij hypofysair falen is het verlaagd of onmeetbaar. Bepaling van serum TSH wordt aangeraden als eerste screening.

Ten slotte willen we nog vermelden dat in de literatuur casus beschreven zijn van patiënten met therapieresistente urticaria of angio-oedeem met schildklierantistoffen, maar met een normale schildklierfunctie, waarbij een behandeling met schildklierhormoon een verbetering gaf van het probleem.

LITERATUUR

1. Graham RM, Cox NH. Systemic disease and the skin. In: Burns T, et al. (Red). Rook's textbook of dermatology. 7de editie. Londen: Blackwell Publishing, 2004, pp. 59.1-59.10.
2. Leonhardt JM, Heymann WR. Cutaneous manifestations of other endocrine diseases. In: Freedberg IM, et al. (Red). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6^{de} editie. New York: McGraw-Hill, 2003, pp. 1662-1670.
3. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 641-59.

Porfyrieën

R. Roelandts

Porfyrynes zijn cyclische tetrapyrolen die zowel vrij kunnen voorkomen als gebonden aan metalen. Vrije porfyrynes hebben geen bekende nuttige biologische functies. Ze vertonen een intense rode fluorescentie bij bestraling met elektromagnetische straling met golflengtes van van 400-410 nm en kunnen in aanwezigheid van zuurstof fotodynamische reacties uitlokken. Bij lokale of systemische toediening kunnen ze fotosensibiliseren.

Metaalgebonden porfyrynes daarentegen hebben wel belangrijke biologische functies. In aanwezigheid van ijzer spelen ze een rol bij de vorming van haem en in aanwezigheid van magnesium kunnen het precursoren zijn voor chlorofyl bij planten of bij de synthese van vitamine B12 bij de mens.

De haemsynthese gebeurt in verschillende stappen waarvoor telkens specifieke enzymen nodig zijn.

Samenvatting

De porfyrieën omvatten een heterogene groep van aandoeningen die allemaal gekenmerkt worden door een stoornis in de haemsynthese. Omdat niet alle tussenproducten fotosensibiliseren, vertonen niet alle porfyrieën huidlaesies. Het klinisch beeld kan suggestief zijn voor de diagnose van een bepaalde porfyrie, maar voor een zekerheidsdiagnose is het nodig de porfyrynespiegels te bepalen in de rode bloedcellen, het plasma, de urine en de feces.

Summary

The porphyrias are a group of disorders characterized by a defect in the haem synthesis. Because not all intermediary products are photosensitizers, several porphyrias do not have skin symptoms. Although the clinical pattern can be very suggestive, porphyrin determination is essential for the final diagnosis.

porfyrieën - porphyria cutanea tarda - erythropoëtische protoporfyrie

porphyria - porphyria cutanea tarda - erythropoetic protoporphyria

Afhankelijk van een eventueel enzymtekort kan een specifieke vorm van porfyrie optreden. Op die manier zijn er verschillende soorten porfyriën, zoals de ALA-dehydratase-deficiënte porfyrie, de acute intermitterende porfyrie, de congenitale erythro-poëtische porfyrie van Gunther, de porphyria cutanea tarda, de hepato-erythro-poëtische protoporfyrie, de hereditaire coproporfyrie, de Harder-porfyrie, de porphyria variegata en de erythro-poëtische protoporfyrie (tabel 1).

ALA-DEHYDRATASE-DEFICIËNTE PORFYRIE

Deze vorm van porfyrie werd voor het eerst beschreven in 1979¹ en is zeer zeldzaam.

De activiteit van het ALA-dehydratase is minder dan 5% van normaal, waardoor de omzetting van delta-aminolevulinezuur (ALA) naar porfobilinogeen gestoord is. Het is een autosomaal recessieve aandoening. De symptomen die hierbij optreden zijn vergelijkbaar met die van een acute intermitterende porfyrie met acute buikklachten, perifere neuropathie en paresen, maar er treden geen huidlaesies op. De diagnose wordt gesteld aan de hand van het sterk gestegen ALA in de urine en in het plasma.

ACUTE INTERMITTERENDE PORFYRIE

Deze aandoening werd voor het eerst grondig beschreven in 1937 door Waldenstrom.² De prevalentie bedraagt ongeveer 1,5 gevallen per 100.000 inwoners. De omzetting van porfobilinogeen tot hydroxymethylbilane is gestoord, doordat het enzym porfobilinogeen-deaminase ongeveer tot 50% van zijn activiteit is teruggevallen. De aandoening kan geprovoceerd worden door infecties, door ondervoeding en door inname van bepaalde geneesmiddelen. Meestal beginnen de symptomen na de puberteit met acute episoden van buikpijn en braken, perifere neuropathie en paresen. Er is geen lichtovergevoeligheid en er zijn geen huidlaesies. De diagnose wordt gesteld op grond van het gestegen ALA en het gestegen porfobilinogeen in de urine. De behandeling bestaat vooral uit het vermijden van provocerende factoren.

CONGENITALE ERYTROPOËTISCHE PORFYRIE (ZIEKTE VAN GÜNTHER)

Bij deze aandoening is de omzetting van het hydroxymethylbilane tot uroporfyrinogeen (urogeen) III gestoord, doordat het enzym urogeen III-cosynthase deficiënt werkt. De reductie moet minstens 80% zijn. Het gaat om een zeer zeldzame, autosomaal recessieve aandoening, die voor het eerst werd beschreven in 1911.³ Het is de ernstigste vorm van porfyrie en begint gewoonlijk op vroege kinderleeftijd. Het eerste teken is meestal een donkerbrui-

ne of rode urine. De aandoening gaat gepaard met een uitgesproken lichtovergevoeligheid, met een abnormale huidfragiliteit, de vorming van vesikels, bullae en erosies, en met uitgesproken varioliforme littekens. Er ontstaan ankylosen met verlies van de nagels, resorptie van de distale phalangen en misvormingen van de vingers.

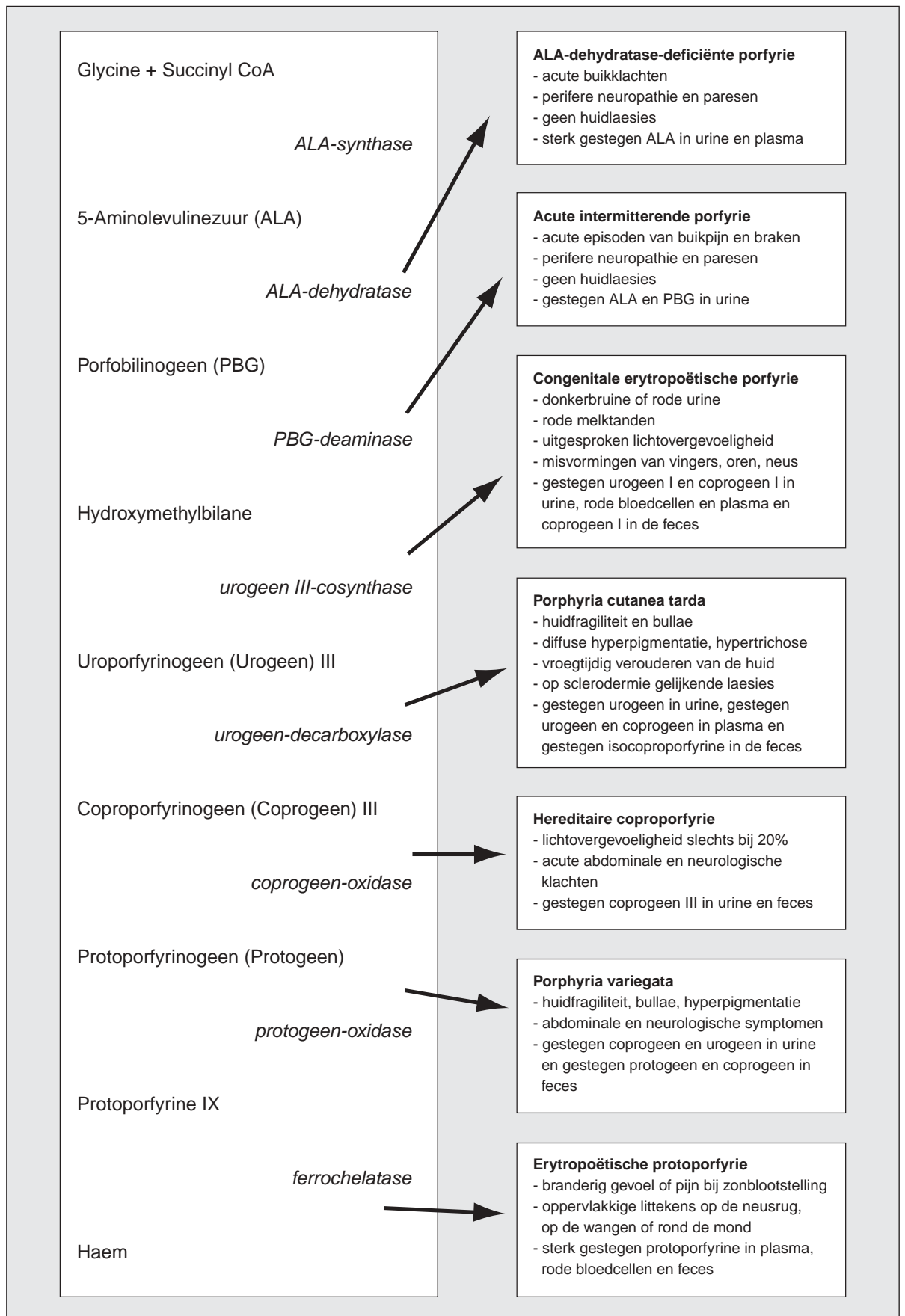
Verder is er hyperpigmentatie en sclerose op de wangen met misvormingen van de oren en van de neus. Er kan tevens alopecia optreden van de hoofdhaaren en lanugotype hypertrichose in het gezicht, op de rug en de ledematen. Kenmerkend en pathognomonisch zijn de rode melktanden. Porfyrienebepalingen in de urine en de rode bloedcellen laten een verhoogd gehalte aan urogeen I en coproporfyrinogeen (coprogeen) I zien. In de feces is de hoeveelheid coprogeen I gestegen. De behandeling van deze aandoening is teleurstellend.

PORPHYRIA CUTANEA TARDA

Porphyria cutanea tarda is de meest voorkomende vorm van porfyrie (ongeveer 1,5 tot 3,5 personen per 100.000 inwoners). De aandoening werd voor het eerst beschreven onder deze naam in 1937.² De omzetting van urogeen III naar 7,6-carboxyl porfyrinogeen III is gestoord, omdat het urogeen-decarboxylase deficiënt werkt. Men onderscheidt drie types van porphyria cutanea tarda. Het type I is een sporadische vorm die optreedt na overmatig gebruik van alcohol of bij langdurig gebruik van oestrogenpreparaten en die gepaard gaat met een deficiëntie van het urogeen-decarboxylase in de lever. Type II is een autosomaal dominante vorm, gekenmerkt door een deficiëntie van het urogeen-decarboxylase in de lever en in de rode bloedcellen. Type III is een familiair voorkomende vorm met normale urogeen-decarboxylase-activiteit.

De aandoening begint gewoonlijk op volwassen leeftijd met huidfragiliteit op de zonblootgestelde delen. Er ontstaan erosies na krabben, wat men soms het teken van Dean noemt. Verder kunnen onder invloed van zonbestraling en door traumata vesikels en blaren optreden, met nadien oppervlakkige littekens en milia. Meestal komen de laesies voor op de handruggen, maar ook op het gezicht en op de onderarmen kunnen zich problemen voordoen. Na een tijdje ontstaat een diffuse reticulair of gevlekte hyperpigmentatie op de aan de zon blootgestelde delen, met eventueel pigmentatie van de nagels. Er kan eveneens een hypertrichose optreden frontotemporaal, op de wangen, op de oren en op de armen met haren die lijken op lanugohaar. Verder kan de huid vroegtijdig verouderen, met rimpelvorming en cutis rhomboidalis nuchae. Bij 1 op 3 patiënten kunnen ook op sclerodermie gelijkende laesies optreden op het gezicht, in de nek, op de thorax en op het behaarde hoofd, met soms diffuus haarverlies.

Porfyrienebepalingen in de feces tonen een sterk gestegen isocoproporfyriene III. Urogeen I-III is gestegen in de urine. De rode bloedcellen tonen normale porfyriene-spiegels.



Tabel 1. Enzymdefecten, soorten porfyriën, symptomen en gestegen porfyriëgehaltenes.

Als behandeling zal men in de eerste plaats alcohol, oestrogenen en ijzer moeten vermijden. Een teveel aan ijzer komt meestal door alcoholisme, maar kan soms het gevolg zijn van de inname van ijzertabletten. Ook moet de huid beschermd worden tegen de zon. Verder kan chloroquine 125 mg 2x/week of hydroxychloroquine 200 mg 1x of 2x/week als behandeling gegeven worden. Men kan ook wekelijks een flebotomie doen tot het hemoglobinegehalte rond de 10-11 g/dl is of het serumijzer tussen 50-60 µg/dl.

HEPATO-ERYTROPOËTISCHE PORFYRIE

Dit is een zeldzame autosomaal recessieve aandoening, die voor de eerste maal werd beschreven in 1969.⁴ De omzetting van het urogeen III tot 7,6-carboxyl porfyrinogeen III is gestoord, omdat het enzym urogeen-decarboxylase teruggevallen is tot minder dan 10% van zijn normale activiteit, wat nog veel minder is dan bij een porphyria cutanea tarda. Vanaf de geboorte is de urine al donker verkleurd en de lichtovergevoeligheid zal reeds optreden vóór de leeftijd van 2 jaar. Er ontstaat een branderig gevoel, jeuk en blaarvorming bij zonblootstelling, met littekenvorming, en sclerodermiforme veranderingen met mutilaties. Er treedt hypertrichose en hyperpigmentatie op, die toenemen met de leeftijd. Soms zijn de tanden rood gekleurd. Ook hemolytische anemie en splenomegalie kunnen optreden. De lichtovergevoeligheid zal verminderen met de leeftijd.

De levertests zijn normaal. Bij porfyriebepaling in de feces vindt men een sterk verhoogd isocoproporfyrine III, zoals het geval is bij een porphyria cutanea tarda. In de urine vindt men een gestegen urogeen I-III, eveneens zoals bij een porphyria cutanea tarda. De rode bloedcellen vertonen sterk gestegen protoporfyrines.

HEREDITAIRE COPROPORFYRIE

Deze aandoening is zeldzaam, autosomaal dominant en werd voor het eerst beschreven in 1955.⁵ De omzetting van het coproporfyrinogeen (coprogeen) III tot protoporfyrinogeen (protogeen) is gestoord, omdat het enzym coprogeen-oxidase tot 50% van zijn normale activiteit is teruggevallen. Lichtovergevoeligheid kan bij een beperkt percentage der gevallen optreden, maar de belangrijkste symptomen zijn acute abdominale en neurologische klachten, zoals het geval is bij een acute intermitterende porfyrie en een porphyria variegata. Porfyriebepalingen in de urine en in de feces tonen een verhoogde hoeveelheid coprogeen.

HARDER-PORFYRIE

Harder-porfyrie werd voor het eerst beschreven in 1983 en wordt gekenmerkt door een verminderde activiteit van het enzym coprogeen-oxidase, dat tot 10% van zijn

normale activiteit is teruggevallen, waardoor de omzetting van coprogeen III tot protogeen gestoord is.⁶ Het gaat hier eigenlijk om een homozygote vorm van de hereditaire coproporfyrine.

PORPHYRIA VARIEGATA

Deze autosomaal dominante aandoening wordt gekenmerkt door een deficiënte werking van het protogeen-oxidase, waardoor de omzetting van protogeen tot protoporfyrine IX gestoord is. Porphyria variegata komt het meest frequent voor bij Zuid-Afrikaanse blanken. De meeste patiënten stammen af van hetzelfde paar Nederlandse immigranten. Kenmerken van de aandoening zijn huidfragiliteit, vorming van bullae, peri-orbitale hypertrichose en een gevlekte hyperpigmentatie, zoals ook het geval is bij een porphyria cutanea tarda. Verder zijn er abdominale en neurologische symptomen, zoals ook het geval is bij een acute intermitterende porfyrie. Bij porfyriebepaling vindt men een verhoogde hoeveelheid coprogeen en urogeen in de urine en een gestegen protogeen en coprogeen in de faeces.

ERYTROPOËTISCHE PROTOPORFYRIE

Deze aandoening is autosomaal dominant met variabele expressie. Er bestaat ook een autosomaal recessief type, dat kan leiden tot zware leveraantasting. De eerste gedetailleerde beschrijving van de aandoening dateert van 1961, waarbij zowel in Engeland als in Duitsland de pathogenese werd beschreven.^{7,8}

Bij een erytropoëtische protoporfyrine is de allerlaatste stap in de haemsynthese, de omzetting van protoporfyrine IX tot haem, gestoord, doordat het enzym ferrochelatase teruggevallen is tot 15% van zijn normale activiteit. Het klinisch beeld bestaat uit acute episoden van een branderig gevoel of pijn bij zonblootstelling, met verergering wanneer er veel wind is. Meestal treden de klachten op in het gezicht en aan de handen. Soms kan er erythemvorming zijn met bullae en een persistent oedeem. Urticariële laesies zijn zeldzaam. Wanneer men goed kijkt, kan men soms oppervlakkige littekens terugvinden op de neusrug of kleine ronde littekens op de wangen of lijnvormige littekens rond de mond. Er kan ook een lichte verdikking optreden aan de handruggen met vorming van 'sinaasappelhuid'.

De diagnose van de aandoening is gebaseerd op de typische pijnsteken bij zonblootstelling. De rode bloedcellen kunnen fluoresceren. Men vindt een sterk gestegen protoporfyrine in de rode bloedcellen, in het plasma en in de feces. Er zijn geen gestegen porfyriewaarden in de urine.

De voorkeursbehandeling bestaat traditioneel uit bèta-caroteen. Ook lichttherapie, zowel UVB- als PUVA-therapie, kan gunstig werken. Verder dient men op te letten met gebruik van operatielampen en moet men leveraantasting zoveel mogelijk proberen te voorkomen.

De behandeling met bèta-caroteen bestaat gewoonlijk uit een orale dosis van 30 tot 90 mg/dag bij kinderen en van 100 tot 180 mg/dag bij volwassenen. Het duurt ongeveer zes weken voordat maximale protectie optreedt, zodat bèta-caroteen het beste enkele weken vóór de zomblootstelling of de vakantie opgestart kan worden. Er is een minimale plasmaspiegel nodig van 600 µg/dl. Met bèta-caroteen treedt een geelverkleuring van de huid op, maar niet van de sclerae. Wanneer een patiënt onvoldoende bescherming heeft met bèta-caroteen kan lichttherapie interessant zijn. In onze streken dient lichttherapie hiervoor opgestart te worden rond eind april–begin mei, met eenzelfde beginindosis als bij psoriasis. De behandelfrequentie bedraagt 3x/week. Meestal heeft men tussen 20 en 30 belichtingen nodig, zowel met UVB als met PUVA, om een afdoende bescherming te verkrijgen. Preventie van leveraantasting gebeurt door zoveel mogelijk alcohol, barbituraten, sulfonamiden, oestrogenen en anticonceptiva te vermijden.

LITERATUUR

1. Doss M, von Tiepermann R, Schneider J, et al. New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. *Klin Wochenschr* 1979; 57: 1123-27.
2. Waldenstrom J. Studien über Porphyrie. *Acta Med Scand* 1937; suppl. 82: 133.
3. Gunther H. Die Hämatorporphyrie. *Dtsch Arch Klin Med* 1911; 105: 89.
4. Pinol Aguade J, Castells A, Indacochea A. A case of biochemically unclassifiable hepatic porphyria. *Br J Dermatol* 1969; 81: 270.
4. Berger H, Goldberg A. Hereditary coproporphyrin. *Br Med J* 1955; 2: 85.
5. Nordmann Y, Grandchamp B, de Verneuil H, et al. Harderoporphyria: a variant of hereditary coproporphyrin. *J Clin Invest* 1983; 72: 1139-49.
6. Magnus IA, Jarrett A, Prankerd TA, et al. Erythropoietic protoporphyria. A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyriaemia. *Lancet* 1961; II: 448-51.
7. Langhof H, Müller H, Rietschel I. Untersuchungen zur familiären, protoporphyrinämischen Lichturticaria. *Arch Klin Exp Dermatol* 1961; 212: 506-18.

Paraneoplastische syndromen in de dermatologie

R.I.F. van der Waal,^{1*} P.H.Th.J. Slee,² K.C. Kuypers³

Huid- en slijmvliesklachten en -verschijnselen die geassocieerd zijn met een neoplasma kunnen optreden bij genodermatosen, waarbij kanker op kan treden of onderdeel vormen van paraneoplastische mucocutane syndromen.¹ De laatste groep omvat huid- en slijmvliesklachten en -verschijnselen geassocieerd met een neoplasma, waarbij deze klachten en verschijnselen niet direct worden veroorzaakt door de tumor zelf of metastasen daarvan, maar door producten van het neoplasma. Voorbeelden van dergelijke producten zijn hormoonachtige peptiden, antilichamen of immuuncomplexen en cytokines.

Curth postuleerde in 1976 voor het eerst een zestal criteria voor een aandoening om als paraneoplastisch syndroom te kunnen worden gerekend:² 1) De mucocutane afwijking en het neoplasma treden ongeveer tegelijkertijd op (bijv. dermatomyositis); 2) de mucocutane afwijking en het neoplasma hebben ongeveer een parallel beloop (bijv. acanthosis nigricans); 3) bij bepaalde syndromen is het begin noch het beloop van de mucocutane afwijking en het neoplasma afhankelijk van elkaar, omdat beide onderdeel vormen van een genetisch syndroom (bijv. syndroom van Gardner); 4) het is een specifiek

Samenvatting

Paraneoplastische syndromen bestaan uit huid- en slijmvliesklachten en verschijnselen die geassocieerd zijn met een onderliggend neoplasma. Voor een paraneoplastisch syndroom gelden twee criteria: 1) mucocutane afwijking en neoplasma treden ongeveer tegelijkertijd op; 2) mucocutane afwijking en neoplasma hebben ongeveer een parallel beloop. Een overzicht van paraneoplastische syndromen zal worden gepresenteerd, waarbij paraneoplastische pemphigus, amyloïdose van de tong en hypertrichosis lanuginosa acquisita nader zullen worden toegelicht.

Summary

Paraneoplastic syndromes comprise signs and symptoms of skin and mucosal membranes in the context of an associated neoplasm. Currently, the two criteria that should be fulfilled before a condition and neoplasm can be regarded as paraneoplastic syndrome are as follows: 1) both conditions start at about the same time; 2) both conditions follow a parallel course. An overview of paraneoplastic syndromes is outlined and the following will be presented in detail: paraneoplastic pemphigus, amyloidosis of the tongue, and hypertrichosis lanuginosa acquisita.

paraneoplastisch syndroom - mucocutaan - neoplasma - paraneoplasie

paraneoplastic syndromes - mucocutaneous - neoplasm

Afdeling Dermatologie¹, Interne Geneeskunde² en Pathologie³, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

*Correspondentieadres:

Dr. R.I.F. van der Waal, Afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein, E-mail: r.waal@antonius.net.

adv La Roche Possay fc

pag 401

soort tumor die in samenhang met een bepaalde mucocutane afwijking optreedt (bijv. adenocarcinoom bij acanthosis nigricans); 5) de mucocutane afwijking komt weinig voor (bijv. hypertrichosis lanuginosa acquisita); en tot slot 6) er bestaat een hoge associatie tussen de mucocutane afwijking en het neoplasma.

Tegenwoordig zijn afwijkingen die aan voornoemd derde criterium voldoen juist geclassificeerd als genodermatosen waarbij kanker op kan treden. Curth's² criteria 4, 5 en 6 zijn niet essentieel gebleken om een mucocutane afwijking tot onderdeel van een paraneoplastisch syndroom te bestempelen en kunnen zelfs tot onderrapportage van paraneoplastische syndromen leiden.³

Van Curth's criteria² zijn derhalve eerstgenoemde twee tegenwoordig nog van belang om te toetsen of een bepaalde aandoening als onderdeel van een paraneoplastisch syndroom kan worden aangemerkt:^{1,3}

1. mucocutane afwijking en neoplasma treden ongeveer tegelijkertijd op;
2. mucocutane afwijking en neoplasma hebben ongeveer een parallel beloop.

Paraneoplastische mucocutane aandoeningen kunnen als alarmsignaal optreden voor onderliggende interne maligniteiten. Daarbij bieden ze theoretisch tevens de

mogelijkheid van vroege(re) herkenning van en interventie met betrekking tot de maligniteiten.

Als voorbeelden van paraneoplastische syndromen zullen paraneoplastische pemphigus⁴, amyloidose van de tong⁵ en hypertrichosis lanuginosa acquisita⁶ tijdens de voordracht nader worden besproken.

LITERATUUR

1. Cohen PR, Kurzrock R. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24:334-59.
2. Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL, et al. (Red.). *Cancer of the skin: biology-diagnosis-management*. Philadelphia: Saunders, 1976:1308-41.
3. McLean DI. Toward a definition of cutaneous paraneoplastic syndrome. *Clin Dermatol* 1993;11:11-3.
4. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004;40:553-62.
5. van der Waal RIF, van de Scheur MR, Huijgens PC, Starink TM, van der Waal I. Amyloidosis of the tongue as a paraneoplastic marker of plasma cell dyscrasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:444-7.
6. Slee PHTJ, Verzijlbergen JF, Schagen van Leeuwen JH, van der Waal RIF. Acquired hypertrichosis, a rare paraneoplastic syndrome in various cancers. *J Clin Oncol (in press)*.

Koepokken; niet van de koe maar van de kat

S. Kerre, N. van Strijthem

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese en voorgeschiedenis

Een 44-jarige patiënte werd naar ons verwezen wegens een sinds één week bestaande laesie op het voorhoofd en vergrote, pijnlijke lymfeklieren in de hals. Er was tevens een toenemende zwelling van het gelaat gepaard met lichte koorts en een griepig gevoel. Omdat er voorafgaand contact geweest was met een kat, werd door de internisten gedacht aan een kattenkrabziekte.

Het laboratoriumonderzoek (volledig bloedbeeld, bezinking, bloedkweken en *Bartonella*-serologie) was normaal uitgevallen. Er was een behandeling ingesteld met clindamycine driemaal 300 mg/dag gedurende een week. Dit gaf slechts een langzame verbetering van de algemene klachten.

Omdat de afwijkinghuid waarmee patiënte zich presenteerde klinisch sterk op orf leek, werd contact met schapen, geiten of koeien nagevraagd. Er bleek alleen contact geweest te zijn met een verwaarloosd katje dat talrijke korsten op de huid had vertoond.

Klinisch beeld

Het klinisch onderzoek toont een verheven geïlcereerde laesie met inflammatoire randen op het voorhoofd (figuur 1) met duidelijk palpabele lymfeklieren in de hals.

Histologie

Het histologisch onderzoek toont een volledig gecrotiseerde en gedeeltelijk geërodeerde epidermis die



Figuur 1. Geïlcereerde laesie op het voorhoofd met inflammatoire rand.

Samenvatting

Behalve de veel voorkomende mollusca contagiosa zijn pokkenvirusinfecties bij de mens zeldzaam en meestal het gevolg van contact met schapen (orf) en koeieniers (melkersnoduli). In deze casuïstiek wordt een nog zeldzamer vorm van pokkenvirusinfectie beschreven, namelijk een koepokvirus opgelopen via een kat.

Summary

Apart from the frequently seen mollusca contagiosa, poxvirusinfections in humans are rare and mostly due to contact with sheep (orf) and cows (milker's nodules). This case report describes an even more rare form of pox infection, a skin infection with a cowpox virus acquired from a cat.

zoönose - pokkenvirus - kat

zoonosis - poxvirus - cat

geïnfiltreerd wordt door neutrofielen en plaatselijk kleine hoopjes bacteriën. In de resterende epidermiscellen worden diverse eosinofiele inclusielichaampjes gezien. Ze liggen verspreid over de volledige breedte van het preparaat. Dit histologische beeld past bij pokkenvirusinfectie.

Diagnose

Kattenpokvirusinfectie.

Therapie en beloop

Na 3 weken behandeling met zilverulfadiazinecrème heelde de laesie met een klein ingezonken litteken.

BESPREKING

Een kattenpokvirusinfectie is een zoönose die wordt veroorzaakt door het koepokvirus. Dit virus behoort tot de orthopoxvirussen waartoe ook variola, vaccinia en het apenpokkenvirus behoren.¹

In tegenstelling tot wat de naam doet vermoeden, komt het koepokvirus tegenwoordig vooral voor bij wilde knaagdieren. Besmetting bij de mens is gewoonlijk het gevolg van contact met een geïnfecteerde kat of - in zeldzame gevallen - met een knaagdier. De kat zelf wordt meestal via wondjes door knaagdieren geïnfecteerd. In uitzonderlijke gevallen wordt de infectie opgelopen via dieren uit een dierentuin.

Bij de kat ontstaan lokale en vervolgens ook systemische symptomen (koorts, braken, spierzwakte). In geval

Dr. S. Kerre¹, Dr. N. Van Strijthem²

¹ Gijmelsesteenweg 16 Aarschot-Imeldaziekenhuis, Bonheiden

² Centraal Laboratorium, Antwerpen, België

van immunosuppressie veroorzaakt door kattenleukemie of infectie met kattenimmunodeficiëntievirus kan dit evolueren naar ernstige ziekte met dodelijke afloop.

Onze patiënte heeft het virus waarschijnlijk opgelopen van een kat. De huidafwijkingen daarvan met korsten werd door de dierenarts beschouwd als een bacteriële infectie. Nadat diverse kuren met antibiotica niet effectief waren gebleken, werd besloten het diertje te laten inslapen. Ofschoon de diagnose bij de kat niet met zekerheid is gesteld, bleek uit navraag bij veterinaire specialisten op dit gebied (Department of Veterinary Pathology, University of Liverpool) dat de laesies van het katje konden passen bij een infectie met koepokvirus.

Parapoxvirussen, die ook tot de pokvirusfamilie behoren, zijn veel beter bekend in de dermatologische literatuur en wel als veroorzakers van orf en melkernoduli. Literatuurmeldingen over pokinfecties door katten zijn zeldzaam, mogelijk t.g.v. onderrapportage. Het klinische beeld doet immers eerder aan een kattenkrabziekte, een bacteriële infectie of een herpesinfectie denken. Bovendien kan de laesie op orf lijken. De associatie tussen dergelijke laesies en katten is onvoldoende bekend.²

De typische kliniek van een kattenpokvirusinfectie is die van een steriele pustel die hemorragisch wordt en omgeven is door een forse inflammatoire halo met aanwezigheid van locoregionale klieren. Algemene symptomen met koorts, malaise en oftalmologische complicaties (conjunctivitis, keratitis) kunnen optreden. Cutane uitbreiding onder de vorm van multipele, necrotiserende laesies bij patiënten met atopisch eczeem of M. Darier beschreven, evenals systeemaantasting met zelfs fatale afloop bij immuunsuppressie. De klinisch gestelde diagnose kan bevestigd worden door histologie, eventueel aangevuld met elektronenmicroscopie of PCR. Spontane genezing binnen 3 tot 12 weken is de regel.³

LITERATUUR

1. Diven DG. An overview of poxviruses. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1-16.
2. Steinborn A, Essbauer S, Marsch WCh. Human cowpox/catpox infection. A potentially unrecognized disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:607-10.
3. Hawranek T, Tritscher M, Muss WH, et al. Feline orthopoxvirus infection transmitted from cat to human. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:513-8.

Ziekte van Grover: een moeilijk te stellen diagnose

L. Constandt, C. Pauwels

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een man van 42 jaar vertoont een acute huiduitslag op de romp, de bovenarmen, de onderarmen en de dijen, bestaande uit papels, papulovesikels, korsten en krabefecten. Overigens is de huid erg droog en zijn de talrijke lentigines opvallend. Het gelaat, de handpalmen, de voetzolen, de nagels en de mucosae vertonen geen afwijkingen. De jeuk is intens, vooral 's avonds en bij warmte.

Patiënt zelf, zijn zoon, zus en moeder hebben constitutioneel eczeem. Andere huidziekten in de familie zijn er niet. Als enige medicatie neemt de patiënt sinds de kinderjaren fenobarbital voor epilepsie.

Op grond van het klinisch beeld, de persoonlijke en de familieanamnese wordt de diagnose atopisch eczeem gesteld. Een korte lokale behandeling met lokale corticosteroiden is effectief. De patiënt blijft maandenlang vrij van afwijkingen.

Na overvloedig zweten bij sport doet zich een recidief voor, waarbij hetzelfde klinische beeld gezien wordt

Samenvatting

De ziekte van Grover treft vooral mannen van middelbare en oudere leeftijd. De huidafwijkingen op romp en proximale ledematen zijn polymorf en soms geassocieerd met atopisch eczeem, contactallergie en door de zon beschadigde huid. Hierdoor kan de diagnose vaak pas aan de hand van de histologische bevindingen (focale acantholysis) gesteld worden.

Summary

Grover's disease is seen predominantly in middle aged and elderly men. The lesions on the trunk and proximal extremities can be polymorphic and sometimes associated with atopic dermatitis, contact allergy and solar damage. Therefore, the diagnosis can easily be missed and is often made on the basis of histological findings (focal acantholysis).

ziekte van Grover - atopie - lentigines

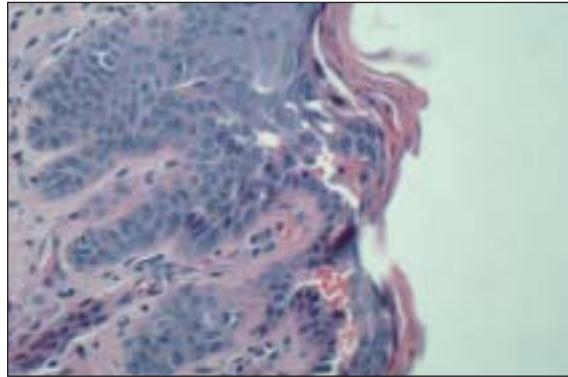
Grover's disease - atopy - lentigines

(figuur 1). Een therapie met lokale corticosteroiden baat deze keer niet.

Het histologisch onderzoek toont in de epidermis een opvallend focus met suprabasale spleetvorming door



Figuur 1. Polymorf beeld van papels, crustae, krabeffecten en lentigines.



Figuur 2. Focus van acantholysis met suprabasale spleetvorming en dyskeratosis.

acantholyse en enkele dyskeratotische cellen (figuur 2).

Op basis van de deze histologische bevindingen, de anamnese en het klinische beeld wordt nu de diagnose van ziekte van Grover gesteld.

Naast locale corticosteroïden en systemische antihistaminica wordt 25 mg acitretine (Neotigason®) gegeven. Wegens toenemende jeuk en branderig gevoel worden na zes weken alleen nog locale corticoïden en emollientia gesmeerd. Het succes daarvan is echter matig.

BESPREKING

De ziekte van Grover treft vooral mannen van middelbare en oudere leeftijd. Polymorfe laesies veroorzaken intense jeuk op de romp en de proximale ledematen. De etiologie is onbekend. Provocerende factoren zijn warmte, zweten, bedlegerigheid, zonlicht, frictie, polyester kleding en bepaalde medicijnen. Atopisch eczeem, contactallergie en zonbeschadigde huid komen soms gelijktijdig voor en bemoeilijken het stellen van de juiste diagnose.^{1,2}

Histologische kenmerken zijn acantholysis en dyskeratose, geassocieerd met intraepidermale spleet- en

vesikelvorming. De acantholysis is meer focaal dan bij de ziekte van Darier, bij de ziekte van Hailey-Hailey en bij pemphigus vulgaris. Directe immunofluorescentie is negatief.

De behandeling is moeilijk. Uiteraard worden provocerende factoren zo veel mogelijk gemedend. Topische behandeling bestaat uit corticosteroïden en calcipotriol. Ook kunnen systemisch antihistaminica en synthetische retinoiden gegeven worden. Ofschoon dat wat paradoxaal lijkt, is PUVA-therapie en UVA-1-fototherapie bij resistente gevallen succesvol gebleken.³ De meeste gevallen van de ziekte van Grover verdwijnen na verloop van tijd vanzelf ('transient'). Er zijn echter ook chronische en recidiverende varianten beschreven.

LITERATUUR

1. Rosina P, Melzani G, Marcelli M et al. Grover's disease (transient acantholytic dermatosis) associated with atopy. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;19:390-391.
2. Cooper SM, Dhittavat J, Millard P, Burge S. Extensive Grover's-like eruption with lentiginous "freckling": report of two cases. *Br J Dermatol* 2004;150:350-352.
3. Breuckmann F, Appelhans C, Altmeyer P, et al. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). *J Am Acad Dermatol* 2005;52:169-170.

Infliximab voor acne inversa (alias hidradenitis suppurativa)?

E. Suys¹, F. d'Heygere²

INLEIDING

Acne inversa is een chronische aandoening met belangrijke morbiditeit, zich uitend door vorming van abscessen, fistels en littekens. De etiologie is niet bekend. Het primaire defect ontstaat in het folliculaire epitheel en niet, zoals vroeger werd aangenomen, in de apocriene klieren.¹ De rol van bacteriën is eerder secundair in het ziekteproces dan primair.

Spontane regressie is uitzonderlijk en alhoewel diverse medische behandelingen zijn beschreven, lijkt vroege heekkundige (chirurgische) interventie aangewezen.¹

De laatste jaren zijn diverse artikelen verschenen die een gunstige invloed van infliximab op de behandeling van acne inversa doen vermoeden.^{2,3}

Infliximab is een monokonaal antilichaam met hoge affiniteit voor tumor necrosis factor (TNF)- α . TNF α induceert pro-inflammatoire cytokines, waardoor er een belangrijke rol van dit eiwit wordt vermoed bij inflammatoire aandoeningen als psoriasis, reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn. Vooral bij acne inversa geassocieerd met de ziekte van Crohn werd een gunstige respons op anti-TNF-alfa-therapie beschreven.^{2,3}

Ziektegeschiedenis

Een 33-jarige vrouw vertoonde sinds meer dan 20 jaar recidiverende abscessen en fistels in de liezen en op de stuit. Zij werd meermaals behandeld met drainage en antibiotica. Ook een therapie met isotretinoïne (Roaccutane[®]) bleek niet succesvol.

Antecedenten: ziekte van Crohn met aantasting van het terminale ileum, thans inactief en nicotineabusus (20 jaar).

Lichamelijk onderzoek

Het klinisch onderzoek toonde uitgebreide littekens in de liezen, op het zitvlak en op de pubis met meerdere, licht inflammatoire, cysteuze structuren met hier en daar uitvloeiën van etter. Ook in de oksels werden soortgelijke laesies gezien.

Behandeling

Als behandeling werd geopteerd voor deroofing van de inflammatoire elementen en voor infliximab na toedienen van een preventieve antituberculeuze therapie met isoniazide vanwege een positieve Mantouxtest. Er werd

Samenvatting

Een 33-jarige vrouw met uitgesproken acne inversa in de oksels, de liezen en perianaal, die sinds meer dan 20 jaar bestond, werd behandeld met infliximab. Er was geen vermindering van bestaande laesies en nieuwe abscessen bleven opkomen. In de recente literatuur wordt therapie met dit anti-TNF α -eiwit als hoopvol voorgesteld, maar tot op heden ontbreken de noodzakelijke gecontroleerde studies.

Summary

A 33-year-old woman suffering for more than 20 years from deep nodules, abscesses and fistulas in the armpits, the groins and around the anus was treated with infliximab without reduction of the lesions. New abscesses continued to appear. In the recent literature infliximab, a chimeric monoclonal antibody for TNF- α , is suggested as a promising agent for treatment of acne inversa. However, there are no controlled studies published.

acne inversa - hidradenitis suppurativa - infliximab

acne inversa - hidradenitis suppurativa - infliximab

3x intraveneus infliximab (Remicade[®]) in een dosering van 5 mg/kg toegediend met een interval van twee maanden, wat echter niet kon verhinderen dat er nieuwe laesies verschenen in de liezen, onder de oksels en op de billen (figuur 1).

BESPREKING

Acne inversa, alias hidradenitis suppurativa, is een chronische aandoening met soms significante morbiditeit.



Figuur 1. Actieve laesies van acne inversa na behandeling met infliximab.

Alleen heelkundige therapieën kunnen tot genezing leiden en medicamenteuze behandelingen geven soms tijdelijke verbetering. In de literatuur zijn acht casus beschreven van patiënten met acne inversa, bij wie al na een eerste toediening van infliximab een goed resultaat werd gezien.^{2,3} Bij onze patiënte werd echter ook na drie behandelingen nog geen vermindering van de laesies waargenomen.

LITERATUUR

1. Jansen T, Altmeyer P, Plewig G. Acne inversa (alias hidradenitis suppurativa). *JEADV* 2001; 15: 532-40.
2. Martinez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflam Bowel Dis* 2001; 7: 323-6.
3. Sullivan TP, Welsh E, Kerdel FA, Burdick AE, Kirsner RS. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1046-49.

Erythema induratum (Bazin)

P.A.F.A. van Neer¹, W.S Kwee²

INLEIDING

Erythema induratum, voor het eerst beschreven door Ernest Bazin in 1861, wordt beschouwd als een tuberculide reactie.¹ Het betreft een cutane nodulaire vasculitis, voornamelijk voorkomend bij vrouwen. Lange tijd werd getwijfeld aan de relatie met tuberculose, maar door de komst van nieuwere detectiemethoden zoals PCR wordt de relatie meer dan waarschijnlijk gemaakt. In deze casus werd een positieve PCR reactie op *Mycobacterium tuberculosis* DNA gevonden bij een patiënte met een lang bestaande nodulaire vasculitis.

Anamnese

Een 44-jarige Marokkaanse vrouw bezocht de polikliniek vanwege persisterende onderhuidse knobbels (figuur 1). Ze heeft deze chronische knobbelvorming al verscheidene jaren. De meeste van deze laesies waren reeds elders chirurgisch verwijderd onder de diagnose atheroomcyste. Eenmaal werd histologisch onderzoek verricht, waarbij granulomateuze ontstekingshaarden en chronische ontsteking werd gevonden. In de brief van de huisarts staat vermeld dat patiënte in het verleden baarmoeder TBC heeft gehad. Bij navraag blijkt bij patiënte eind jaren '70 tuberculose van de uterus en ovaria te zijn vastgesteld. De aandoening werd medicamenteus behandeld door de gynaecoloog. De voorgeschreven kuur werd destijds door patiënte niet geheel afgemaakt. In het midden van de jaren '80 werd een ovariëctomie en tubaresectie verricht.

Dermatologisch onderzoek

Aan de linkerbovenarm, het linkerbeen en de rug werden multipele subcutane noduli geconstateerd. Verder

Samenvatting

In deze casus wordt een patiënte met een erythema induratum van Bazin beschreven, waarbij met behulp van PCR-detectie *Mycobacterium tuberculosis*-DNA in de huidlaesie werd vastgesteld. Deze tuberculide reactie is terug te voeren op een onvoldoende behandelde TBC-infectie van de uterus en ovaria in het verleden.

Summary

In this case report we describe a female patient with erythema induratum of Bazin. With PCR-detection *Mycobacterium tuberculosis* DNA was found in the skin lesion. This tuberculid reaction is a result of an inadequately treated TBC infection of the uterus and ovaries in the past.

erythema induratum - Bazin - tuberculose

erythema induratum - Bazin - tuberculosis

waren vele littekens zichtbaar van eerdere chirurgische ingrepen.

Differentiële diagnose

Ontstoken epidermale cysten, vreemdlichaamgranulomen, panniculitis, vasculitis of granulomateuze ontstekingen in het kader van de doorgemaakte TBC in het verleden.

Histopathologisch onderzoek

Een excisiebiopt van een subcutane nodulus toont een granulomateuze ontsteking, opgebouwd uit epitheloïde cellen en meerkernige reuscellen (figuur 2). Er is sprake van centrale necrose. Rondom is er een chronische ontsteking. De Ziehl-Neelsen-kleuring en Auramine-kleuring zijn bij herhaling negatief. Naast de granulomateuze ontsteking is er arteriitis te zien van kleine arteriën. Gezien de TBC in de voorgeschiedenis wordt een nieuwe excisie geadviseerd voor TBC-kweek en PCR-detectie. De kweek op tuberkelbacillen is negatief, de PCR toont een positieve reactie voor *Mycobacterium tuberculosis* complex en een negatieve reactie op atypische mycobacteriën.

¹ dermatoloog, ² patholoog, Laurentius Ziekenhuis Roermond

Correspondentieadres:

Mgr. Driessenstraat 6, 6043 CV Roermond, Postbus 920, 6040 AX Roermond, Tel.: 0475-382605, E-mail: Dermatologie2@tzzr.nl.



Figuur 1. Subcutane nodulus op de onderrug.

Aanvullend onderzoek

X-thorax: geen aanwijzingen voor pulmonale tbc.
Sputumonderzoek: Ziehl-Neelsen- en Auraminekleuring bij herhaling negatief.

Diagnose

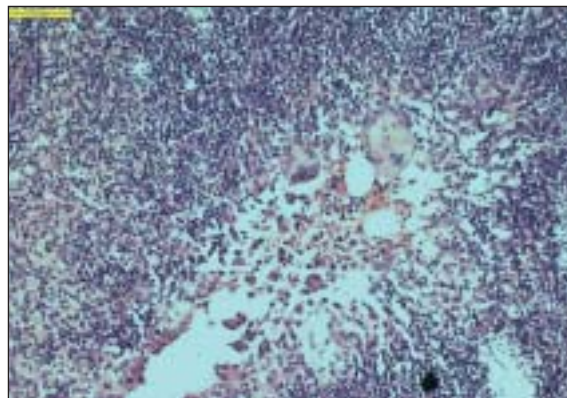
Erythema induratum.

Therapie

In overleg met de collega van de tuberculosebestrijding werd een medicamenteuze behandeling ingesteld. Er werd daarbij rekening gehouden met mogelijke resistentie tegen isoniazide en/of rifampicine, omdat patiënte in het verleden een kuur met tuberculostatica voortijdig had afgebroken. De behandeling bestond uit isoniazide 1 d.d. 300 mg, rifampicine 1 d.d. 600 mg, pyrazinamide 1 d.d. 2000 mg, ethambutol 1 d.d. 1200 mg, moxifloxacin 1 d.d. 400 mg en pyridoxine (vitamine B6) 1 d.d. 20 mg.

BESPREKING

Erythema induratum (EI) kenmerkt zich door gevoelige, paarsrode, geïndureerde en soms ulcererende subcutane noduli, die chronisch recidiveren. De laesies bevinden zich voornamelijk op de benen. Er is een duidelijke voorkeur voor het optreden bij vrouwen.¹ EI is een nodulaire vasculitis die beschouwd wordt als een tuberculide reactie. Tuberculide reacties vormen een heterogene groep van erupties en zijn het gevolg van hematogene disseminatie van mycobacteriële antigenen vanuit een tuberculose



Figuur 2. Granulomateuze ontsteking opgebouwd uit epithe-loïde cellen en meerkernige reuscellen. Centrale necrose. Het geheel is omgeven door een chronisch ontstekingsinfiltraat.

focus bij patiënten met een gemiddelde tot sterke immu-niteit tegen *Mycobacterium tuberculosis*.² Circulerende immuuncomplexen en een necrotiserende vasculitis wij-zen in de richting van een type III reactie. Circulerende memory T cellen tegen mycobacterium antigenen doen een type IV reactie vermoeden. De relatieve bijdrage van type III en type IV kan per individu verschillen. Naast EI worden ook papulonecrotische tuberculide en lichen scrofulosorum als tuberculide reacties beschouwd.

Een causale reactie tussen EI en tuberculose is jaren-lang controversieel geweest. Het is vrijwel onmogelijk gebleken de tuberkelbacil te kweken van de huidlaesies van EI. Bovendien was een actieve tuberculose dikwijls niet aantoonbaar in patiënten met EI. De detectie van DNA van de *Mycobacterium tuberculosis* met behulp van de PCR-techniek maakt een causale relatie tussen EI en tuberculosis aannemelijker.² Zelfs in paucibacillaire vormen van cutane tuberculose met een atypische histo-logische en klinische presentatie kan de PCR-methode in een snelle en sensitieve detectie van *Mycobacterium tuberculosis* voorzien.³ Behandeling van EI is identiek aan die van systemische tuberculose.

LITERATUUR

1. Ramos-e-Silva M, Ribeiro de Castro MC. Mycobacterial infections. In: Bologna JL, Jorizzo JL and Rapini RP, (red). Londen: Mosby 2003. Dermatology, 2003: volume 1, 1145-64.
2. Schneider JW, Jordaan HF, Geiger DH, Victor T, Van Helden PD, Rossouw DJ. Erythema induratum of Bazin. *Am J Dermatopathol* 1995;17:350-6.
3. Hsiao PF, Tzen CY, Chen HC and Su HY. Polymerase chain reaction based on detection of *Mycobacterium Tuberculosis* in tissues showing granulomatous inflammation without demonstrable acid-fast bacilli. *Int J Dermatol* 2003;42:281-6.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) bij een kind met een *Mycoplasma pneumoniae*

M.W. Bekkenk¹, M. de Vroomen², H. Brill³,
C. van Krimpen³

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op de polikliniek huidziekten presenteert zich een 7-jaar oud meisje met sinds 3 dagen een snel progressief huidbeeld met koorts, tot 39,5 °C, en algehele malaise. Aanvankelijk bestonden de huidafwijkingen uit rode plaques, door de huisarts en kinderarts geduid als urticaria, en derhalve werd zij behandeld met clemastine (Tavegil®) 1 mg 2 d.d. Bij algemeen onderzoek door de kinderarts werden geen aanwijzingen voor een infectie aan oren, keel, buik en longen gevonden. Haar voorgeschiedenis vermeldt eczeem en astma. De familieanamnese is negatief voor psoriasis. Zij had 2 weken voor aanvang van de klachten een week desloratadine (Aerius®) 2,5 mg per dag geslikt in verband met rhinocconjunctivale klachten, daarnaast slikt zij vitaminepreparaten (vitamine C en vitamine B-complex). Een week voor aanvang van de klachten had zij vanwege obstipatieklachten nog kortdurend Sennacol (een natuurlijke geneesmiddel op basis van sennabladd) gekregen.

Dermatologisch onderzoek

Verspreid over de huid, maar met name op de romp worden vele honderden miliaire, niet-folliculair gebonden pustels gezien op uitgebreide, deels confluerende, erythemateuze plaques (figuur 1). Daarnaast bestaat er een licht oedemateuze zwelling van het gelaat en de beide knieën. Aan de slijmvliezen en genitalia worden geen afwijkingen gezien, ook de perifere lymfklieren zijn niet vergroot.

Aanvullend onderzoek

Bij oriënterend laboratoriumonderzoek wordt een normale bezinking (10 mm/uur), maar een sterk verhoogd aantal leukocyten ($21,2 \times 10^9/l$), met een sterke linksverschuiving (72% granulocyten en 5% staven) gezien. Verder geen afwijkingen aan de leverenzymen en elektrolyten. Een pustel bleek middels de kweek van een uitstrijk steriel.

Histologisch onderzoek

Er werd een huidbiopt genomen van een pustel onder de linkeroksels. Dit toonde een regelmatigige epidermis met

Samenvatting

Er wordt een patiënte van 7 jaar beschreven met een acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die bleek te berusten op een pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae* (MP). AGEP is een - zeker bij kinderen - zeldzame aandoening die meestal ontstaat als reactie op geneesmiddelen. Sporadisch is een pustuleus huidbeeld bij een infectie met *Mycoplasma pneumoniae* in de literatuur gemeld, maar dit is de eerste casus waar huidafwijkingen passend bij AGEP aan de pneumonie voorafgaan.

Summary

A 7-year-old female patient is described with acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). In this case the skin disease was caused by a *Mycoplasma pneumoniae* (MP) pneumonia. AGEP is a, in particular in childhood, rare skin disorder and is usually an adverse reaction to drugs. In the literature pustular skin reactions due to infection with MP are sporadically published, but this is the first case in which the skin lesions diagnostic for AGEP preceded the pneumonia.

acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) - *Mycoplasma pneumoniae* - kind

acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - *Mycoplasma pneumoniae* - child

een subcorneale pustel met hierin overwegend neutrofiële en enkele eosinofiele granulocyten. De dermis was licht oedemateus (figuur 2).

Diagnose

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).

Beleid en beloop

Aangezien AGEP meestal wordt veroorzaakt door medicatie werd allereerst geadviseerd geen vitaminepreparaten en geen antihistaminica meer in te nemen. Verder werd een expectatief beleid gevolgd met dagelijkse controles. Aanvankelijk trad er een duidelijke verbetering op, de huidafwijkingen genazen met voor deze aandoening karakteristieke desquamatie en de koorts verdween. Een week na start van haar huidafwijkingen trad er echter opnieuw koorts op met hierbij nu klachten van

Correspondentieadres:

M.W. Bekkenk, Afdeling Dermatologie¹, Kindergeneeskunde² en Pathologie³, Reinier de Graaf Gasthuis, Reinier de Graafweg 3, 2525 AD Delft, E-mail: Bekkenk@rdgg.nl.

benauwdheid en een conjunctivitis. De huidafwijkingen bleven echter rustig. Bij onderzoek door de kinderarts, waarbij ook een thoraxfoto werd gemaakt, bleek er sprake van een pneumonie. De patiënte werd opgenomen en behandeld met intraveneus cefalosporine. Er trad snel een klinische verbetering op met afname van de koorts en benauwdheid en na vijf dagen kon zij in goede conditie worden ontslagen. De huidafwijkingen waren inmiddels nagenoeg verdwenen. Tijdens de opname bleek door serologisch onderzoek dat de pneumonie werd veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae* (MP).

BESPREKING

AGEP is een zeldzame aandoening die zich presenteert met kleine niet-folliculair gebonden steriele pustels op een erythemateuze bodem en wordt meestal veroorzaakt door systemische medicatie. Deze aandoening werd voor het eerst beschreven door Beylot et al. in 1980.¹ Karakteristiek voor deze aandoening is het typische klinische beeld samen met klachten van koorts (meer dan 38 °C). Het histologisch beeld toont subcorneale pustels met dermaal oedeem, minder frequent worden ook een vasculitis en necrotische keratinocyten gezien.¹ Het beloop is meestal gunstig met een spontaan opkla-

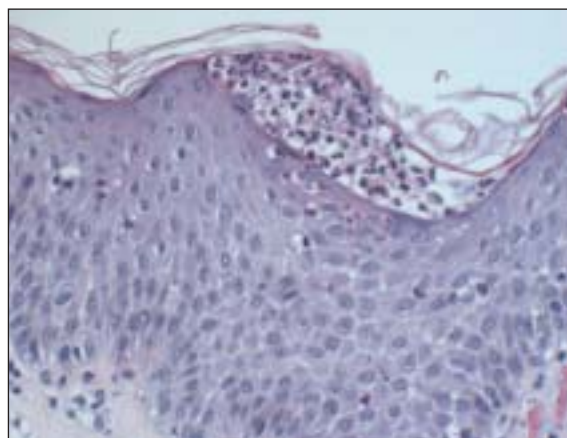


Figuur 1. Vele honderden niet-folliculair gebonden pustels op erythemateuze ondergrond.

ren van het beeld binnen gemiddeld 9 dagen.^{1,2} De aandoening wordt zelden gezien bij kinderen, maar als een AGEP optreedt op kinderleeftijd zijn virale infecties vaker de oorzaak.³ Naast het enterovirus, adenovirus, Epstein-Barr-virus, cytomegalovirus, hepatitis B-virus en Coxsackie B-virus wordt ook *Mycoplasma pneumoniae* genoemd als potentiële veroorzaker van AGEP.^{2,3} De belangrijkste differentiële diagnose met AGEP is de psoriasis pustulosa, van Zumbusch-type; hierbij houden de koorts en het huidbeeld echter veel langer aan dan bij een AGEP. Bovendien treden de klachten bij een AGEP meestal op kort (binnen 24 uur) na inname van een medicijn.

Mycoplasma pneumoniae kan uiteenlopende huidafwijkingen veroorzaken en is een van de bekendste veroorzakers van Stevens-Johnson-syndroom (SJS). Daarnaast zijn erythema exsudativum multiforme, maar ook urticaria in combinatie met artralgie en Henoch-Schönlein-vasculitis beschreven.⁴ Het is een frequente veroorzaker van een pneumonie op kinderleeftijd en hoewel het beloop meestal mild is, kan het aanleiding geven tot ernstige neurologische symptomen. Opvallend is dat in de literatuur een casus met een SJS is beschreven met pustels.⁵ Deze patiënt had uitgebreide erosieve afwijkingen aan de mond, een conjunctivitis en aan de huid naast de subcorneale pustels ook bullae. De in dit artikel beschreven patiënt vertoonde geen afwijkingen aan de slijmvliezen en geen blaren, maar opvallend genoeg wel een conjunctivitis en vanzelfsprekend subcorneale pustels. Mogelijk behoren AGEP en SJS tot eenzelfde spectrum van aandoeningen, waarbij onze casus met name AGEP-kenmerken en de casus van Reichert-Penetrat et al.⁴ vooral SJS-kenmerken had. Het voorkomen van bullae en schietschijflaesies bij een AGEP is overigens vaker gemeld en sluit de diagnose AGEP niet uit.² Ook overlap tussen toxisch epidermale necrolyse en AGEP is eerder beschreven⁶ en moet wellicht in hetzelfde licht worden gezien.

Bij kinderen met steriele pustuleuze huidafwijkingen met of zonder aanwijzingen voor een SJS is verder onderzoek naar een MP-pneumonie met een X-thorax geïndiceerd.



Figuur 2. Subcorneale pustel met overheersend neutrofiële granulocyten.

LITERATUUR

1. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées. A propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venerol* 1980;107:37-48.
2. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-1338.
3. Meadows KP, Egan CA, Vanderhooft S. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP); an uncommon condition in children: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2000;17:399-402.
4. Timitilli A, Di Rocco M, Nattero G, Tacchella A, Giacchino R. Unusual manifestations of infections due to mycoplasma pneumoniae in children. *Infez Med* 2004;12:113-117.
5. Reichert-Penetrat, S, Barbaud A, Antunes A, et al. An unusual form of Stevens-Johnson syndrome with subcorneal pustules associated with mycoplasma pneumoniae infection. *Pediatr Dermatol* 2000;17:202-204.
6. Wensveen CAH, Bouwes Bavinck JN. Overlap acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) en toxische epidermale necrolyse (TEN) *Ned Tijdschr Dermatol Venerol* 2001;11: 22-23.

Inflammatoire darmziekten en huid

M. Garmyn

De belangrijkste inflammatoire darmaandoeningen zijn colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. Colitis ulcerosa is een chronisch recidiverende inflammatoire en ulcererende aandoening van het colon. Colonaantasting begint distaal in het rectum, is continu en is beperkt tot de mucosa. De ziekte van Crohn kan de volledige gastrointestinale tractus aantasten, van de mond tot de anus, maar het rectum wordt vaak gespaard. Aantasting is vaak discontinu met tussenliggende normale gebieden. De ontsteking breidt zich uit over alle lagen van de gastrointestinale wand en histologie geeft het beeld van granulomateuze ontsteking.

Afwijkingen van de huid komen niet zelden voor bij inflammatoire darmaandoeningen. Mucocutane manifestaties van inflammatoire darmaandoeningen kunnen onderverdeeld worden in specifieke laesies, reactieve laesies en andere associaties. Specifieke mucocutane afwijkingen hebben de histologie van de onderliggende inflammatoire darmaandoening en zijn te wijten aan de directe betrokkenheid van de huid of de mucosa in het ziekteproces. Reactieve mucocutane afwijkingen vertonen niet de histologie van de inflammatoire darmaandoening. Ze vertegenwoordigen een reactie op het onderliggende ziekteproces, en kunnen ook bij andere interne aandoeningen aangetroffen worden. Mogelijk berust de pathogenese van deze reactieve mucocutane afwijkingen in sommige gevallen op immunologische basis, en wordt ze gemedieerd door kruisallergie tussen darm- en huidantigenen. Verder zijn er ook nog een aantal zeldzame associaties tussen bepaalde huidaandoeningen en inflammatoire darmaandoeningen te vermelden.

Malabsorptie door de onderliggende inflammatoire darmaandoening kan ook mucocutane afwijkingen veroorzaken. Tenslotte kan de behandeling van de inflammatoire darmaandoening aanleiding geven tot huidafwijkingen. Tabel I geeft een overzicht van de verschillende mucocutane manifestaties van inflammatoire darmziekten. In dit overzichtsartikel worden de belangrijkste specifieke en reactieve mucocutane manifestaties en van inflammatoire darmaandoeningen besproken. Tevens worden in het kort enkele andere dermatologische afwijkingen, geassocieerd aan inflammatoire darmaandoeningen, vermeld.

SPECIFIEKE MUCOCUTANE LAESIES

Fissuren en fistels komen vooral voor bij de ziekte van Crohn en kunnen eventueel het eerste symptoom van

Samenvatting

Huidaantasting komt vaak voor bij inflammatoire darmziekten. De belangrijkste specifieke en reactieve mucocutane afwijkingen bij colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn worden besproken.

Summary

Cutaneous manifestations are common in inflammatory bowel disease. In this review the more common and important specific and reactive mucocutaneous manifestations of colitis ulcerosa and morbus Crohn are discussed.

inflammatoire darmziekte - specifieke huidaantasting - reactieve huidlaesies

inflammatory bowel disease - specific skin lesions - reactive skin lesions

de aandoening zijn. Deze afwijkingen worden praktisch niet gezien bij colitis ulcerosa. Het perineum is het meest frequent aangetast.

Zelden kan de ziekte van Crohn de orale mucosa aantasten. Symptomen zijn: oedeem, nodi identiek aan de darmnodi, en kleine lineaire ulceraties. De afwijkingen worden meestal gevonden op de gingiva en de alveolaire mucosa. Histologie geeft het beeld van granulomen en inflammatoire veranderingen, karakteristiek voor de ziekte van Crohn.

Bij de metastatische Crohn manifesteert het primair inflammatoir proces zich in gebieden buiten de gastrointestinale tractus. De diagnose is gebaseerd op het identiek histologisch beeld, waaronder de niet-verkazende granulomateuze laesies. De huid is de meest frequente lokalisatie bij de metastatische Crohn. De laesies manifesteren zich als ulcererende nodi, meestal in de huidplooiën, submamair en genitaal, maar ze komen ook voor op de extremiteiten. Andere beschreven lokalisaties zijn retroauriculair, navel, penis en vulva.^{1,2}

REACTIEVE MUCOCUTANE LAESIES

Erythema nodosum is de meest frequent geassocieerde cutane afwijking bij inflammatoire darmaandoeningen en blijkt meer voor te komen bij vrouwen. Erythema nodosum wordt gerapporteerd bij 6-15% van de patiënten met de ziekte van Crohn en in 1-9% van de patiënten met colitis ulcerosa.³ Klinisch wordt de aandoening gekenmerkt door het voorkomen van diepe nodeuze infiltraten, vooral gelokaliseerd pretibiaal, maar bij een onderliggende inflammatoire darmaandoening kunnen er ook atypische lokalisaties en chronische vormen optreden. Erythema nodosum

correleert goed met de activiteit van een inflammatoire darmaandoening en komt vaak samen voor met andere extracutane manifestaties, zoals artritis en uveïtis.^{1,2}

Pyoderma gangrenosum is een ulcerende niet-infectieuze aandoening van de huid die gezien wordt bij 1-5% van patiënten met een inflammatoire darmaandoening. Oorspronkelijk werd gerapporteerd dat pyoderma gangrenosum meer voorkomt bij colitis ulcerosa dan bij de ziekte van Crohn. Recentere studies rapporteren een gelijke incidentie bij deze darmaandoeningen.⁴ Pyoderma gangrenosum begint meestal met een erythemateuze nodus of pustel die zich snel uitbreidt in de opgeveende huid en evolueert naar een ulcus met ondermijnende randen. Meestal verloopt pyoderma gangrenosum gelijktijdig met de onderliggende inflammatoire darmaandoening, maar deze aandoening kan ook het eerste symptoom zijn. Het fenomeen pathergie, de ontwikkeling van nieuwe laesies of verergering van bestaande laesies op plaatsen van trauma, is vaak aanwezig. De pyoderma gangrenosum laesies bij inflammatoire darmaandoeningen zijn meestal gelokaliseerd onder de knie. Andere gerapporteerde lokalisaties zijn retroauriculair, peristomaal, op het hoofd of in de nek, vaginaal of op de penis.^{1,5,6}

Pyoderma vegetans is beschreven bij verschillende patiënten met colitis ulcerosa. Deze aandoening begint met vesiculopustels en vegetatieve plaques in de intertriginieuze gebieden. Volgens sommige auteurs is pyoderma vegetans een onvolledige vorm van pyoderma gangrenosum. Hetzelfde geldt voor de vesiculopustuleuze eruptie. Deze wordt door sommigen beschouwd als een aparte entiteit, maar door anderen als een abortieve vorm van pyoderma gangrenosum. Deze vesiculopustuleuze eruptie kan lokaal of gegeneraliseerd zijn en werd beschreven bij sommige patiënten met colitis ulcerosa. Klinisch presenteren de laesies zich als gegroepeerde vesiculopustels, die vervolgens crusteus worden en genezen met hyperpigmentatie.¹

Patiënten met een inflammatoire darmaandoening kunnen verschillende orale laesies ontwikkelen zoals aften, angulaire stomatitis en pyostomatitis vegetans. Deze laatste is de mucosale variant van pyoderma vegetans en presenteert zich als een pustuleuze eruptie van de orale mucosa.²

Cutane vasculitis en periartritis nodosa (PAN) zijn zeldzame cutane manifestaties van inflammatoire darmaandoeningen. Leukocytoclastische vasculitis is meer geassocieerd met colitis ulcerosa, terwijl PAN enkel gerapporteerd is in associatie met de ziekte van Crohn. Leukocytoclastische vasculitis presenteert zich klinisch als palpabele purpura, die kunnen evolueren naar bulleuze, necrotische en ulceratieve laesies. Ze zijn vooral gelokaliseerd op de benen en acrale gebieden. PAN presenteert zich als gevoelige of pijnlijke erythemateuze nodi die vaak ulcereren. Ze zijn meestal gelokaliseerd op de benen, maar er kunnen ook andere gebieden aangetast zijn. Geassocieerde symptomen van PAN zijn livedo reticularis, perifere neuropathie, artralgieën en myalgieën.¹

Het syndroom van Sweet of acute febrile neutrofile dermatose is ook een zeldzame dermatologische manifestatie van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De cutane laesies manifesteren zich als pijnlijke erythemateuze plaques

Tabel 1. Mucocutane afwijkingen bij inflammatoire darmziekten.¹

specifieke laesies
fissuren en fistels
orale ziekte van Crohn
metastatische ziekte van Crohn
reactieve laesies
erythema nodosum
pyoderma gangrenosum
orale aantasting: aften, angulaire stomatitis en pyostomatitis vegetans
pyoderma vegetans
vesiculopustuleuze eruptie
leukocytoclastische vasculitis
cutane polyarteritis nodosa
syndroom van Sweet
andere associaties
epidermolysis bullosa acquisita
“clubbing”
vitiligo
psoriasis
secundaire amyloïdose
bowel-associated dermatosis arthritis-syndroom
huidafwijkingen door malabsorptie
acrodermatitis enteropathica (zink)
scheurbuik (vitamine C)
purpura (vitamine C en K)
pellagra (niacine)
stomatitis, glossitis, angulaire cheilitis (vitamine B)
huidafwijkingen secundair aan de behandeling
steroïdacne en steroïdrosacea
geneesmiddelenreacties
peristomale dermatitis

of nodi die de armen, benen, romp, handen en gelaat bedekken. Andere karakteristieken van Sweet zijn neutrofilie, koorts, artritis en oculaire symptomen, zoals conjunctivitis. Het syndroom van Sweet verloopt meestal parallel met de activiteit van de inflammatoire darmaandoening. In zeldzame gevallen manifesteert het syndroom van Sweet zich eerder dan de inflammatoire darmaandoening.²

ANDERE ASSOCIATIES

Andere zeldzame dermatologische afwijkingen, geassocieerd aan inflammatoire darmaandoeningen, zijn epidermolysis bullosa acquisita (EBA), erythema exsudativum multiforme, urticaria, vitiligo, ‘clubbing’, psoriasis, secundaire amyloïdose en ‘bowel-associated dermatosis arthritis’-syndroom. EBA is een zeldzame verworven bulleuze aandoening, die gekenmerkt wordt door blaarvorming en verlittekening op plaatsen van trauma. Het is een subepidermale blaaraandoening geassocieerd met autoïmmuniteit tegen het collageen VII, de belangrijkste component van de ‘anchoring fibrils’ van de dermo-epidermale junctie. EBA en de ziekte van Crohn komen vaker samen voor dan op basis van toeval verwacht mag wor-

den. Ongeveer 25% van de patiënten met EBA heeft ook de ziekte van Crohn. Psoriasis zou in hogere frequentie voorkomen bij patiënten met de ziekte van Crohn (10%) dan in de normale populatie. Bowel-associated dermatosis-arthritis-syndroom werd oorspronkelijk beschreven bij patiënten die vanwege een morbide obesitas een ileojejunaal bypassoperatie hadden ondergaan. Het syndroom wordt klinisch gekenmerkt door koorts, artritis, myalgieën en een inflammatoire huidruptie bestaande uit vesiculopustels, waarbij het histologisch onderzoek het beeld geeft van een dicht neutrofiel dermaal infiltraat en eventueel een leukocytoclastische vasculitis. Deze aandoening werd vervolgens ook gerapporteerd bij inflammatoire darmaandoeningen. Circulerende immuuncomplexen op systemische geabsorbeerde bacteriële peptidoglycanen zouden aan de basis liggen van deze aandoening.^{1,2}

LITERATUUR

1. Gregory B, Ho VC. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26 (Pt 2): 371-83.
2. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 307-27.
3. Orchard T. Extraintestinal complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 512-7.
4. Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ. Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1454-7.
5. Khurram Baig M, Marquez H, Noguera JJ, Weiss EG, Wexner SD. Topical tacrolimus (FK506) in the treatment of recalcitrant parastomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: report of two cases. *Col Dis* 2004; 6: 250-53.
6. Tromm A, May D, Almus E, et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 39: 137-44.

Haarfollikel-/talgkliertumoren en interne pathologie

Th.M. Starink

INLEIDING

De groep van de haarfollikel- en talgkliertumoren bestaat uit circa 30 morfologisch verschillende typen tumoren. Zij behoren tot de minder frequent voorkomende typen huidtumoren en worden aangetroffen in circa 0,8-3% van alle huidbipten. Het overgrote deel is benigne, maar dat betekent geenszins, dat deze tumoren van triviaal belang zijn. De medische betekenis is meerledig:

1. (Differentieel)diagnostische valkuilen. Voor de praktijk is de mogelijkheid van diagnostische valkuilen bij de afgrenzing van benigne van maligne wel het meest directe en relevante aspect (bijvoorbeeld trichoepithelium versus keratotisch basaalcelcarcinoom; desmoplastisch trichoepithelium versus morfeatype basaalcelcarcinoom; desmoplastisch trichilemmoom versus basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en trichilemmaal carcinoom; basaloïd folliculair hamartoom versus infundibulocysteus basaalcelcarcinoom).
2. Cutane signaalfunctie. Een aantal van deze tumoren komt multipel voor (gegeneraliseerd of als mozaïek). De betekenis van huidadnextumoren komt in een geheel ander licht te staan wanneer men zich realiseert dat gegeneraliseerde vormen vaak autosomaal dominant overerven en voorts niet zelden deel uitmaken van een syndroom met belangrijke extracutane verschijnselen, waaronder maligniteiten. De pathognomonische huidlaesies worden vaak eerder manifest dan de viscerale carcinomen. Tijdige herkenning

Samenvatting

Vormen van multipele huidadnextumoren zijn van bijzondere betekenis. Zij komen vaak familiair voor en zijn niet zelden een vroeg symptoom en signaal voor syndromen met belangrijke extracutane verschijnselen. Relatief vaak voorkomende syndromen zijn het Birt-Hogg-Dubé-syndroom (multipele fibrofolliculomen, spontane pneumothorax, niertumoren, coloncarcinoom) en het Cowden-syndroom (multipele trichilemmomen, carcinomen van mamma, endometrium, schildklier). Zeldzamer is het Muir-Torre-syndroom (multipele talgkliertumoren, viscerale carcinomen). Deze syndromen worden nader besproken en screeningsadviezen worden gegeven. Een aantal zeldzamere multipele huidadnextumorsyndromen wordt kort toegelicht.

Summary

The multiple forms of the cutaneous adnexal tumors are of special significance since they are often inherited and an early pathognomonic sign of syndromes with important extracutaneous findings including cancer. Relatively common cancer-associated familial multiple hair follicle tumor syndromes are the Birt-Hogg-Dubé syndrome (fibrofolliculomas, spontaneous pneumothorax, renal neoplasias, carcinoma of the colon) and the Cowden syndrome (trichilemmomas, carcinomas of the breast, endometrium, and thyroid). The Muir-Torre syndrome (multiple sebaceous tumors, visceral cancer) is less common. These syndromes will be discussed and other syndromes are briefly mentioned.

cutane huidadnextumoren - Birt-Hogg-Dubé-syndroom - Cowden-syndroom

cutaneous adnexal tumors - Birt-Hogg-Dubé syndrome - Cowden syndrome

schept de mogelijkheid van preventieve screening en vroege detectie, waardoor een potentieel ernstig of fataal verloop kan worden voorkomen. Ook zijn er associaties met andere en minder ernstige interne pathologie bekend (tabel 1). Tevens zijn bij de groep van zweetkliertumoren geassocieerde verschijnselen beschreven, maar duidelijk minder vaak dan bij de haarfollikel-/talgkliertumoren (multipale syringomen: Down-syndroom; eccriene syringofibroadenomen: Schöpf-syndroom; heldercellig syringoom: diabetes mellitus).

Hieronder zullen de naar onze ervaring meest voorkomende en belangrijkste syndromen uitgebreider worden besproken. Voor de overige aandoeningen wordt verwezen naar de tabel en de literatuurlijst.

BIRT-HOGG-DUBÉ-SYNDROOM

Dit syndroom wordt histologisch gekenmerkt door het voorkomen van multipale fibrofolliculomen. Ook zijn perifolliculaire fibromen en trichodiscomen beschreven, maar deze dienen te worden beschouwd als histologische varianten van het fibrofolliculoom met afwezigheid van een stroma-geïnduceerde epitheelcomponent of als aansnijfeffect. Fibrofolliculomen zijn hamartomateuze tumoren die uitgaan van het perifolliculaire bindweefsel.



Figuur 1. Multipale bleke fibreuze papels met soms centrale comedo-achtige opening.

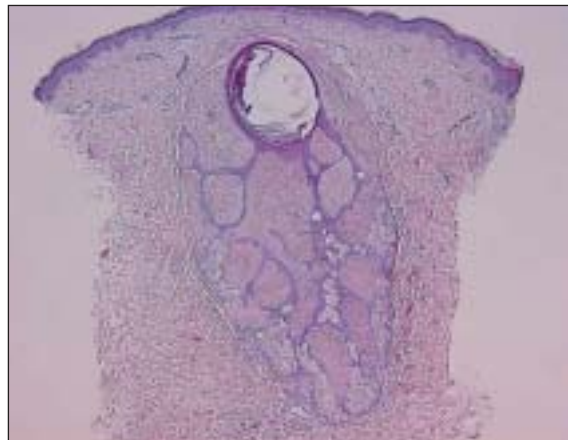
Klinisch worden asymptomatische, kleine, vast aanvoelende, witte tot huidkleurige papeltjes gezien, die met name in het gelaat, de hals en op de romp voorkomen (figuur 1). Het histologisch beeld wordt gekenmerkt door een gecombineerde fibroepitheliale proliferatie met een toename van het perifolliculaire bindweefsel en een centraal hyperplastisch haarfollikelinfundibulum van waaruit dunne strengen van basaloïde cellen uitgaan, die in het omgevende stroma vertakken (figuur 2).

Op basis van onze ervaring met meer dan 20 patiënten uit 16 families is het Birt-Hogg-Dubé-syndroom niet zeldzaam.⁷ Het verantwoordelijke gen is gelokaliseerd op chromosoom 17p11.2. Het eiwit waarvoor dit gen codeert (folliculine) komt tot expressie in de huid, longen en nieren.^{8,9} Het syndroom is dan ook geassocieerd met spontane pneumothorax (door ruptureren van cysteuze longblaasjes) en niertumoren (vooral gemengd oncocytaire en chromofoob niercelcarcinoom) bij circa 27% van de patiënten.¹⁰ Ook is er een associatie met adenomateuze poliepen van het colon en met coloncarcinoom.

COWDEN-SYNDROOM

Het Cowden-syndroom komt in onze ervaring ongeveer even vaak voor als het Birt-Hogg-Dubé-syndroom. Er is sprake van een kiembaanmutatie in het PTEN-tumorsuppressorgen dat gelegen is op chromosoom 10q22-23.¹¹ Mutaties van dit gen behoren tot de meest voorkomende somatische mutaties bij kanker.¹²

Het Cowden-syndroom is een genodermatose, die autosomaal dominant overerft met een hoge penetrantie en een wisselende expressie.^{13,14} De aandoening wordt gekenmerkt door hamartomen van ecto-, endo- en mesodermale oorsprong en is geassocieerd met maligniteiten (mammacarcinoom, endometriumcarcinoom en schildkliercarcinoom). De mucocutane afwijkingen openbaren zich vanaf het 20^{ste} levensjaar en betreffen voornamelijk 'cobblestone' hyperplasie van het mondslijmvlies, perio-



Figuur 2. Fibrofolliculoma gekenmerkt door hyperplastisch infundibulum met sponsachtige epitheliale proliferaties in een toegenomen perifolliculair bindweefsel.

Tabel 1. (Autosomaal dominant overervende) multipele haarfollikel-/talgkliertumoren en geassocieerde verschijnselen.^{1,2}

Haarfollikeltumor	Syndroom	Geassocieerde verschijnselen
Fibrofolliculoma (+ perifolliculair fibroom, trichodiscoom)	Syndroom van Birt-Hogg-Dubé	Niertumoren (cysten, mixed type niecarcinoom), pneumothorax, adenomateuze colonpoliepen, coloncarcinoom
Trichilemmoom (+ tumor van het folliculaire infundibulum en inverted follicular keratosis)	Cowden-syndroom	Mamma (fibrocysteuze degeneratie, carcinoom), endometriumcarcinoom, schildklier (struma, carcinoom), polyposis
Talgklieradenoom (+ talgklier-epithelioom, sebaceoma)	Muir-Torre-syndroom	Viscerale tumoren
Trichoepitheliomen ^{3,4}		Cylindromen, spiradenomen, Rombo-syndroom (milia, hypotrichose, atrofoderma, BCC's, perifere vasodilatatie met cyanose), SLE, myasthenia gravis
Basaloïde folliculaire hamartomen ³		Alopecie, myasthenia gravis
Pilomatricoma ⁵		Myotone dystrofie, Gardner-syndroom
Folliculair myxoom ⁶	NAME syndroom, Carney-complex	Atriummyxomen, schildklier- en bijnier tumoren

rificiale papels in het gelaat (fig. 3), acrale verruceuze keratosen en palmair en plantair voorkomende keratosen. De afwijkingen in het gelaat zijn meestal trichilemmomen (multipete trichilemmomen zijn aanwezig bij 95% van de patiënten).¹⁵ Trichilemmomen worden histologisch gekenmerkt door een lobulaire proliferatie van heldere (glycogeenrijke) cellen (fig. 4). Het voorkomen van multipete trichilemmomen is pathognomonisch voor het Cowden-syndroom. In 1985 is door ons beschreven dat ook multipete storiforme of sclerotische fibromen pathognomonisch zijn.¹⁵ Inmiddels is in mam-maweefsel van vrouwelijke patiënten met het Cowden-syndroom een equivalent van deze cutane sclerotische fibromen aangetroffen in de vorm van hyaliene noduli. Deze hyaliene noduli werden bij 80% van de patiënten gevonden en lijken daarmee ook een belangrijke diagnostische signaalfunctie te kunnen vervullen. Verder is bij 80% van de patiënten met het Cowden-syndroom sprake van een vergrote schedelomvang. In verband met verhoogde kans op mammacarcinoom (levensduurrisico $\geq 50\%$) en endometriumcarcinoom (levensduurrisico $\geq 6\%$) is het belangrijk de vrouwelijke Cowden-patiënten hierop te controleren. Bij vrouwen met het Cowden-syndroom wordt geadviseerd klinisch mammaonderzoek te starten op de leeftijd van 25 jaar, een jaarlijkse mammografie vanaf het 30^{ste} jaar te doen en vanaf het 35^{ste} jaar preventief onderzoek op endometriumcarcinoom te beginnen (of 5 jaar eerder dan de jongste leeftijd waarop in de familie maligniteiten optraden).¹⁶

Klinisch lijkt het Cowden-syndroom geassocieerd met een tweetal andere syndromen. Het eerste is het Lhermitte-Duclos-syndroom (dysplastisch cerebel-lair gangliocytoom). In de literatuur zijn 14 casus

beschreven met klinische kenmerken van zowel het Lhermitte-Duclos-syndroom als van het Cowden-syndroom. Daarnaast bestaan er overeenkomsten tussen het Cowden-syndroom en het Bannayan-Riley-Ruvalcaba-syndroom (multipete subcutane lipomen, lentigines van penis en vulva, macrocefalie, gastrointestinale poliepen, schildkliertumoren, mentale retardatie).

Enkele patiënten met dit syndroom hadden ook multipete trichilemmomen in het gelaat. Bij deze patiëntengroep werd ook een deletie van het PTEN-gen gevonden; dit suggereert dat deze twee syndromen allelen van eenzelfde genafwijking zijn.

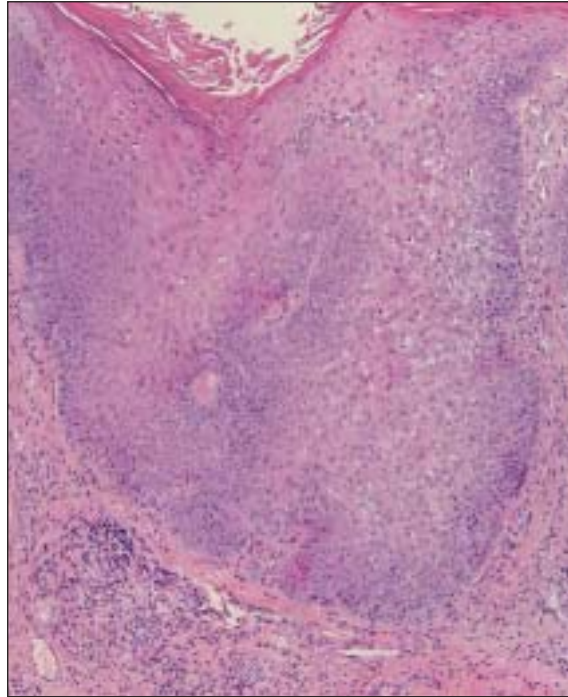
SYNDROOM VAN MUIR-TORRE EN HET HEREDITAIR NON-POLYPOSIS COLORECTAAL CARCINOOM

Het syndroom beschreven door Muir (1967) en Torre (1968) wordt als regel gedefinieerd als de combinatie van multipete huidtumoren met talgklierdifferentiatie (talglklieradenoom, talgklierepithelioom, keratoacanthoom-achtige proliferaties met talgklierdifferentiatie, basaliom met talgklierdifferentiatie en talgklier-carcinoom) en een interne maligniteit. Bij circa 50% van de patiënten met deze zeldzame autosomaal dominant overervende kanker-geassocieerde genodermatose worden de huidafwijkingen eerder manifest dan de interne maligniteiten. Bij het Muir-Torre-syndroom zijn verschillende typen interne tumoren beschreven. Het gaat hierbij om coloncarcinomen (50%) of gynaecologische en urologische maligniteiten (samen 24%).



Figuur 3. Multiples gladde en keratotische periorificiale papels.

Daarnaast zijn huidafwijkingen zoals deze voorkomen bij het Muir-Torre-syndroom ook beschreven in families met hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom. Het hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom wordt gekenmerkt door een autosomaal dominant overervende predispositie voor coloncarcinoom, endometriumcarcinoom en andere maligniteiten. Hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom berust op mutaties in een groep DNA mismatch repair (MMR)-genen, voornamelijk hMSH2 op chromosoom 2 en hMLH1 op chromosoom 3. Coloncarcinomen van hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom-patiënten hebben microsatelliet-instabiliteit. Bij onderzoek van patiënten met het Muir-Torre-syndroom worden eveneens defecten in de MMR-genen gevonden en is er ook sprake van microsatelliet-instabiliteit. Het lijkt nu dat het Muir-Torre-syndroom in alle of in de meeste gevallen moet worden beschouwd als een subtype/variant van heredi-



Figuur 4. Multiples trichilemmomen: lobulaire proliferaties van heldere cellen.

tair non-polyposis colorectaal carcinoom, waarbij tevens huidafwijkingen optreden.

Bij het stellen van de diagnose Muir-Torre-syndroom is familieonderzoek geïndiceerd. Bij follow-up wordt de huid gecontroleerd op het ontstaan van maligniteiten en moet jaarlijks een gastroscopie en bij vrouwelijke patiënten ook gynaecologisch onderzoek worden verricht.

LITERATUUR

1. Starink ThM. The Cowden syndrome and other familial multiple hair follicle tumor syndromes. Thesis. Amsterdam: Free University Press, 1986.
2. Starink TM, Brownstein MH. Fibrofolliculoma: solitary and multiple types. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 493-6.
3. Starink ThM, Lane EB, Meyer CJLM. Generalized trichoeplitheliomas with alopecia and myasthenia gravis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1104-12.
4. Michaelsson G, Olsson E, Westermark P. The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoeplitheliomas, basal cell carcinoma, and peripheral vasodilatation with cyanosis. *Acta Dermatol Venerol* 1981; 61: 497-503.
5. Aso M, Shmao S, Takahashi K. Pilomatricomas: association with myotonic dystrophy. *Dermatologica* 1981; 162: 197-202.
6. Carney JA, Headington JT, Su WPD. Cutaneous myxomas: A major component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Arch Dermatol* 1986; 122: 790-8.
7. Koopmans A, Leter E, Brageeth M, et al. The Birt-Hogg-Dubé syndrome in Dutch families. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004; 18(suppl. 2): 320.
8. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 906-12.
9. Vincent A, Farley M, Chan E, James WD. Birt-Hogg-Dubé syndrome: A review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 698-705.
10. Pavlovich CP, Grubb RL, Hurley K, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol* 2005; 173: 1482-6.
11. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EAJ, et al. Localisation of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-3. *Nature Genet* 1996; 13: 114-6.
12. Sansal I, Sellers WR. The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2954-63.
13. Starink ThM, van der Veen JWP, de Waal LP, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986; 29: 222-33.
14. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 323-6.
15. Starink TM, Meyer CJLM, Brownstein MH. The cutaneous pathology of Cowden's disease: new findings. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 83-93.
16. Garber JE, Offit K. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 276-92.
17. Esche C, Kruse R, Lambert C, et al. Muir-Torre syndrome: clinical features and molecular genetic analysis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 913-7.

Mondpathologie als uiting van interne aandoeningen

I. van der Waal

Tabel 1. Enkele interne aandoeningen met mogelijk orale manifestaties.

- Auto-immuunziekte en immunodeficiënties
- Granulomateuze en infectieuze aandoeningen
- Huidziekten in de graviditeit
- Hematologische en lymforeticulaire aandoeningen
- Orale aandoeningen door medicatie
- Solide metastaserende maligniteiten.

LITERATUUR

- De Visscher JGAM, Van der Waal I. Mondziekten en kaakchirurgie voor de medische praktijk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2005. ISBN 9031344028.

Prof.dr. I. van der Waal, Afd. Mondheelkunde/kaakchirurgie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Samenvatting

De mond maakt integraal deel uit van het lichaam. Het is derhalve begrijpelijk dat sommige van de in de mond voorkomende afwijkingen een uiting zijn van een systemische of gegeneraliseerde aandoening. In zeldzame gevallen blijkt een mondafwijking te berusten op een uitzaaiing van een elders gelegen en soms op dat moment nog niet geïdentificeerde primaire tumor. Daarnaast zijn er talrijke syndromen, die met mondaandoeningen gepaard kunnen gaan. Tijdens de voordracht zullen enkele van de in tabel 1 vermelde aandoeningen worden besproken.

Summary

The oral cavity is an integral part of the body. Therefore, it is no surprise that some of the oral lesions are an expression of a systemic or generalized disease. An oral lesion may, in rare instances, be a metastasis of an as yet unidentified primary tumor located elsewhere in the body. Furthermore, there are numerous syndromes that have oral manifestations. During the presentation some of the following diseases with possible oral manifestations will be discussed:

- Auto-immune diseases; immune deficiencies
- Granulomatous and infectious diseases
- Skin diseases in pregnancy
- Hematological and lymphoreticular diseases
- Oral diseases caused by drugs
- Metastasizing solid malignancies

**mondpathologie, interne aandoeningen,
maligniteiten**

**oral pathology, internal diseases,
malignancies**

Jeuk bij interne aandoeningen

H.B. Thio

Jeuk is voor de huid het meest karakteristieke symptoom en komt voor bij talloze dermatosen en in associatie met uiteenlopende interne aandoeningen. In de huid zijn ruim één miljoen zenuwuiteinden aanwezig, die verantwoordelijk zijn voor 15-20% van de totale somatosensorische invoer in de thalamus van de hersenen. Het merendeel van deze zenuwuiteinden is hoog dermaal gelokaliseerd, dichtbij het basaalmembraan. Een deel hiervan is in staat specifiek het jeuksignaal te 'voelen' en deze vervolgens in de vorm van een depolarisatiegolf langs ongemyleiniseerde C-vezels te transporteren via het dorsale ganglion en de tractus spinothalamicus lateralis naar de thalamus. Deze jeukreceptoren reageren op chemische jeukinducerende mediators, niet alleen histamine en andere biogene amines, maar ook neuropeptiden en bepaalde cytokinen. In de thalamus wordt dit jeuksignaal net als alle andere sensorische signalen verwerkt. Fysiologisch belangrijke signalen worden verder doorgeseind naar de cortex. Na exacte lokalisering van het jeuksignaal kan hier een motorisch signaal worden gegenereerd, leidend tot een krabreactie. Het goed functioneren van een dergelijk neurofysiologisch circuit is gewenst om het lichaam te waarschuwen dat er gevaar van buitenaf op de loer ligt.

Jeuk kan men grofweg classificeren in:

- Pruritoceptief: jeuk ontstaat primair in de huid.
- Neuropathisch: jeuk ten gevolge van (aantoonbare) pathologie langs het zenuwgeleidingstraject, inclusief het centrale zenuwstelsel.
- Neurogeen: jeuk eveneens van centrale origine, doch zonder evidente neurale pathologie.
- Psychogeen: jeuk ten gevolge van een psychische stoornis.

Jeuk op basis van een huidziekte kan uiteraard het beste worden behandeld door de huidziekte zelf aan te pakken. Door de grote biochemische verscheidenheid van de jeukmediators is een systemische behandeling met een H1-receptor-blokkerend antihistaminicum onvoldoende om de jeukklachten effectief te bestrijden. Daarentegen zal een centrale antiprurigineuze therapie wel effectief zijn, al gaat een dergelijke behandeling vaak gepaard met sedatie. Antidepressiva in een lage dosering werken eveneens jeukstillend. De recentelijk geïntroduceerde centraal werkende H3-receptor-blokkerende

Samenvatting

Jeuk is een frequent voorkomend verschijnsel bij verscheidene huidaandoeningen. Naast histamine zijn neuropeptiden en bepaalde cytokinen betrokken als mediators bij het ontstaan van een jeukprikkel in de huid. Neurogene en neuropathische jeuk zijn primair gerelateerd aan neurofysiologische processen in het centraal zenuwstelsel. In de pathofysiologie van jeuk bij interne aandoeningen spelen opiaten de hoofdrol. De verschillende behandelingsmogelijkheden van jeuk zullen worden besproken.

Summary

Itch is a common skin sensation, with substantial effects on behaviour. A classification of itch has been proposed, based on neurophysiological considerations, which stresses the importance of neurogenic and neuropathic itch, and assists in differential diagnosis and selection of treatment. However, more than one class of itch can occur concurrently in the same patient. New specific and sensitive investigational methods in people and animals enable us to better understand this bothersome symptom, and have important clinical implications. The clinical classification of itch, new findings on neuropathophysiology of itch, methods for assessment, and improved treatments are described.

jeuk - interne aandoeningen - therapie

itch - internal diseases - therapy

antihistaminica (ciproxifan, thioperamide, ABT-239 en A-431404) lijken veelbelovend te zijn voor de behandeling van jeuk.

Huidziekten die immunopathogenetisch worden gekenmerkt door de preferentiële aanwezigheid van type 2 cytokinen (onder andere interleukine (IL)-4 en de eosinofielen bevorderende IL-5) gaan vrijwel altijd gepaard met jeuk. Bij atopie c.q. atopisch eczeem worden de jeukreceptoren als het ware bestookt door een overmaat aan jeukbevorderende stimuli: histamine, substance P en type 2 cytokinen. De door type 2 cytokinen gemedieerde autoimmuun bulleuze dermatose bulleus pemfigoïd wordt vaak voorafgegaan door een jeukend urticarieel exantheem. Om dezelfde redenen gaan geneesmiddelen met antihistaminica en parasitaire infecties vrijwel altijd gepaard met jeuk en met eosinofilie.

Bij de behandeling van psoriasis, die gezien wordt als een Th1 (T-helper lymfocyten, die type 1 cytokinen produceren) aandoening is het essentieel om het Th1-systeem te remmen of het Th2-systeem juist te stimuleren. Op deze manier wordt een gestoord Th1/Th2-

Correspondentieadres:

H. Bing Thio, Afdeling Dermatologie & Venereologie, Erasmus MC,
Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, E-mail: h.thio@erasmusmc.nl.

evenwicht bij psoriasis genormaliseerd. De consequentie hiervan is dan wel dat de behandelende dermatoloog bij de inductiefase van orale fumaraten-therapie regelmatig geconfronteerd zal worden met voorbijgaande jeuk en eosinofilie. Deze wijzen op een netto sturing richting een Th2-profiel, dat bij psoriasis gunstig is om een remissie te induceren. Dit is dus het gevolg van een immunologische sturing, niet van een mogelijke allergische reactie.

Een moedervlek die onrustig wordt gaat vaak jeuken. Door de omliggende T-lymfocyten te sturen richting een Th2-profiel kan een beginnend melanoom immunologisch rustig groeien. Melanoomcellen zijn in staat histamine te produceren en vervolgens de histamine 2 (H2)-receptor op de T-lymfocyten te stimuleren. Hierdoor wordt de productie van IL-12, een type 1 cytokine, geremd. Tevens zal hierdoor de angiogenese worden gestimuleerd. Een H2-receptorantagonist als ranitidine zou in theorie in staat zijn melanoomontwikkeling tegen te gaan.

Bij virale infecties treedt een voorbijgaand, jeukend, soms urticair exantheem op. Een virus hanteert het principe van misleiding van het immuunsysteem (Eng. immune evasion), waarbij het immuunsysteem te maken heeft met een remming van de door het Th1-systeem gestuurde cellulaire afweer. Hierdoor ontstaat een door Th2-cellen gedomineerde situatie, leidend tot de jeukverschijnselen en/of eosinofilie.

Bij een paraneoplastisch syndroom, vaak gepaard met jeuk en eosinofilie, treedt hetzelfde immunologisch verschijnsel op. In plaats van een virus zal hier een beginnende kanker de door het Th1-systeem gestuurde cellulaire afweer remmen. Ouderdom en zwangerschap hebben immunologisch gezien een Th2-status. Het is dan ook niet verwonderlijk dat deze vaak aanleiding geven tot jeuk, pruritus senilis bij ouderdom en pruritus gra-

vidarum bij zwangerschap, waarschijnlijk op basis van cholestase. Daarentegen is jeuk bij interne aandoeningen (anders dan paraneoplasië) neurofysiologisch gebaseerd op een veranderende endogene opiatenhuishouding. Hier speelt de immunologie geen of slechts een ondergeschikte rol. Bij ernstige interne ziekten, variërend van cholestase tot hematologische maligniteiten, zal het gehele lichaam te maken krijgen met uitgebreide pijnen die als alarmsignaal functioneren. Op deze manier wordt het lichaam optimaal op de hoogte gebracht van het feit dat er iets disfunctioneert. Om het lichaam toch enige actieradius te verschaffen zal de lever natuurlijke, pijnstillende opiaten aanmaken. Op deze manier blijft de pijn binnen de perken. Normaal gesproken zal een pijnprikkel een jeukprikkel remmen en vice versa. Door de pijnstillende opiaten wordt deze remming weggehaald, waardoor meer jeuk wordt gevoeld. Het inzetten van opiaatantagonisten kan daarom effectief zijn bij de bestrijding van jeuk bij een interne aandoening. Desondanks krijgt de patiënt daardoor niet meer pijn.

LITERATUUR

1. Greaves MW, Khalifa N. Itch: more than skin deep. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 166-72.
2. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003; 361:690-4.
3. Yosipovitch G. Itching in the new millennium: highlights of the Second International Workshop for the Study of Itch, Toyoma, Japan. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 625-7.
4. Ikoma A, Handwerker H, Miyachi Y, Schmelz M. Electrically evoked itch in humans. *Pain* 2005; 113: 148-54.
5. Biro T, Ko MC, Bromm B, Wei ET, et al. How best to fight that nasty itch - from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol* 2005; 14: 225-40.
6. Yosipovitch G. How to treat that nasty itch. *Exp Dermatol* 2005; 14: 478-9.

adv Vichy fc

cover III

adv Leo Dovobet fc

cover IV