

&

Dermatologie & Venereologie

9 en 10 november 2006

THEMANUMMER

Allergologie en immunologie

**Hilton Hotel, Antwerpen
België**

**Stichting Nederlandstalige Nascholing voor
Dermatologie en Venereologie**

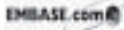


Gastredacteurs:
Frank Vermander & Marinus van Praag

cover II

adv Wyeth Enbrel fc

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



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

HOOFDREDACTIE

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

REDACTIE

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stooft, Dr. R.L. van Leeuwen, Dr. J.V. Smit,
Dr. E.M. van der Snoek, Dr. H.B. Thio

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK VERBEELDING VAN DE HUID

Dr. A.C. de Groot

REDACTIEADRES

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

INZENDING VAN KOPIJ

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



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 MAARSSSEN
Uitgever: M. van Mierle
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

ABONNEMENTEN

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

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

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

COPYRIGHT

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

BIJLAGEN

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

ALGEMENE VOORWAARDEN

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

WET BESCHERMING PERSOONSgegevens

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

ISSN 0925-8604



Nederlands uitgeversverbond
Groep uitgevers voor vak en wetenschap

INHOUD

THEMADAG ALLERGOLOGIE EN IMMUNOLOGIE

314 WOORD VOORAF

314 PROGRAMMA

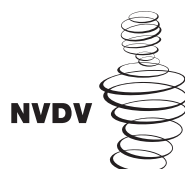
316 ROUTEBESCHRIJVING

ARTIKELEN

- 317** Immuunsysteem, algemeen en specifiek van de huid
M.L. Kapsenberg
- 319** Regulatorie T-celtherapie: wat is de stand van zaken?
K. van Bilsen, P.M. van Hagen
- 321** Allergenen in cosmetica: tijd voor een ‘update’
S. Kerre
- 324** Plantendermatitis
L. Mathieu, S. Rombouts
- 327** Handen aan het werk
L. Constandt
- 329** Anafylaxie
R. Gerth van Wijk
- 332** Urticaria: richtlijnen voor diagnostiek en beleid
L. Brochez
- 332** IgE-gemedieerde voedselallergie
A.M. Kochuyt
- 337** Een pasgeborene met een junctionele epidermolysis bullosa gravis
L. Verhoeve, E. Deloof, L. Peperstraete, R. De Vos
- 339** Digitale ischemie
E. Suys, E. Brugman
- 340** Pustuleuze acneïforme dermatose door cetuximab en erlotinib, een bijwerking van receptorremmers
M.T. Bousema, H.J.A. Hardeman, H.J. Bloemendal, L.I.M.L. Majoie, G.H.A. Staaks, J.H. Lagendijk
- 343** Het belang van immuunserologie bij de diagnose van systemische lupus erythematosus
C. De Cuyper, P. Degomme, I. Peene
- 345** Peniscarcinoom door lokale tacrolimus 0,03% zalf?
M.W. Bekkenk, K.H. Tjiam, A.W.F.M. van Leeuwen, H. Bril
- 347** Delayed-type immunological skin drug reactions: tools of investigation
J.M. Lachapelle
- 352** Anaesthetica en contrastvloeistoffenallergie
A.C. Knulst
- 353** New aspects in the management of atopic eczema
C. Schnopp, M. Möbrenschlager, J. Ring
- 356** Allergische rhinitis
P. van Cauwenberge, H. Van Hoecke, L. Vandebulcke
- 357** New visions on the natural history of atopic dermatitis
T. Bieber

VERENIGINGSNIEUWS

- 358** Themadag Huidfonds: zorg voor kwaliteit
- 359** Promotie A.G.M. Pasmooij



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

WOORD VOORAF

Beste collegae,

Het bestuur van de SNNDV heet u van harte welkom op de veertiende nascholingscursus met als thema 'allergologie en immunologie'.

We hebben opnieuw talrijke gerenommeerde binnen- en buitenlandse sprekers bereid gevonden om de recente ontwikkelingen op dit gebied aan u voor te stellen.

Tijdens de nascholingsdagen zal uitvoerig ingegaan worden op diverse onderwerpen zoals contactallergie, atopie, urticaria, medicamenteuze en voedselallergie met bijzondere aandacht voor de problemen waar dermatologen in hun dagelijkse praktijk mee geconfronteerd worden.

Tevens zal uw kennis van immunologie opgefrist en aangevuld worden met nieuwe inzichten op dit terrein.

Volgens jaarlijkse gewoonte krijgt u de mogelijkheid om deel te nemen aan diverse workshops. Uiteraard staat ook de traditionele diakliniek op het programma.

Op donderdagavond wordt u een gezellig diner met een verzorgd feestprogramma aangeboden. Bovendien geeft de locatie in hartje Antwerpen u de kans om wetenschappelijke activiteiten aan sociale en toeristische geneugten te koppelen.

We wensen u aangename en leerrijke dagen toe.

Het bestuur van de SNNDV

PROGRAMMA

14E NASCHOLINGSCURSUS SNNDV 'ALLERGOLOGIE EN IMMUNOLOGIE' 9 EN 10 NOVEMBER 2006, ANTWERPEN

DONDERDAG 9 NOVEMBER 2006

10.00 - 10.30 **INSCHRIJVING**

10.30 - 13.00 **WORKSHOPS**

Allergologie:

Dermatopathologie: - Beginners:

 - Gevorderden:

Cosmetische dermatologie:

Kleine chirurgie:

Dr. A. Stockman en Dr. H. Lapeere

Dr. M.R. Canninga

Dr. S. de Schepper en Dr. C. Pauwels

Dr. K. de Boule en Dr. L. Habbema

Dr. G. Krekels en Dr. S. Dekker

13.00 - 14.00 **LUNCH EN INSCHRIJVING**

14.00 - 15.00 **IMMUNOLOGIE**

Voorzitters: Dr. B. Thio en Dr. K. Lapière

Immuunsysteem, algemeen en specifiek van de huid

Regulatorische T-cellen

Prof.dr. M.L. Kapsenberg:

Dr. P.M. van Hagen

15.00 - 15.30 **THEEPAUZE**

15.30 - 17.30 **CONTACTALLERGIE**

Voorzitters: Dr. L. Temmerman en Prof.dr. L. Brochez

Cosmetica en parfum

Plantendermatitis

Handen aan het werk

Controversen in contactallergie

Dr. S. Kerre

Dr. L. Matthieu

Dr. L. Constandt

Dr. A. van Rengen

17.45

VERGADERING BELGISCHE VERENIGING VOOR NEDERLANDSTALIGE BIJSCHOLING

19.30

Aperitief gevolgd door feestavond

VRIJDAG 10 NOVEMBER 2006

08.30 - 09.00	INSCHRIJVING	
09.00 - 10.30	TYPE I ALLERGIE <i>Voorzitters: Dr. A.C. Knulst en Dr. L.M. de Jong</i> Anafylaxie Urticaria guidelines Voedingsmiddelenallergie	Prof.dr. R. Gerth van Wijk Prof.dr. L. Brochez Prof.dr. A. Kochuyt
10.30 - 11.00	KOFFIEPAUZE	
11.00 - 12.30	DIAKLINIEK <i>Voorzitters: Dr. F. Vermander en Dr. M.C.G. van Praag</i>	
12.30 - 13.30	LUNCH	
13.30 - 13.45	UITREIKING REISSTIPENDIUM	
13.45 - 14.45	MEDICAMENTEUZE ALLERGIE <i>Voorzitters: Prof.dr. R. Gerth van Wijk en Dr. V. Sigurdsson</i> Grand Lecture I: Geneesmiddelenallergie Anaesthetica en contrastvloeistoffen-allergie	Prof.dr. J.M. Lachapelle Dr. A.C. Knulst
14.45 - 15.15	THEEPAUZE	
15.15 - 16.45	ATOPIE <i>Voorzitters: Dr. M.C.G. van Praag en Dr. J. Snauwaert</i> Grand Lecture II: European Guidelines Atopic dermatitis 'Atopiemars' Grand Lecture III: New visions on the natural history of atopic dermatitis	Dr. N. Schnopp Prof.dr. P. Van Cauwenberge Prof.dr. T. Bieber
16.45	BORREL	

HOOFDSPONSORS:

ROUTEBSCHRIJVING NAAR HILTON HOTEL, ANTWERPEN

GENT (E17)

1. Onmiddellijk na de Kennedytunnel, neemt u de eerste afslag nr. 5a van de Ring, richting Antwerpen Centrum - Zuid.
2. U sorteert voor op het linkse rijvak en slaat linksaf aan de eerste lichten. Aan uw linkerkant ziet u het nieuwe Justitiepaleis.
3. U volgt deze weg en aan de eerste lichten blijft u rechtdoor rijden.
4. Rechtdoor tot de kaai aan het einde slaat u rechtsaf.
5. Bij de vierde stoplichten slaat u rechts af, dit is de Suikerrui.
6. Op de Suikerrui rijdt u tot de eerst volgende stoplichten en maakt u aan het einde een hele scherpe bocht naar links.
7. Voor u vindt u het Hilton Antwerp en de ondergrondse parking "Groenplaats". Vanuit de parking is er een directe toegang tot de lobby van het Hilton Antwerp.

EINDHOVEN / HASSELT (E34/E313)

1. Aan het einde van de E34/E313, neemt u de eerste afslag nr. 5a van de Ring, richting Antwerpen Centrum - Zuid.
2. U sorteert voor op het linkse rijvak en slaat linksaf aan de eerste lichten. Aan uw linkerkant ziet u het nieuwe Justitiepaleis.
3. U rijdt rechtdoor en volgt de baan.
4. Rechtdoor tot de kaai aan het einde slaat u rechtsaf.
5. Bij de vierde stoplichten slaat u rechts af, dit is de Suikerrui.
6. Op de Suikerrui rijdt u tot de eerst volgende stoplichten en maakt u aan het einde een hele scherpe bocht naar links.
7. Voor u vindt u het Hilton Antwerp en de ondergrondse parking "Groenplaats". Vanuit de parking is er een directe toegang tot de lobby van het Hilton Antwerp.

BRUSSEL (E19)

1. Neem in de Craeybeckxtunnel de linkerrijstrook richting Antwerpen Centrum.
2. U komt automatisch uit aan lichten. Kies rechtdoor (Generaal Lemanstraat).
3. Aan de tweede lichten kiest u links (Jan Van Rijswijcklaan).
4. Vervolgens neemt u de eerste straat rechts (Lange Lozanastraat).
5. Volg deze rechtdoor, U zal na een tijdje het kruispunt met de Leien oversteken.
6. Aan alle lichten volgt u rechtdoor, tot de straat (Kasteelpleinstraat) redelijk sterk naar links draait en overgaat in de Kronenburgstraat. Volg deze straat.

7. Aan de volgende lichten slaat u rechtsaf (Nationale straat).
8. Volg deze straat rechtdoor. Aan de tweede lichten, ziet u de Groenplaats voor u en Hilton Antwerp. U kunt aan deze lichten rechtdoor rijden en de ondergrondse parking « Groenplaats » inrijden.

BRUSSEL VIA BOOM (A12)

1. U volgt de A12 richting Antwerpen. Bij de splitsing voor de Jan Devos-tunnel kiest u links, richting Antwerpen Centrum.
2. Blijf Antwerpen Centrum/Zuid volgen.
3. Zie punt 2, komende van Gent

ZELZATE, LINKEROEVER

1. Volg de borden richting Antwerpen.
2. Ga door de Waaslandtunnel (onder de Schelde).
3. Onmiddellijk aan het einde van de Waaslandtunnel maakt u een scherpe bocht naar rechts.
4. Rechtdoor tot de kaai aan het einde slaat u linksaf.
5. Bij de vierde stoplichten slaat u linksaf, dit is de Suikerrui.
6. Op de Suikerrui rijdt u tot de eerst volgende stoplichten en maakt u aan het einde een hele scherpe bocht naar links.
7. Voor u vindt u het Hilton Antwerp en de ondergrondse parking "Groenplaats". Vanuit de parking is er een directe toegang tot de lobby van het Hilton Antwerp.

BREDA

1. Op het knooppunt Antwerpen-Noord volgt u A12 richting Bergen-op-Zoom.
2. Kies Afrit 16 Ekeren.
3. Aan de eerstvolgende lichten, kiest u links (Noorderlaan) richting Antwerpen – Haven 1-100.
4. U bevindt zich nu op de Noorderlaan.
5. U volgt deze weg rechtdoor, ongeveer 4.5 km.
6. Aan het einde van de Noorderlaan (bocht van 45° op een brug) komt u aan stoplichten. Houd daar uiterst rechts.
7. U rijdt nu de Londonstraat in, ga rechtdoor tot aan de Scheldekaaien. Bij T-splitsing na de lichten gaat U linksaf.
8. Bij de derde stoplichten slaat u linksaf, dit is de Suikerrui.
9. Op de Suikerrui rijdt u tot de eerst volgende stoplichten en maakt u aan het einde een hele scherpe bocht naar links.
10. Voor u vindt u het Hilton Antwerp en de ondergrondse parking "Groenplaats". Vanuit de parking is er een directe toegang tot de lobby van het Hilton Antwerp.

Immuunsysteem, algemeen en specifiek van de huid

M.L. Kapsenberg

Aangeboren immuniteit is gebaseerd op de herkenning van archetypische structuren van pathogenen door evolutionair sterk geconserveerde "pattern recognition receptors" (PRRs). De Toll-like receptoren (TLRs) behoren tot de meest bekende van de PRR-families. Afweerreacties zijn toegesneden op de pathogeeklasse (bacteriën, virussen, wormen), omdat PRRs specificiteit blijken te vertonen voor pathogeeklassen. Zo wordt viraal DNA en RNA herkend door TLR3, TLR7 en TLR9, waardoor virussen in endotheelcellen van de huid de aanmaak stimuleren van antivirale peptiden, en in keratinocyten antivirale cytokinen (b.v. type I interferonen) en chemokinen. Bacteriële peptidoglycanen, lipiden en polysacchariden worden herkend door TLR2, TLR4 en TLR5, waardoor extracellulaire bacteriën keratinocyten stimuleren tot de aanmaak van antibacteriële peptiden en de productie van cytokinen en chemokinen met antibacteriële effecten, zoals het aantrekken en activeren van neutrofielen.

Opmerkelijk is dat de stimulatie van PRRs op dendritische cellen leidt tot de initiatie van antigeen-specifieke immuunrespons. Na PPR-gemedieerde herkenning van microben, migreren dendritische cellen naar lymfeknopen, waar ze naïeve antigeen-specifieke lymfocyten stimuleren tot de ontwikkeling tot effectorcel. Net als bij de aangeboren afweer, is deze verworven immuniteit toegesneden op het type microbe. Bacteriën activeren dendritische cellen via TLR2, TLR4, en/of TLR5, waardoor ze naïeve T-helpercellen signalen geven die leiden tot hun ontwikkeling als een type effector T-helpercellen die IL-17 maken (Th17-cellen), die grote aantallen neutrofielen naar het geïnfecteerde weefsel zullen rekruteren. Intracellulaire bacteriën induceren via dendritische cellen de ontwikkeling van Th1-cellen die geïnfecteerde cellen helpen om de bacteriën intracellulair te doden.

Summary

Invading pathogens are recognized by evolutionary conserved 'pattern recognition receptors' (PRRs), such as Toll-like receptors (TLRs). The tailoring of innate defence to the class of pathogen (e.g. the appearance of anti-bacterial peptides and neutrophils in response to bacteria, interferons and killer cells in response to viruses, and basophils and eosinophils in response to nematodes) is based on specificity of PRRs for classes of pathogens. Most skin cell types express selective sets of PRRs and contribute to innate immunity in a distinct manner. Ligation of PRRs on dendritic cells, in particular, induces their migration to lymphoid tissues where they initiate antigen-specific immunity by stimulating naïve T cells to become effector T cell types that are also tailored to the class of pathogen. Atopic eczema is caused by the erroneous development of allergen-specific type 2 helper T cells and IgE directed against harmless, inhaled or ingested molecules. The hypotheses regarding the mechanisms that may underlie this immunological error will be discussed.

Toll-like receptor - dendritische cellen - microorganismen

Toll-like receptor - dendritic cells - microorganisms

Wormen induceren via dendritische cellen de ontwikkeling van Th2-cellen, die basofielen en eosinofielen aantrekken en B-cellen stimuleren tot de aanmaak van IgE dat mestcellen en basofielen sensibiliseert, processen die bijdragen tot de uitdrijving van de wormen.

Atopisch eczeem wordt veroorzaakt door de ontwikkeling van allergeen-specifieke Th2 in respons op onschuldige, ingeademde stoffen. Tot op de dag van vandaag is het niet duidelijk waarom deze Th2-cellen zich ontwikkelen. De hypothese wordt bediscussieerd dat deze respons gewoonlijk onderdrukt wordt door tolerogene Th-cellen.

Correspondentieadres:

Prof. dr. Martien L. Kapsenberg, Afdeling Huidziekten, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, E mail: m.l.kapsenberg@amc.uva.nl.

pag. 318

adv Schering Remicade fc

Regulatoire T-celtherapie: wat is de stand van zaken?

K. van Bilsen, P.M. van Hagen

INTRODUCTIE

Regulatoire T-cellen (Tregs) zijn actief betrokken bij het in evenwicht houden van het afweersysteem. Ze remmen de functie van ontstekingscellen en voorkomen zo pathologische immuunreacties. Zo controleren ze T-effectorcellen die op auto-antigenen reageren. Hiermee vervullen de Tregs een essentiële rol in de regulatie van immunologische tolerantie. Door hun immuunregulerende werking kunnen Tregs wellicht worden toegepast ter preventie en behandeling van auto-immuunaandoeningen. Een eerste stap in deze richting is het verminderen van Tregs van patiënten met auto-immuunziekten, zonder dat deze cellen hun ontstekingsremmende functies verliezen.

REGULATOIRE T-CELLEN

Tregs brengen CD4 en CD25 (IL-2 receptor) op de celmembranen en Foxp3 intracellulair tot expressie.¹ Hun belangrijkste rol is het onderdrukken van de functie van T-effectorcellen; Tregs worden daarom ook wel suppressorcellen genoemd. Voor humane Tregs is van belang in welke mate CD25 tot expressie wordt gebracht: Tregs met lage CD25 expressie hebben geen immuunregulerende capaciteit, die met hoge expressie juist een sterk regulerende. De belangrijkste marker voor Tregs is Foxp3, een Treg-specifieke transcriptiefactor die een sleutelrol vervult in de ontwikkeling en functie van de Tregs.²⁻⁴ Transfectie van het Foxp3-gen in CD4+/CD25- cellen leidt tot differentiatie naar CD4+/CD25+ cellen met een immuunregulerende functie.

REGULATOIRE T-CELLEN EN AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Mutaties in het Foxp3-gen zijn aangetoond bij patiënten met het zogeheten IPEX syndroom (immuun-dysregulatie, polyendocrinopathie, enterop

Summary

Regulatory T cells (Tregs) have the ability to inhibit immune responses, these cells hold the promise of actively halting ongoing autoimmunity and may restore self tolerance in patients with autoimmune diseases such as lupus erythematosus. They specifically express Foxp3, which encodes a transcription factor, as a key control gene in their development and function. It has been shown, in both animal models and humans, that mutations in the Foxp3 gene results in autoimmune disease. In animal models, treatment with Tregs resulted in suppression of various autoimmune diseases successfully. Recently, new methods for expanding polyclonal Treg cells have emerged. It is tempting to hypothesize that when these cells can be expanded ex vivo, a new potent cellular immunotherapy will be available for the treatment of patients with autoimmune diseases.

regulatoire T-cellen - auto-immuunziekten - IPEX syndroom

regulatory T cells - autoimmune diseases - IPEX syndrome

pathie, X-gebonden). Auto-immuunziekten zoals ichthyosiforme dermatitis, type-1 diabetes mellitus, thyreoïditis en hemolytische anemie kunnen optreden bij patiënten met het IPEX syndroom.⁵ Over het concept van de actieve, regulerende rol van Tregs bij immuunreacties is inmiddels wel consensus bereikt. Na het toebedelen van deze rol aan Tregs is een specifieke belangstelling ontstaan voor de mogelijke therapeutische toepassing van deze cellen voor de behandeling van ziekten die worden geassocieerd met disfunctie of (relatieve) deficiëntie van deze Tregs. Zo is aangetoond dat patiënten met multiple sclerose, type-1 diabetes mellitus, rheumatoïde arthritis, lupus erythematosus (SLE) een tekort aan Tregs kunnen hebben tijdens actieve ziekte.⁶⁻⁹ Bij deze aandoeningen is feitelijk het immuunsysteem in disbalans. Als auto-immuunziekten in een actief stadium zijn, domineren Th-1 en cytotoxische T-cellen en kan weefschade ontstaan. In de kliniek worden dan doorgaans sterke immuunsuppressiva voorgeschreven, bijvoorbeeld hoge doses steroïden of cytotoxische medicatie. Deze medicijnen hebben ernstige bijwerkingen en kunnen leiden tot infecties, diabetes mellitus en zelfs maligniteiten. Zoeken naar en investeren in nieuwe, andere behandelmogelijkheden zoals therapie met autologe cellen is daarom een interessante optie.

Correspondentieadres:

P.M. van Hagen, Afdeling Inwendige Geneeskunde/Immunologie, Erasmus MC,
Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.
E-mail: p.m.vanhagen@erasmusmc.nl

GEKWEekte TREGS VOOR THERAPEUTISCHE DOELEINDEN

Een groeiend aantal onderzoeksresultaten duidt op een sterk controlerende rol van Foxp3+CD4+ CD25+ Tregs in pathologische immuunresponsen én op de mogelijkheid deze cellen te gebruiken ter preventie van of als behandeling van auto-immuunziekten; zelfs het induceren van immunologische tolerantie ten opzichte van niet-lichaamseigen antigenen (bijvoorbeeld bij transplantatie) lijkt mogelijk.¹⁰

Een probleem bij het bestuderen van Tregs is de lage perifere frequentie van voorkomen van deze cellen (5-10 procent van de lymfocyten). Het is goed mogelijk gebleken om Tregs *ex vivo* te vermeerderen in kweekmedia met behoud van hun immuunregulerende functies.¹¹ Een combinatie van cruciale co-stimulatoire signaalstoffen en selectieve groeifactoren is daarvoor van belang.

Verscheidene methoden zijn beproefd om Tregs *in vitro* te kweken. Met behulp van magnetische bolletjes,

gecoat met CD3- en CD28-specifieke antilichamen plus hoge doses IL-2 is het gelukt uit mensen verkregen Tregs te vermeerderen.¹¹⁻¹⁴ Op deze wijze is het mogelijk gebleken Treg-celpopulaties van muizen en mensen wel enkele honderden keren te vergroten in een tijdsbestek van twee tot drie weken. De gekweekte Tregs brengen verscheidene Treg-celmarkers tot expressie, waaronder CD25, CD62L, HLA-DR, CTLA4 en GITR en heel belangrijk Foxp3. De gekweekte cellen hebben dan ook dezelfde regulerende capaciteit als normale Tregs; ze onderdrukken de proliferatie en secretie van cytokines van T-effector cellen. In diermodellen is het gelukt de activiteit van ziekten als autoimmuun diabetes, allergie en colitis significant te verminderen door toedienen of induceren van Tregs.¹⁰

Er zal echter nog verder onderzoek nodig zijn voor dat Tregs klinisch geïntroduceerd zullen worden. Belangrijke vragen die nog beantwoord dienen te worden, zijn hoe Tregs te vermeerderen (via genterapie of *ex vivo* vermeerdering) en of een dergelijke vorm van immuunsuppressie zal leiden tot een toename van tumoren en of infecties.

LITERATUUR

1. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001;27:68-73.
2. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057-61.
3. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003;4:330-6.
4. Fontenot JD, Rasmussen JP, Williams LM et al. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. *Immunity* 2005;22:329-41.
5. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet* 2001;27:18-20.
6. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF therapy. *J Exp Med* 2004;200:277-85.
7. Lindley S, Dayan CM, Bshop A et al. Defective suppressor function in CD4+CD25+ T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54:92-9.
8. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL et al. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;199:971-9.
9. Crispin JC, Martinez A, Alcocer-Varela J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2003;21:273-6.
10. Bluestone JA. Regulatory T-cell therapy: is it ready for the clinic? *Nat Rev Immunol* 2005;5: 343-9.
11. Hoffmann P, Eder R, Kunz-Schughart LA et al. Large-scale in vitro expansion of polyclonal human CD4+CD25high regulatory T cells. *Blood* 2004;104:895-903.
12. Taylor PA, Lees CJ, Blazar BR. The infusion of ex vivo activated and expanded CD4+CD25+ immune regulatory cells inhibits graft-versus-host disease lethality. *Blood* 2002;99:3493-9.
13. Godfrey WR, Ge YG, Spoden DJ et al. In vitro-expanded human CD4+CD25+ T-regulatory cells can markedly inhibit allogeneic dendritic cell-stimulated MLR cultures. *Blood* 2004;104:453-61.
14. Tang Q, Henriksen KJ, Bi M et al. In vitro-expanded antigen-specific regulatory T cells suppress autoimmune diabetes. *J Exp Med* 2004;199:1455-65.

Allergenen in cosmetica: tijd voor een 'update'

S. Kerre

DE ALLERGENEN

Parfums blijven de voornaamste oorzaak van allergisch contacteczem door cosmetica.¹ Slechts 75% van de parfomovergevoeligheid wordt d.m.v. de parfum marker fragrancemix in de standaardreeks gedetecteerd, o.a. omdat deze mix slechts een fractie vertegenwoordigt van de talrijke chemische structuren aanwezig in parfums. De huidige fragrancemix ontbeert een aantal op dit moment belangrijke parfumallergenen.²

- Lyril (4-(4-hydroxy-4-methylphenyl)-3-cyclohexene-1-carboxaldehyde) is een synthetisch parfum dat sinds de jaren '90 vooral gebruikt wordt in huishoudproducten en cosmetica.

Contactallergie werd beschreven bij gebruik van deodorants, aftershave, eaux de toilette en zepen.³

- Farnesol (3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol) is vooral belangrijk voor deodorants, waarin het gebruikt wordt vanwege de antimicrobiële activiteit. Farnesol is niet aanwezig in de fragrancemix maar wel in kleine hoeveelheden in perubalsem.⁴

- Alfa-hexyl-kaneelaldehyde werd ook aangetoond als parfumallergeen in een deodorant.⁵

- Coumarine werd beschreven als contactallergeen in een eau de toilette.⁶

Samen met citral en citronellal werden deze fragranceallergenen gegroepeerd in de fragrancemix 2 om zo een groter percentage van parfumallergie te kunnen detecteren.⁷

Naast deze fragrancemix 2 komen er nog andere parfumallergenen voor zoals geoxideerd limoneen. Limoneen is een monoterpeen voorkomend in talrijke botanische soorten zoals in essentiële oliën geëxtraheerd uit bomen (tea tree oil), planten en fruit. Puur limoneen is een sterk irritans, waarvan de oxidatieproducten verantwoordelijk zijn voor allergische reacties.⁸

Conserveermiddelen blijven naast fragrances de belangrijkste allergenen in cosmetica.¹ In de loop der jaren zijn er wel een aantal duidelijke verschuivingen opgetreden. Kathon CG, het mengsel van methylisothiazolinone en methylchloroisothiazolinone, dat vooral in de jaren tachtig een belangrijk contactallergeen was, heeft duidelijk aan belang in cosmetica verloren.⁹

Methyldibromoglutaronitrile (1,2-dibromo-cyanobutaan, tektamer 38, euxyl K400 in combinatie met fenoxxyethanol) heeft sinds de introductie in de jaren

Samenvatting

Cosmetica zijn een belangrijke bron van contactallergie. Parfums en conserveermiddelen blijven de voornaamste allergenen. Nieuwe parfummarters en een 'update' van gebruikte conserveermiddelen in de testreeks zijn noodzakelijk om de oorzaak te achterhalen. Haast paradoxaal heeft de zoektocht naar huidvriendelijke excipiëntia en tensioactieven deze ingrediënten als allergenen meer in de kijker geplaatst. UV-filters en toevoegingen zoals vitamines, natuurlijke ingrediënten en kleurstoffen blijven zeldzame (mogelijk ondergerapporteerde) contactallergenen. Een goede anamnese, (foto)patchtesten, (semi)open testen en gebruikstesten zijn nodig om het oorzakelijke allergeen te achterhalen.

Summary

Cosmetics are an important cause of contact dermatitis. Perfume components and preservatives are the most important culprits. New perfume markers and regular updates in the test series are needed to identify them. The search for cosmetics for sensitive skin has drawn the attention to excipients, humectants and especially emulsifiers as allergens. Sunscreens and vitamins, natural ingredients, and colouring agents remain rare (possibly underreported) causes of contact dermatitis. Taking the history of the patient, (photo)patchtests, (semi-open) tests, and ROATS are important tools to identify the allergen.

negentig de fakkelt overgenomen (sensibilisatie tussen 1,1 en 4,4%).¹⁰

De talrijke meldingen van contactallergie voor dit conserveermiddel in cosmetica hebben tot een verbod in 'leave-on'-producten geleid, doch ook in 'rinse-off' producten zoals make-up-removers en (industriële) zepen blijft het een belangrijk contactallergeen.^{11,12}

Sinds januari 2005 wordt methyldibromoglutaronitrile 0,5% in vaseline getest in de Europese standaardreeks.

Formaldehyde (liberatoren) blijven allergenen in cosmetica. Kruisreacties tussen formaldehyde en zijn liberatoren zijn zeer variabel, zodat een rigoureuze verbod voor alle liberatoren in het geval van een geïsoleerde reactie voor één liberator niet noodzakelijk is.¹³

Chlorphenesine is een zeldzaam allergeen in cosmetica, maar vertoont kruisreacties met het topisch antiflogisticum mephenesine. Deze verbinding kan sensibiliseren.¹⁴

Iodopropynyl-butylcarbamaat, vooral industrieel toegepast, is een nieuwkomer bij de sensibiliserende conserveermiddelen in cosmetica.¹⁵

Excipiëntia, emulsifiers en zeker de tensioactieven zijn behalve een aantal klassiekers (lanoline, propyleenglycol) als allergenen lang buiten schot gebleven.

Correspondentieadres:

Dr. S. Kerre, Imeldaziekenhuis, Imeldalaan 9, 2820 Bonheiden, België,

E-mail: stefan@kerre.com.

Het gebruik ervan in 'rinse-off'-producten, hun vaak irriterende eigenschappen en de moeilijkheid om ze te testen hebben hier zeker toe bijgedragen. Ook de verwarrende naamgeving en de onduidelijkheid over het eigenlijke allergeen, dat soms een onzuiverheid blijkt te zijn, spelen hierbij een rol.

Paradoxaal blijkt de zoektocht naar minder irriterende ingrediënten, vaak aangewend in 'onverdachte' producten (hypo-allergeen, gevoelige huid) te leiden tot een steeds langere lijst van allergenen in deze categorie.¹⁶

Alkylglucosiden, condensatieproducten van glucose en vetzuren, beschouwd als goed getolereerde detergents, werden reeds beschreven als contactallergenen in zachte reinigingsmiddelen ('cleansers') en in de zonnefilter tinosorb, waar het als decylglucoside aan toegevoegd is.^{17,18} Er wordt nog onderzocht in welke concentratie deze allergenen getest moeten worden en wat de kruisreacties zijn.

Ethylhexylglycerine (synoniem octoxyglycerine), dat vooral conditionerende eigenschappen heeft, was het allergeen in een crème voor gevoelige huid.¹⁹

Butyleenglycol en pentyleenglycol, minder irriterende en sensibiliserende vervangers van propyleenglycol, zijn (weliswaar zeldzame) allergenen.^{20,21}

Ook copolymeren, vanwege hun relatief hoog moleculair gewicht nog minder verdacht, kunnen een contactallergie uitlokken, zoals methoxy PEG-22 en 17-dodecylglycol copolymeren.²² Een ander voorbeeld hiervan is VP/eicoseen-copolymeer als allergeen in een dagcrème.²³ Ondanks het een toenemend gebruik van zonnefilters, niet enkel in zonnecrèmes maar ook in dagcrèmes, shampoos ('conditioners') en lipsticks, blijft het aantal meldingen van contactallergie ervoor beperkt.

Onderrapportering door een moeilijke differentiële diagnose (foto-overgevoeligheid versus een (foto-)contactallergie) en moeilijkheden bij het testen (te gebruiken concentraties, uitvoeren van fotopatchtesten) dragen hier zeker toe bij.

Bekende 'oudere' allergenen zijn benzophenone-3 en dibenzoylmethanes. Thans verschijnen er publicaties over de nieuwere filters octyltriazone en vooral octocrylene.²⁴⁻²⁶

Andere toevoegingen zoals vitaminen en natuurlijke ingrediënten worden steeds populairdere bestanddelen van cosmetica. Hun functie kan parfumerend, emulgerend, conditionerend, antioxidant tot 'geneeskrachtig' zijn. Behalve op vitamine K (phytonadione) als allergeen in crèmes voor couperose, zijn reacties op vitaminen (panthenol, vitamine C) zeldzaam.²⁷⁻²⁹

Tea tree oil is één van de vele populaire essentiële oliën met een complexe samenstelling die o.a. talrijke

terpenen bevat. Vooral de oxidatieproducten ervan (waaronder geoxideerd limoneen) kunnen optreden als allergeen.^{8,30}

Extracten van Compositae zoals arnica, kamille, calendula, echinacea en moederkruid, worden ook meer en meer gebruikt in cosmetica. Publicaties over deze ingrediënten in cosmetica blijken eerder sporadisch en ook het risico op een contacteczeem door cosmetica bij Compositae-gevoelige patiënten is nog onduidelijk.³¹

Over andere, nochtans veel gebruikte, plantenextracten zoals aloë vera, ginkgo biloba, lavendelolie, rozemarijn, pepermunt, salie, toverhazelaar en rode druif zijn er slechts zeer sporadische meldingen van contactallergie in cosmetica.^{21,32,33}

Ook tetrahydrocurcumine, een natuurlijk antioxidans, en methylgentisaat, een natuurlijk alternatief voor hydroquinone, zijn plantaardige allergenen.^{34,35}

Hoewel allergisch contacteczeem door maleated soy bean oil een uitstervend verhaal lijkt te zijn, duiken er publicaties op over type 1 reacties voor sojaboonextract.^{36,37} Type 1 reacties (contacturticaria) met vorming van IgE-antistoffen voor gluten kunnen optreden t.g.v. aanwezigheid van gehydrolyseerde tarwe in cosmetica.

Hierin worden ze gebruikt als 'emulsifiers' en stabilisatoren. Belangrijk is dat gehydrolyseerde tarwe ook gebruikt wordt in voeding en dat via cosmetica gesensibiliseerde patiënten hierop een anafylactische shock kunnen ontwikkelen.³⁸

Dierlijke allergenen in cosmetica zijn o.a. chitine en shellac (schellak). Dit laatste is een hars, uitgescheiden door de schildluis *Coccus lacca* en wordt gebruikt in nagellak, haarspray, lipstick, mascara en eyeliners.^{39,40} D&C red no.7 als allergeen in een lipstick is de enige recente publicatie over een allergie voor een kleurstof.⁴¹

HET OPSPOREN

Een goede spurtocht start uiteraard bij een goede anamnese, waarbij lokalisatie van de laesies en gebruikte producten cruciaal zijn.

Patchtesten met de standaardreeks, aangevuld met een cosmetische reeks, de gebruikte cosmetica en hun ingrediënten zijn de volgende stap.

Potentieel irriterende producten kunnen het beste semi-open worden getest. Bij een vermoeden van fotocontactallergie dienen ook fotopatchtesten uitgevoerd te worden.

Gebruiktesten en 'repeated open application tests' (ROAT's) kunnen aanvullend noodzakelijk zijn.⁴²

LITERATUUR

1. Goossens A, Beck MH, Haneke E. Adverse cutaneous reactions to cosmetic allergens. *Contact Dermatitis* 1999;40:112-3.
2. Frosch PJ, Johansen JD, Menne T et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. *Contact Dermatitis* 2002;47:279-87.
3. Frosch PJ, Johansen JD, Menne T et al. Lyral is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol* 1999;141:1076-83.
4. Schnuch A, Uter W, Geier J et al. Contact allergy to farnesol in 2021 consecutively patch tested patients. Results of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2004;50:117-21.
5. Frosch PJ, Rastogi SC, Pirker C. Patch testing with a new fragrance mix - reactivity to the individual constituents and chemical detection in relevant cosmetic products. *Contact Dermatitis* 2005;52:216-25.
6. Mutterer V, Gimenez Arnau E, Lepoittevin JP. Identification of coumarin as the sensitizer in a patient sensitive to her own perfume but negative to the fragrance mix. *Contact Dermatitis* 1999;40:196-9.
7. Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis* 2005;52:207-15.
8. Matura M, Skold M, Borje A. Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. *Contact Dermatitis* 2005;52:320-8.
9. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis* 2002;46:207-10.
10. Gruvberger B, Andersen KE, Brandao FM et al. Patch testing with methyl-dibromo glutaronitrile, a multicentre study within the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2005;52:14-8.
11. Sanchez-Perez J, Del Rio MJ, Jimenez YD. Allergic contact dermatitis due to methyl-dibromo glutaronitrile in make-up removal wipes. *Contact Dermatitis* 2005;53:357-8.
12. Diba VC, Chowdhury MM, Adishes A. Occupational allergic contact dermatitis in hospital workers caused by methyl-dibromo glutaronitrile in a work soap. *Contact Dermatitis* 2003;48:118-9.
13. Herbert C, Rietschel RL. Formaldehyde and formaldehyde releasers: how much avoidance of cross-reacting agents is required? *Contact Dermatitis* 2004;50:371-3.
14. Wakelin SH, White IR. Dermatitis from chlorphenesin in a facial cosmetic. *Contact Dermatitis* 1997;37:138-9.
15. Brasch J, Schnuch A, Geier J. Iodopropynylbutyl carbamate 0.2% is suggested for patch testing of patients with eczema possibly related to preservatives. *Br J Dermatol* 2004;151:608-15.
16. Goossens A, Teixeira M. Les nouveaux conservateurs et excipients des cosmétiques. In: Progrès en dermatologie allergologie Grenoble 2005. John Libbey 2005. 17-26
17. Goossens A, Decraene T, Platteaux N. Glucosides as unexpected allergens in cosmetics. *Contact Dermatitis* 2003;48:164-6.
18. Horn HM, Murray C, Aldridge RD. Contact allergy to decyl glucoside. *Contact Dermatitis* 2005;52:227.
19. Linsen G, Goossens A. Allergic contact dermatitis from ethylhexylglycerin. *Contact Dermatitis* 2002;47:169.
20. Diegenant C, Constandt L, Goossens A. Allergic contact dermatitis due to 1,3-butylene glycol. *Contact Dermatitis* 2000;43:234-5.
21. Gallo R, Viglizzo G, Vecchio F, Parodi A. Allergic contact dermatitis from pentylene glycol in an emollient cream, with possible co-sensitization to resveratrol. *Contact Dermatitis* 2003;48:176-7.
22. Goossens A, Armingaud P, Avenel-Audran M et al. An epidemic of allergic contact dermatitis due to epilating products. *Contact Dermatitis* 2002;47:67-70.
23. Gallo R, Sacco DD, Ghigliotti G. Allergic contact dermatitis from VP/eicosene copolymer (Ganex V-220) in an emollient cream. *Contact Dermatitis* 2004;50:261.
24. Berne B, Ros AM. 7 years experience of photopatch testing with sunscreen allergens in Sweden. *Contact Dermatitis* 1998;38:61-4.
25. Sommer S, Wilkinson SM, English JS. Photoallergic contact dermatitis from the sunscreen octyl triazone. *Contact Dermatitis* 2002;46:304-5.
26. Madan V, Beck MH. Contact allergy to octocrylene in sunscreen with recurrence from passive transfer of a cosmetic. *Contact Dermatitis* 2005;53:241-2.
27. Jelen G. Heurs et malheurs de la vitamine K en dermatologie. In: Progrès en dermatologie allergologie Grenoble 2005. John Libbey 2005. 75-87.
28. Belhadjali H, Giordano-Labadie F, Bazex J. Contact dermatitis from vitamin C in a cosmetic anti-aging cream. *Contact Dermatitis* 2001;45:317.
29. Stables GI, Wilkinson SM. Allergic contact dermatitis due to panthenol. *Contact Dermatitis* 1998;38:236-7.
30. Fritz TM, Burg G, Krasovec M. Allergic contact dermatitis to cosmetics containing Melaleuca alternifolia (tea tree oil). *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:123-6.
31. Paulsen E. Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis* 2002;47:189-98.
32. Kiken DA, Cohen DE. Contact dermatitis to botanical extracts. *Am J Contact Derm* 2002;13:148-52.
33. Thomson KF, Wilkinson SM. Allergic contact dermatitis to plant extracts in patients with cosmetic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;142:84-8.
34. Lamb SR, Wilkinson SM. Contact allergy to tetrahydrocurcumin. *Contact Dermatitis* 2003;48:227.
35. Gallo R, Baldari M. Allergic contact dermatitis from methyl gentisate in a bleaching cream. *Contact Dermatitis* 2006;54:220-1.
36. Le Coz CJ, Lefebvre. Contact dermatitis from maleated soybean oil: last gasps of an expiring cosmetic allergen. *Contact Dermatitis* 2000;43:118-9.
37. Shaffrali FC, Gawkrödger DJ. Contact dermatitis from soybean extract in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2001;44:51-2.
38. Lauriere M, Pecquet C, Bouchez-Mahiou I et al. Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 2006;54:283-9.
39. Pereira F, Pereira C, Lacerda MH. Contact dermatitis due to a cream containing chitin and a Carbitol. *Contact Dermatitis* 1998;38:290-1.
40. Gallo R, Marro I, Pavesi A. Allergic contact dermatitis from shellac in mascara. *Contact Dermatitis* 2005;53:238.
41. Ha JH, Kim HO, Lee JY, Kim CW. Allergic contact cheilitis from D&C Red no 7 in lipstick. *Contact Dermatitis* 2003;48:231.
42. Goossens A. comment tester les eczemas de contact aux cosmétiques? Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique 2006;46: 244-7.

Plantendermatitis

L. Matthieu, S. Rombouts

Planten zijn in talloze opzichten onmisbaar voor de mens. Toch moet de mens vaak ook ervaren dat planten giftig kunnen zijn en schadelijk voor huid en slijmvliezen. De meeste gevallen van plantendermatitis berusten niet op een immunologisch mechanisme maar op mechanische of toxische effecten.

IRRITATIEVE PLANTENDERMATITIS

Planten verdedigen zich mechanisch door stekels (Rosaceae), snijdende randen (Gramineae), irriterende haartjes of trichomen (bernagie, klimop) en vlijmscherpe, gemakkelijk afbrekende haartjes of glochidiën (Cactaceae) die moeilijk uit de huid kunnen verwijderd worden en aanleiding kunnen geven tot granulomen.¹ Planten kunnen over irriterende chemische stoffen beschikken op hun oppervlakte of in hun sap.

Calciumoxalaat komt voor in meer dan 215 plantenfamilies. Sommige planten zijn er zeer rijk aan: dieffenbachia (gehele plant), narcis (sap), hyacint (bol). Water of speeksel bevorderen de vrijmaking ervan met een irriteratieve contactdermatitis tot gevolg. Een ander voorbeeld is protoanemonine in het sap van boterbloemen (Ranunculaceae). De Urticaceae waaronder de brandnetel zijn de frequentste veroorzakers van niet-immunologische contacturticaria. Bij contact wordt door de afbrekende haartjes een cocktail van histamine, acetylcholine en serotonine in de huid gebracht.

FYTOFOTODERMATITIS

Deze fototoxische contactdermatitis ontstaat na contact met furocoumarinen in combinatie met UVA.^{1,2}

Furocoumarinen met lineaire structuur (psoralen, bergapteen) zijn de meest fototoxische. In onze streken zijn de Umbelliferae (Schermbloemigen) verantwoordelijk voor de meeste fytofotodermatosen. Tot deze familie behoren ondermeer berenklauw, akkerscherm, engelwortel, selderij, peterselie, venkel.

De dermatitis manifesteert zich meestal 24 uur na contact, als een erythemateuze, oedemateuze, vesiculobulleuze eruptie op zonblootgestelde huid.

Samenvatting

De meeste huidreacties op planten berusten op mechanische of toxische effecten. Hiertoe behoort ook fytofotodermatitis veroorzaakt door furocoumarinen bevattende planten en zonblootstelling. Allergische plantendermatitis komt veel minder voor en wordt in Europa vooral gezien op sesquiterpeenlactonen bevattende Compositae. In dit overzichtsartikel worden de kenmerken, kliniek, diagnostiek en behandeling van fytofotodermatitis en Compositaedermatitis belicht. Allergische contactdermatitis op primula, tulp en alstroemeria worden kort besproken.

Summary

Most of the skin reactions to plants are caused by either mechanical or toxic effects. Phytophotodermatitis is a phototoxic reaction resulting from contact with furocoumarin-containing plants and sun exposure. Allergic plant dermatitis occurs less frequently and in Europe sesquiterpene lactone containing Compositae are the main sensitizers. In this article the main characteristics, clinical picture, diagnosis and treatment of phytophotodermatitis and Compositae dermatitis are discussed. Allergic contact dermatitis from primula, tulip and alstroemeria is briefly reviewed.

Fytofotodermatitis - composieten - sesquiterpeenlactonen

Phytophotodermatitis - compositae - sesquiterpene lactone

Opvallend zijn de grillige, streperige, soms bladvormige patronen. Het hoogtepunt situeert zich op 72 uur. Genezing gebeurt onder nalaten van hyperpigmentatie die maandenlang kan persisteren.

Hetzelfde beeld wordt gezien na contact met Rutaceae waartoe de citrusspecies behoren. Vooral de schil is rijk aan psoralenen. De bladeren van de vijgenboom (*Ficus carica*) bevatten eveneens psoralen en bergapteen.³ Contact met water (zwemmen, transpiratie) en frictie vergemakkelijken de penetratie van furocoumarinen in de huid. De concentratie ervan in de planten varieert ook sterk: hoge waarden worden teruggevonden in de schil van onrijpe limoenen, in vijgenbladeren gedurende lente en zomer en in door fungi geïnfecteerde selderij.^{1,3,4} Een bijzondere vorm van fytofotodermatitis is berloquedermatitis, nu zeldzaam maar vroeger frequent gezien op bergamotolie bevattende parfums en zonnecrèmes. Hierbij treedt hyperpigmentatie op zonder voorafgaandelijk erythem. De behandeling van fytofotodermatitis

Correspondentieadres:

L. Matthieu, Afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Wilrijkstraat 10, B-2650 Edegem, België

berust op lokale corticosteroiden. Systemische corticosteroiden en analgetica zijn aangewezen bij de ernstige vormen.

COMPOSITAE-DERMATITIS

In Europa zijn de sesquiterpeenlactonen (SL) bevattende Compositae (Samengesteldbloemigen) de grootste verwekkers van allergische plantendermatitis. De prevalentie van positieve reacties op SL-mix binnen de algemene testpopulatie ligt tussen 0,9 en 1,8%.⁵ Na introductie van de test met composietenmix (tabel 1) stegen deze cijfers tot 3,1 à 4,3%.⁵ De man/vrouw-verhouding is ongeveer gelijk. Bij beroepsgebonden blootstelling is het risico op sensibilisatie tweemaal hoger en in werkelijkheid waarschijnlijk nog hoger.

Op meer dan 200 species binnen de Compositae zijn contactallergische reacties beschreven. Binnen de gekweekte soorten vormen chrysanten en margrietten de belangrijkste allergenen en binnen de eetbare soorten sla en andijvie. Tot de in het wild levende soorten behoren geneeskrachtige kruiden zoals arnica, goudbloem, kamille en duizendblad. Het plantengeslacht *Frullania* en de plantenfamilies Magnoliaceae en Lauraceae bevatten eveneens SL. Het klassieke klinische beeld is een acute eczeemreactie op de plaatsen van contact. Via indirect of 'airborne' contact kunnen ook andere lichaamsdelen, vooral gelaat en hals meedoen. Pseudofotodermatitis wordt vooral gezien bij oudere, blanke mannen. In tegenstelling met fotodermatitis zijn de oogleden, submentale en retroauriculare zones hier meestal aangetast. In ernstige gevallen persisteren de letsels ook buiten de zomerperiode, is evolutie naar erythrodermie mogelijk en kan een 'leonine-facies' ontstaan, net zoals bij chronische actinische dermatitis. Bij deze laatste aandoening is trouwens een opmerkelijk hoog percentage (36%) contactallergisch voor SL wat het belang van patchtesten bij deze patiënten onderstreept.⁶ Fotoallergische reacties op Compositae zijn echter zeldzaam en fytofotodermatitis werd er niet op beschreven. Compositae-dermatitis kan erg gelijken op atopisch eczeem.⁷ Ook hier zijn gerichte anamnese en patchtesten belangrijk. De test met SL-mix detecteert 65% van de Compositae-allergieën en blijft daarmee een belangrijke screeningstest. Aangevuld met de Compositae-mix stijgt dit cijfer naar meer dan 90% behalve bij beroepsgebonden sensibilisatie. In deze groep kunnen negatieve

reacties op SL-mix en Compositae-mix voorkomen ten gevolge van specifieke Compositae-allergieën, bijvoorbeeld voor margriet, gerbera, dahlia en sla. Het testen met de verdachte planten is dan noodzakelijk.⁸ Hiertoe gebruikt men verse of diepgevroren planten waarvan stengel, blad en bloem worden getest, met minimaal 5 personen als controle. Gekende irriterende planten worden niet getest.

De behandeling berust op het vermijden van de verantwoordelijke planten wat vaak niet eenvoudig is. Men moet rekening houden met kruisreacties tussen SL onderling en met de aanwezigheid van dezelfde SL in diverse Compositae. Naast lokale corticosteroiden kunnen systemische corticosteroiden nodig zijn bij de behandeling. Bij uitgebreide en chronische dermatitis komen PUVA, smalband UVB, azathioprine en cyclosporine in aanmerking.

Bij ingestie van SL-bevattende planten (rauwkost, kruidenthee) bestaat het risico op lokale reacties of exacerbatie van de bestaande dermatitis.

PRIMULA

Contactallergie voor *Primula obconica* (Primulaceae) is reeds lang bekend en het belangrijkste allergeen primine bevindt zich in de Europese standaardreeks. Primine bevindt zich in en op de trichomen waarmee de plant bedekt is en geeft aanleiding tot een vaak streepvormige erythemateuze, vesiculobulleuze eruptie op vingers en armen. Via indirect of 'airborne' contact kunnen het gelaat en de hals aangetast worden. Atypische beelden zoals erythema multiforme zijn beschreven.

De laatste jaren werden priminevrije kweekvariëteiten op de markt gebracht waardoor de jaarlijkse incidentie van deze allergie in het Verenigd Koninkrijk significant verminderde (0,755 % in '95-96 vs 0,429% in 2002). Men verwacht dat deze dalende trend zich zal voortzetten.⁹

TULP EN ALSTROEMERIA

Het klassiek beeld van tulpendermatitis, tulpenvingers genoemd, is erytheem en schilfering van de vingertoppen en periunguale zone, meestal op de duim, wijsvinger en middelvinger van de dominante hand.¹⁰ Frequenter is er een diffuus schilferend, zelfs hyperkeratotisch eczeem van de handen. Paresthesieën en hyperesthesie van de vingertoppen kunnen optreden tot enkele uren na het aanraken van tulpenbollen. Nagelafwijkingen zijn mogelijk.

Via indirecte overdracht en stof in de werkplaats zijn ook een uitgebreidere eczeemreactie, 'airborne' contacteczeem en type I allergie mogelijk. Het voornaamste allergeen is tulipaline A, dat ontstaat na hydrolyse van tuliposide A. Deze stof is sterk geconcentreerd aanwezig in de bollen; tuliposide B wordt in lagere concentratie gevonden en is een veel minder sterk allergeen.

Tabel 1. Samenstelling van de Compositae-mix.

Tanacetum vulgare (boerenwormkruid)	1,0 %
Arnica montana	0,5 %
Parthenolide (in moederkruid)	0,1 %
Achillea millefolium (duizendblad)	1,0 %
Chamomilla romana (kamille)	2,4 %

Compositae-mix (5% vas.)



Figuur 1. Positieve patchtest op alstroemeriafloem bij bloemiste.

Alstroemeria of 'Peruvian Lily' is een belangrijke oorzaak van contacteczeem bij bloemisten (figuur 1). Er is kruisovergevoeligheid met tulpenbollen, aangezien het allergeen ook tulpaline A is. Het allergeen dringt door latex en vinylhandschoenen heen. Nitrilhandschoenen zijn beschermend. Type I allergie onder de vorm van allergische rhinoconjunctivitis, urticaria en angio-oedeem is ook beschreven.

Tot 35% van de mensen die er mee werken, ontwikkelen handeczeem binnen de 12 maanden.¹¹ Hiervan was 52,1% gesensibiliseerd voor tulpaline A. Het ontstaan van contactallergie voor alstroemeria wordt in de hand gewerkt door calciumoxalaatkristallen, die men heeft kunnen aantonen in het sap van de stengel.

LITERATUUR

1. Avenel-Audran M. Ces plantes qui nous veulent du mal! Progrès en Dermato-allergologie. Lille: John Libbey Eurotext, 2004; p. 23-35.
2. Guin JD. Occupational Contact Dermatitis to Plants. *Handbook of occupational dermatology*. Kanerva L, Elsner P, Wahlberg J, Maibach H, Berlin: Springer Verlag, 2000, chap. 89: p. 730-66.
3. Bassioulas K, Stergiopoulou C, Hatzis J. Erythrodermic phytophotodermatitis after application of aqueous fig-leaf extract as an artificial suntan promotor and sunbathing. *Contact Dermatitis* 2004; 51:94-5
4. Wagner AM, Wu JJ, Hansen RC et al. Bullous phytophotodermatitis associated with high natural concentrations of furanocoumarins in limes. *Am J Contact Dermatitis* 2002;13:10-4.
5. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BH. An 8-year experience with routine SL mix patch testing supplemented with Compositae mix in Denmark. *Contact Dermatitis* 2001;4:29-35.
6. Menagé H, du P, Ross JS, Norris PG et al. Contact and photocontact sensitization in chronic actinic dermatitis: sesquiterpene lactone mix is an important allergen. *Br J Dermatol* 1995;132:543-7.
7. Wintzen M, Donker AS, van Zuuren EG. Recalcitrant atopic dermatitis due to allergy to Compositae. *Contact Dermatitis* 2003;48:87-8.
8. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. Sensitization and cross-reaction patterns in Danish Compositae allergic patients. *Contact Dermatitis* 2001;45:197-204.
9. Connolly M, McCune J, Dauncy E, Lovell CR. Primula obconica – is contact allergy on the decline? *Contact Dermatitis* 2004;51:167-71.
10. Crawford GH, McGovern TW. Botanical briefs: Tulips – Tulipa species L. *Cutis* 2003;71:347-8.
11. Van der Mei IA, de Boer EM, Bruynzeel DP. Contact dermatitis in Alstroemeria workers. *Occup Med* 1998;48):397-404.

1 x bijsluiter

Handen aan het werk

L. Constandt

INLEIDING

In vele landen staan van alle beroepsziekten de beroepsdermatosen op de eerste plaats en maken zij ongeveer 30% uit van alle beroepsziekten waarvoor een compensatie betaald wordt.¹

In ongeveer 95% van alle beroepsdermatosen gaat het om contacteczeem (irritatief en/of allergisch). Hierbij zijn de handen in 64% van de allergische en in 80% van de irritatieve contact dermatitis als eerste plaats van het lichaam getroffen. Dit is veel meer dan bij niet-professionele contact dermatitis, die een meer diverse verschijningsvorm met aantasting van gelaat en andere lichaamsdelen kent.²

Handen en werk horen inderdaad samen en telkens wanneer handen getroffen zijn, worden de mogelijkheden om te werken in mindere of meerdere mate beperkt. Bovendien zijn de psychosociale gevolgen van handeczeem niet te onderschatten, want handen zijn nu eenmaal het contactinstrument met de omgeving. De prognose van zowel het allergisch als het irritatief beroepseczeem aan de handen is niet altijd even gunstig.³ Daarom wordt de levenskwaliteit door deze aandoening erg beïnvloed.⁴

DEFINITIES

Beroepsdermatose

Er zijn vele medische definities voor de term 'beroepsdermatose' voorgesteld: "het is een pathologische conditie van de huid voor welke beroepsblootstelling als voornaamste causale of bijdragende factor ('major causal or contributory factor') kan worden aangetoond".⁵ Volgens Emmett is het een huidafwijking die hoofdzakelijk ('primarily') door componenten uit de beroepsomgeving wordt veroorzaakt.⁶ Calnan en Rycroft spreken van een huidziekte die "niet zou zijn opgetreden, wanneer de patiënt dit werk niet zou uitgeoefend hebben".⁷

Hiernaast bestaat er een van land tot land verschillende medicolegale definitie die meestal restrictiever dan de medische is.

Beroepseczeem van de handen

De precieze definitie van beroepseczeem van de handen in het bijzonder stelt nog meer problemen dan deze van

Samenvatting

Het duiden van een blootstelling aan een allergeen en/of irritans is de eerste en noodzakelijke stap bij stellen van de diagnose beroepseczeem, maar niet de enige. Het bepalen van zowel de klinische als beroepsrelevantie van testresultaten is even essentieel. Door omzichtig met deze definities om te springen kunnen veel nadelige gevolgen voor het slachtoffer vermeden worden.

Summary

The assessment of exposure to an allergen and/or an irritant is the first and necessary step for the diagnosis of occupational hand eczema, but not the only one. Finding clinical and occupational relevance of test results is as essential. Being cautious not to misuse these definitions, many harmful consequences for the victim can be avoided

beroepseczeem - klinische relevantie, beroepsrelevantie

occupational eczema - clinical relevance, occupational relevance

beroepsdermatose in het algemeen. De moeilijkheid met een handeczeem bij een persoon die aan het werk is, betreft de multifactoriële oorsprong van dit eczeem: er is niet alleen het werk, maar ook de dagelijkse omgeving, naast mogelijke endogene factoren.⁸ Deze drie factoren hebben elk een bijdrage in het ontstaan en de grootte van de fracties is van moment tot moment verschillend. Vanaf wanneer spreken we dan van een beroepseczeem? Volstaat het dat de beroepsblootstelling één enkele keer een bepaald niveau bereikt of is het eerder een gemiddelde beroepsblootstelling gedurende een bepaalde periode die vereist wordt en hoe zal deze gemiddelde beroepsblootstelling dan bepaald worden? Er is geen simpel antwoord op deze vragen. Het duiden van de relatieve betekenis van de verschillende factoren die bijdragen tot een handeczeem met multifactoriële oorsprong en het bepalen van hun variatie in de tijd, is één van de meest veeleisende taken voor de beroepsdermatoloog.⁸

DIAGNOSE VAN BEROEPSECZEEM

Volgens Bruze is de diagnose beroepseczeem de eindstap van een reeks stappen en evaluaties gebaseerd op feiten en tegelijk op vaststellingen die door de ervaring en de kennis van de beroepsdermatoloog beïnvloed worden.⁸

*Dermatoloog, Waregem, geneesheer-medewerker bij het Fonds voor de Beroepsziekten.
Correspondentieadres:
Dr. L. Constandt, Stationsstraat 84, B-8790 Waregem, België*

Omstandigheden en condities die pleiten voor beroeps-eczeem van de handen zijn:

1. Blootstelling aan agentia waarvan bekend is dat ze handeczeem kunnen veroorzaken.
2. Voorkomen van handeczeem bij collega's.
3. Correcte tijdsrelatie tussen blootstelling en begin van handeczeem.
4. Anatomische distributie van de laesies komt overeen met de blootstelling.
5. Exacerbaties van handeczeem na blootstelling en verbetering of genezing bij verwijdering uit blootstelling.
6. Plaktesten en provocatietesten ondersteunen de voorgeschiedenis en het onderzoek.

Op een andere en kortere manier samengevat, vereist de diagnose van beroeps-eczeem van de handen:⁸

1. Identificatie van een schadelijke stof in de beroepsomgeving (beroepsrelevantie).
2. Blootstelling aan deze stof.
3. Aantonen van een verband tussen deze schadelijke blootstelling en het te onderzoeken eczeem, zowel wat betreft het type eczeem, de lokalisatie en het verloop (klinische relevantie).

VOORBEELDEN UIT DE PRAKTIJK

Deze theoretische bepalingen worden met voorbeelden uit de praktijk toegelicht. De voorbeelden zijn een greep uit de Belgische aanvragen tot erkenning aan het Fonds voor de Beroepsziekten. Vier groepen eczemen worden geïllustreerd: eczemen waarvan de testresultaten (positief of negatief) het klinisch beeld kunnen verklaren

en waarbij de beroepsoorsprong evident is. Dit zijn de enige beroeps-eczemen.

Soms is het klinisch beeld door de testresultaten verklaard maar is de beroepsoorsprong niet te duiden. Zelden zijn er eczemen met positieve testen voor beroepsallergenen, die echter het klinisch beeld niet kunnen verklaren. Er zijn ook aanvragen voor eczemen waarbij de testresultaten het klinisch beeld niet verklaren en waarbij de beroepsoorsprong evenmin duidelijk is.

Ten slotte zijn er aanvragen voor andere ziekten aan de handen dan handeczeem. Het betreft vooral psoriasis. Dit is geen beroeps-dermatose, al is er soms door het werk een verergering te zien.

LITERATUUR

1. Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:496-506.
2. Rietschel RL, Mathias CGT, Fowler JF et al. Relationship of occupation to contact dermatitis: evaluation in patients tested from 1998 to 2000. *Am J Contact Derm* 2002;13:170-6.
3. Cahill J, Keegel T, Nixon R. The prognosis of occupational contact dermatitis in 2004. *Contact Dermatitis* 2004;51:219-26.
4. Hutchings CV, Shum KW, Gawkrödger DJ. Occupational contact dermatitis has an appreciable impact on quality of life. *Contact Dermatitis* 2001;45:17-20.
5. Lane G, Dennie CG, Downing JG et al. Industrial dermatoses. *J Am Med Assoc* 1942;118:613.
6. Emmett EA. General aspects of occupational dermatoses. In: *Dermatology in General Medicine*. 3rd Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K et al. (Eds.). New York: McGraw-Hill, 1987:1567.
7. Calnan CD, Rycroft RJG. Rehabilitation in occupational skin disease, *Trans Col Med S Afr* 1981;(Suppl)25:136.
8. Bruze M. Principles of occupational hand eczema. In: Menné T, Maibach HI. (Eds.). *Hand eczema*. Boca Raton: CRC Press, 1994:165-78.

Anafylaxie

R. Gerth van Wijk

INLEIDING

Anafylaxie is ongeveer honderd jaar geleden voor het eerst in de wetenschappelijke literatuur beschreven door Portier en Richet.¹ Zij trachtten honden te immuniseren tegen de beet van een zeer giftige kwalensoort met behulp van extract van Actinia, een jeukende maar minder gevaarlijke zeeanemoon. De eerste inspuiting deed de hond niets. Een herhaalde intraveneuze toediening van het extract na enkele weken leidde echter ertoe dat de hond omviel, kortademig werd, diarree had en bloed begon te braken. Kort daarop overleed het dier.

Deze reactie toont alle kenmerken van een snel optredende levensbedreigende allergische reactie die meerdere orgaansystemen betreft, in het algemeen aangeduid als anafylaxie.

Volgens de nomenclatuur van de World Allergy Organization en European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) behelst anafylaxie een acute systemische reactie voortvloeiend uit activatie van mestcellen en basofiele leukocyten en daaropvolgende release van mediators. De reactie kan de dood tot gevolg hebben. Anafylaxie wordt onderverdeeld in een allergische en niet-allergische (voorheen anafylactoïde) vorm. De allergische vorm is weer te onderscheiden in de IgE- en niet door IgE gemedieerde reactie.²

EPIDEMIOLOGIE EN OORZAKEN VAN ANAFYLAXIE

Onderzoek naar de epidemiologie van anafylaxie wordt beperkt door gebrek aan consensus over definities en codering en een gebrekkige rapportage van ernstige of fatale reacties. Een sinds 1992 bestaande Engelse registratie van dodelijk verloopende anafylaxie vermeldt circa 20 doden per jaar overeenkomend met 1 op 2,8 miljoen inwoners.³ Vijftig procent had een iatrogene oorsprong, 25% werd veroorzaakt door een voedselallergie, 25% door insectensteken. De mediane tijd tot overlijden bedroeg 5 minuten in het geval van een iatrogene oorzaak, 15 minuten na een insectensteek en 30 minuten na voedselinname. Een opvallende bevinding was dat

Samenvatting

Anafylaxie is een ernstige, gelukkig zeldzame, aandoening, die adequate behandeling behoeft. Belangrijkste oorzaken van anafylaxie zijn voedselallergie, insectensteken en geneesmiddelenovergevoeligheid. De prevalentie van anafylaxie lijkt toe te nemen, hetgeen past bij de algemene trend van toename van allergische aandoeningen. Hoewel de behandeling (adrenaline, antihistaminica en corticosteroiden) bekend is, laat onderzoek zien dat therapie niet altijd op adequate wijze wordt toegepast. Dit artikel gaat in op de epidemiologie, de achtergronden en het management van anafylaxie.

Summary

Anaphylaxis is a serious but rare condition requiring adequate treatment. Most important causes of anaphylaxis are food allergy, insect sting allergy, and drug hypersensitivity. The prevalence of anaphylaxis appears to increase, which may fit in the general trend of increasing prevalence of allergic diseases. Although the treatment (epinephrine, antihistamines, and corticosteroids) is well known, several studies suggest that treatment is not always adequately applied. This paper addresses epidemiology, background and management of anaphylaxis.

anafylaxie - allergie - management

anaphylaxis - allergy - management

adrenaline zelden gebruikt was voorafgaande aan de hartstilstand.

Een internationale studie onder ziekenhuizen in Zweden, Hongarije, India en Spanje werd opgezet om het risico op anafylaxie te schatten bij opgenomen patiënten.⁴ 123 Gevallen op 481752 patiënten werden gemeld; 79% had respiratoire en 70% cardiale symptomatologie, terwijl 49% beide vertoonde; 2% overleed.

Het is bekend dat de prevalentie van allergische aandoeningen toeneemt, alhoewel nu enige afvlakking lijkt te ontstaan in deze trend. Analooq hieraan zijn ook data gerapporteerd over een toenemende prevalentie in gerapporteerde anafylaxie. Een Engelse studie liet een toename van 5,6 ontslagdiagnoses 'anafylaxie' per 100.000 opnames in 1991 naar 10,2/100.000 in 1995 zien.⁵ De meeste reacties werden gezien ten gevolge van geneesmiddelen, voedsel en insectensteken.

Ook in Nederland zijn de meest voorkomende oorzaken van anafylaxie insectensteken, voedselbestanddelen en geneesmiddelen. Patiënten kunnen reageren op steken van wespen, bijen, en hommels. De kans op een wes-

Correspondentieadres:
Prof.dr. R. Gerth van Wijk, internist-allergoloog, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein
40, 3015 GD Rotterdam, E-mail: r.gerthvanwijk@erasmusmc.nl

Tabel 1. **Verschijnselen en symptomen van anafylaxie.****Huid, slijmvliezen**

- Erytheem, pruritus, urticaria, angioedeem
- Jeuk van de lippen, tong, verhemelte, oedeem van lippen, tong, uvula
- Peri-orbitale jeuk, erytheem en oedeem, conjunctivitis

Luchtwegen

- Laryngeaal: jeuk, globusgevoel, dysfagie, dysfonie en heesheid, droge staccato hoest, stridor, gevoel van jeuk externe gehoorgang
- Longen: kortademigheid, druk op de borst, hoesten, piepende ademhaling
- Neus: jeuk, congestie, loopneus, niezen

Cardiovasculair

- Hypotensie
- Gevoel van flauwvallen, syncope
- Pijn op de borst, ritmestoornissen

Gastro-intestinaal

- Misselijkheid, krampende buikpijn, braken, diarree

Andere symptomen

- Baarmoedercontracties
- Gevoel van naderende dood

pensteek is in het algemeen groter dan de kans door een bij of hommel gestoken te worden. Bij bepaalde hobby's (imkers) en beroepen (tuinders) worden reacties op bij- of hommesteken frequenter gezien. In principe kunnen patiënten op alle mogelijke voedselwitten reageren, echter meest frequent worden reacties op pinda en noten gezien. Voorbeelden van geneesmiddelen reacties zijn niet-steroïde anti-inflammatoire drugs (NSAID's), penicilline, anesthesiemedicatie of röntgencontrastmiddelen. Een andere belangrijke oorzaak van anafylaxie is allergie voor natuurrubber latex, een probleem dat kan leiden tot reacties tijdens medische c.q. operatieve ingrepen.

Meer zeldzame oorzaken van anafylaxie zijn: mastocytose, inspanning, en koude. Anafylaxie als uitingsvorm van mastocytose kan spontaan voorkomen maar kan ook getriggerd worden door een insectensteek. Inspanningsafhankelijke anafylaxie is een bijzondere vorm van anafylaxie die soms een uiting is van voedselallergie. Een klassiek voorbeeld is de patiënt met een sensibilisatie voor noten, die pas allergisch zal reageren op noten indien deze genuttigd worden na een vorm van inspanning. Koude anafylaxie kan geluxeed worden door koude, maar ook door temperatuursverval. Indien alle mogelijke oorzaken van anafylaxie na uitgebreide vragenlijsten en aanvullend onderzoek uitgesloten zijn, spreekt men van idiopathische anafylaxie.

PATHOFYSIOLOGIE

De verschijnselen van anafylaxie ontstaan door een massale release van histamine uit mestcellen. Histamine is een krachtige mediator en kan onder meer aanleiding geven tot vasodilatatie, verhoogde vasopermeabiliteit, bronchospasme, coronariaspasme, verhoogde mucusproductie, pruritus, tachycardie en verhoogde cardiale

contractiliteit. Daarnaast komen vele prostaglandinen, leukotriënen en andere mediators (zoals PAF) vrij uit de mestcellen die een bijdrage kunnen leveren aan het optreden van vasodilatatie, coronariaspasme en bronchospasme.

KLINISCH BEELD

Anafylaxie is een algemene allergische reactie van het lichaam die binnen enkele minuten kan ontstaan. Er zijn verschillende organen die vooral bij deze, in principe levensbedreigende, reactie betrokken zijn. De allergische reactie treedt in de meeste gevallen op in het eerste uur na de uitlokkende gebeurtenis. Hoe sneller de reactie optreedt, des te ernstiger is het beloop. Naast directe reacties zijn late reacties, aanhoudende of persisterende reacties en bifasische reacties mogelijk.⁶ Met name de laatste reacties zijn onderdeel van ernstige en moeilijk te behandelen anafylaxie. Bij patiënten met reeds bestaande ziekten als astma, hartfalen, ritmestoornissen bestaat een verhoogd risico op een ernstig verloopende allergische aanval. Ook het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, waarvan de β -antagonisten het meest berucht zijn, kan de optredende anafylactische reactie versterken en een extra risico vormen voor een fatale afloop van de anafylaxie. Doodsoorzaken bij anafylaxie zijn meestal angio-oedeem van de glottis, astma bronchiale, irreversibele shock of cardiale ritme- en geleidingsstoornissen. De verschijnselen en symptomen van anafylaxie zijn vermeld in tabel 1.⁷

De klinische verschijnselen van anafylaxie worden naar de mate van ernst geclassificeerd in verschillende reactiegraden:

Graad I	Huidklachten zoals jeuk, gegeneraliseerde urticaria en/of erytheem
Graad II	Graad I met gegeneraliseerd oedeem, misselijkheid, braken, licht in het hoofd, niet-uitstralend drukkend gevoel op de borst, buikpijn, diarree.
Graad III	Graad I/II met stridor, dysfagie, heesheid, onduidelijke spraak, dyspnoe
Graad IV	Cyanose, hypotensie, collaps, incontinentie, bewusteloosheid, ernstige hartritme-stoornissen, al dan niet met graad I, II, III

BEHANDELING

De symptomatische behandeling van anafylaxie is als volgt (zie voor dosering tabel 2):

- Patiënt neerleggen, de luchtweg vrijmaken.
- Adrenaline toedienen.
- Infuus inbrengen.
- Antihistaminicum (intramusculair of intraveneus).
- Corticosteroiden (intramusculair of intraveneus).
- Bij bronchospasme vernevelen met een β -sympathicomimeticum.

Tabel 2. Doseringen van geneesmiddelen bij behandeling van anafylaxie.

Generieke naam	Dosering bij volwassenen	Bij kinderen
adrenaline	0,3-0,5 mg i.m.	0,01 mg/kg i.m.
adrenaline-auto-injector	0,3 mg i.m.	0,15 mg i.m. (Junior)
clemastine	2 mg i.v.	0,025 mg/kg i.v.
dexamethason	8 mg i.v.	0,3 mg/kg i.v.
prednisolon	50 mg i.v.	2 mg/kg i.v.
salbutamol via dosisaërosol	4 x 100 µg	4 x 100 µg
salbutamol via jetvernevelaar	5 mg	5 mg

- Beoordeling van de opnamenoodzaak.
- Indien geïndiceerd tracheotomie, zuurstof en/of intubatie.

De behandeling wordt uitgevoerd volgens de algemene eerste hulp-richtlijnen gericht op Ademhaling, Bewustzijn en Circulatie. Het neerleggen van de patiënt heeft een belangrijke fysiologische betekenis. Hypovolemie en het daaruit voortvloeiende 'empty ventricle syndrome' is waargenomen bij patiënten die recht op bleven zitten. Er zijn aanwijzingen dat de verkeerde positie kan hebben bijgedragen aan de fatale uitkomst van anafylaxie.⁶ Adrenaline is het middel van eerste keus voor de behandeling van anafylaxie (met name graad III en IV). Adrenaline heeft met zijn α - en β -adrenerge werking een snel effect op de bloeddruk, oedeem en bronchospasme. Hoewel wijd verspreid, wordt adrenaline te weinig gebruikt. De beste manier van toediening is intramusculair in het anterolaterale gedeelte van de dij. Intraveneuze toediening is voorbehouden aan patiënten met therapieresistente hypotensie of hartstilstand.⁶ Dit dient plaats te vinden onder monitoring van het hartritme. Eventueel kan een patiënt zichzelf behandelen met een adrenaline bevattende injectiespuit (Epipen® of Anapen®). Clemastine (Tavegil®) is het enige antihistaminicum dat parenteraal gegeven kan worden. Aangezien histamine massaal vrijkomt in de beginfase van de anafylactische reactie, is het zaak clemastine zo snel mogelijk na toedienen van adrenaline te geven. Hoewel er geen placebo-gecontroleerde trials naar de effectiviteit van corticosteroïden bekend zijn, is de algemene consensus dat corticosteroïden zinvol zijn om late, geprotaheerde en bifasische reacties te onderdrukken, die zich onderscheiden van de directe reactie door een inflammatoir karakter.⁶ In geval van respiratoire belemmering dient naast bronchodilatantia ook zuurstof te worden toegediend.

Behalve symptomatische behandeling dient de therapie ook gericht te zijn op het voorkómen van nieuwe aanvallen. Dit kan inhouden dat bepaalde voedingsmiddelen vermeden dienen te worden, eventueel diëten met behulp van een diëtiste dienen te worden opgesteld, dat immunotherapie met insectengif dient te worden voorgeschreven of dat naar alternatieve geneesmiddelen gezocht dient te worden. Specifieke maatregelen zoals een corticosteroïd-stressschema bij overgevoeligheid voor röntgencontrastmiddelen kunnen geïndiceerd zijn.

BESCHOUWING

Anafylaxie is een ernstige - gelukkig vrij zeldzame - aandoening. Daarbij dient de kanttekening te worden gemaakt dat epidemiologische data over anafylaxie afhankelijk zijn van de kwaliteit van de registraties. Hoewel de klassieke, ernstig verloopende anafylaxie wellicht gemakkelijk te herkennen is, kan de diagnose lastig worden als er geen allergische oorzaak is of indien subjectieve klachten, hyperventilatie, angst en vasovagale collaps onderscheiden dienen te worden van echte anafylaxie. Zelfs als de diagnose gesteld is, is de behandeling niet altijd adequaat. Behandelaren zijn terughoudend met het geven van adrenaline. Er is een grote variatie in de gebruikte schema's voor behandeling van anafylaxie. Ook het gebruik van automatische injectiespuiten door de patiënten zelf wordt bemoeilijkt door onvoldoende instructie en onvoldoende kennis inzake houdbaarheid, bewaren, en gebruik. Om deze reden wordt in Canada en de VS de nadruk gelegd op goed management van anafylaxie.^{6,7}

Een belangrijk onderdeel van de behandeling is het voorkómen van nieuwe anafylactische episodes.

LITERATUUR

1. Portier P, Richet C. De l' action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol (Paris)* 1902;54:170-2.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
3. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000;53:273-6.
4. An epidemiologic study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital patients: methods and overall risks. The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. *Epidemiology* 1998;9:141-6.
5. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000;320:1441.
6. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
7. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584-91.

Urticaria: richtlijnen voor diagnostiek en beleid

Lieve Brochez

Urticaria wordt gekenmerkt door het snelle ontstaan van urticae / kwaddels en /of angiooedeem. Een urtica / kwaddel vertoont 3 typische karakteristieken: 1) centrale zwelling van variabele grootte, bijna steeds omringd door een reflex erytheem, 2) geassocieerde jeuk of soms brandend gevoel, 3) een fluctuerend karakter waarbij de huid gewoonlijk binnen de 1 à 24 uur naar zijn normaal aspect terugkeert. Angiooedeem wordt gekenmerkt door een 1) plotse uitgesproken zwelling van de lage dermis and subcutis, 2) soms pijn, eerder dan jeuk, 3) frequente betrokkenheid van de mucosae, 4) een tragere resolutie dan bij urticae / kwaddels die kan uitlopen tot 72 uur.

Urticaria kan verder geïnclassificeerd worden naargelang de uitlokkende stimulus.¹ Men onderscheidt spontane urticaria, die verder wordt opgedeeld in acute of chronische urticaria naargelang de letsels minder of meer dan 6 weken voorkomen. In de groep van de fysische urticaria onderscheidt men koude contact urticaria, vertraagde druk urticaria, warmte contact urticaria, solaire urticaria, dermatografisme, vibratorie urticaria. Daarnaast onderscheidt men een derde groep met aquagene urticaria, cholinerge urticaria, contact urticaria b.v. brandnetel en door inspanning geïnduceerde urticaria. Zorgvuldige

Samenvatting

De presentatie geeft een aantal richtlijnen voor de diagnose, klassificatie en behandelingsmogelijkheden van urticaria.

Summary

Guidelines for the diagnosis, the classification and the treatment of urticaria are presented.

anamnese, klinisch onderzoek en provocatietests kunnen helpen bij de subclassificatie.

Urticaria kan een belangrijk effect hebben op de levenskwaliteit van patiënten. Daarom is een adequate behandeling noodzakelijk.² De aanbevolen eerstelijnsbehandeling bij urticaria zijn de niet-sederende H1-antihistaminica. Deze dienen in sommige gevallen tot 4 keer hoger dan de aanbevolen dosis gedoseerd te worden. Voor bepaalde urticaria subtypes of bij bepaalde patiënten kunnen additionele of alternatieve behandelingen vereist zijn. Immunosuppressiva zoals systemische corticoiden en cyclosporine A worden niet aanbevolen voor langdurig gebruik wegens de onvermijdelijke ernstige bijwerkingen.

LITERATUUR

1. Zuberbier T, Bindsley-Jensen C, Cananica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316-20.
2. Zuberbier T, Bindsley-Jensen C, Cananica W et al. AACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61:321-31.

Correspondentie-adres: Dienst Dermatologie UZ Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent, E-mail: Lieve.Brochez@UGent.be

IgE-gemedieerde voedselallergie

A.M. Kochuyt

SENSIBILISATIE

De 'primaire' voedselallergieën worden veroorzaakt door sensibilisatie voor wateroplosbare hittestabiele glycoproteïnen in voedsel. De glycoproteïnen zijn resistent voor zuur en voor enzymatische degradatie zodat ze relatief intact geabsorbeerd worden en daarom in staat zijn om de

synthese van specifieke IgE-antistoffen (sIgE) te induceren. De 'secundaire' voedselallergieën ontstaan door sensibilisatie aan allergenen in pollen-, huismijten-, latex- of andere inhalatieallergenen, die kruisreageren met niet-stabiele voedselallergenen. De meeste van deze voedselallergenen zijn vermoedelijk te labiel om zelf een sensibilisatie te induceren, maar kunnen bij binding op kruisreagerend mestcelgebonden sIgE wel een allergische reactie doen ontstaan. Vele voedingsmiddelen bevatten zowel stabiele als labiele allergenen zodat voor eenzelfde voedingsmiddel zowel een 'primaire' als een 'secundaire' allergie kan ontstaan.

Correspondentieadres:
A.M. Kochuyt, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Dienst Inwendige Geneeskunde/Afd. Allergie-Immunologie, Herestraat 49, B 3000 Leuven, België

pag. 333

adv Leo Dermatology Award fc

FREQUENTIE

De globale prevalentie van IgE-gemedieerde voedselallergie is $\pm 3,5\%$ in een niet geselecteerde populatie maar ligt veel hoger in een atopische populatie.¹ In deze groep is de prevalentie hoger bij jonge kinderen, bij patiënten met atopisch eczeem en bij patiënten met een overgevoeligheid voor boompollen of latex. Bij kinderen ziet men vooral 'primaire' voedselallergieën voor melk, ei, pinda, soja, vis of tarwe. Een simultane overgevoeligheid voor niet-verwante voedingsmiddelen is hierbij zeldzaam maar komt wel voor bij patiënten met atopisch eczeem. Bij volwassenen is de 'secundaire' voedselallergie met een sensibilisatie voor multiple botanisch niet verwante plantaardige voedingsmiddelen meest frequent.

KLINISCH BEELD

Naast het 'orofaryngeaal syndroom' zijn urticaria en opflakkingen van atopisch eczeem de meest frequente manifestaties van voedselallergie. Ze kunnen gepaard gaan met verschijnselen in andere organen waarvan de ernst afhankelijk is van de stabiliteit van het voedselallergeen, van de graad van sensibilisatie en van de ingenomen hoeveelheid. Ook snelheid en uitgebreidheid van allergeenresorptie spelen een rol.² Er zal meer van het allergeen geresorbeerd worden in nuchtere toestand, bij gelijktijdige inname van alcohol of NSAID of bij hypofosfaatemie en minder in aanwezigheid van ander voedsel. Factoren die vasodilatatie veroorzaken (inspanning,

Samenvatting

Postprandiale urticaria en opflakkingen van atopisch eczeem zijn frequente manifestaties van voedselallergie. Bij kinderen ziet men vooral 'primaire' voedselallergieën voor een beperkt aantal voedingsmiddelen, bij volwassenen gaat het meer om 'secundaire' inhalatieallergeen-geassocieerde sensibilisaties voor multiple voedselallergenen. De diagnostiek wordt bemoeilijkt door kruisreactiviteit tussen voedingsmiddelen waardoor de positieve predictieve waarde van priktesten en IgE bepalingen laag is. Daarom is eliminatie en/of provocatie vaak noodzakelijk.

Summary

Postprandial urticaria en flare-up of atopic eczema are classical symptoms of food allergy. In children a 'primary' allergy to a limited number of foods is most frequent whereas in adults the 'secondary' aeroallergen-associated sensitizations to multiple foods predominate. The extensive cross-reactivity between food allergens hampers the clinical relevance of positive diagnostic test. Therefore elimination and/or provocation is often needed.

IgE-gemedieerde voedselallergie, primaire en secundaire allergie - kruisreactiviteit

IgE-mediated food allergy - primary and secondary allergy, cross reactivity

alcohol), β -lytica en vermoedelijk ook ACE-inhibitoren kunnen de ernst van de reactie doen toenemen. Een bepaald voedingsmiddel kan dus verschillende symptomen uitlokken in verschillende individuen. Directe reacties zijn anamnestic gemakkelijk te onderkennen, maar laattijdige reacties zijn dit vaak niet (tabel 1).

a. Directe reacties

Het interval tussen contact of inname en reactie varieert van enkele seconden tot een zestigtal minuten. De snelste reactie is het 'orofaryngeaal syndroom' waarbij jeuk en/of zwelling van de orofaryngeale mucosa ontstaat bij contact met het voedingsmiddel. Dit syndroom wordt vooral bij de 'secundaire' pollengeassocieerde vruchten-, groenten- en notenallergieën gezien. Bij aanraken van de voedingsmiddelen kan een onmiddellijk contacturticaria ontstaan en bij inademen van geuren en dampen kunnen acute rinitis- of astma-aanvallen en zelfs anafylaxie ontstaan. Postprandiale acute urticaria, al dan niet gepaard gaande met bijkomende klachten, is de meest frequente uiting van de 'primaire' voedselallergie. Chronische urticaria daarentegen wordt zelden door voedselallergie veroorzaakt.

b. Laattijdige reacties

Het interval kan één tot meerdere uren bedragen. De symptomen zijn vaak identiek aan deze vermeld in tabel 1b maar ook opflakkingen van atopisch eczeem kunnen optreden.

Tabel 1. Onmiddellijke reacties op voedingsmiddelen.

a) <5 minuten:	Orale of faryngeale jeuk Zwelling van lip-, tong- of farynxmucosa Dysfagie of oesofagusspasmen
b) 5 tot >60 minuten:	Jeuk, urticaria, angio-oedeem Rhinoconjunctivitis, bronchusobstructie Braken, diarree of buikpijnklachten Anafylaxie

Tabel 2. Voedselallergenen die op de verpakking aangegeven moeten worden sinds november 2005.

- Melk*
- Eieren*
- Aardnoten*
- Soja*
- Gluten-bevattende granen*
- Vis*
- Schaaldieren*
- Noten* (hazelnoot, pistachenoot, Braziliaanse noot, cashewnoot, pecannoot, amandel, walnoot, macadamianoot)
- Sesamzaad*

*En producten op basis hiervan.

KRUISREACTIVITEIT TUSSEN VOEDINGSMIDDELEN³

Voedselallergenen zijn meestal glycoproteïnen, waarin het eiwitgedeelte het meest allergeen is. Een voedingsmiddel bevat vaak verschillende eiwitallergenen die zelf sIgE kunnen opwekken of binden op anderszins opgewekte en kruisreagerende sIgE. Sommige allergenen zijn heel specifiek voor één voedingsmiddel. Ze veroorzaken een monovalente sensibilisatie en geven geen aanleiding tot kruissensibilisatie (b.v. geïsoleerde hazelnootallergie). Andere allergenen zijn terug te vinden in verwante voedingsmiddelen en geven aanleiding tot oligovalente kruissensibilisaties (b.v. sensibilisatie voor diverse noten). Nog andere allergenen bevinden zich in inhalatieallergenen én in meerdere voedingsmiddelen wat tot een multivalente kruissensibilisatie kan leiden (b.v. berkenpollengeassocieerde sensibilisatie voor noten én vruchten). Tenslotte zijn er de ‘panallergenen’ die in heel veel plantaardige voedingsmiddelen (b.v. profiline, ‘lipid transfer’ proteïnen) of dierlijke voedingsmiddelen (b.v. tropomyosine) voorkomen. Zij veroorzaken een omni-valente kruissensibilisatie voor inhalatieallergenen en voor taxonomisch niet verwante voedingsmiddelen (b.v. profilinegeassocieerde sensibilisatie voor alle pollengroepen, noten en vele plantaardige voedingsmiddelen). De koolhydraatstructuren van plantaardige glycoproteïnen zijn sterk gelijkaardig. De aanwezigheid van sIgE gericht tegen deze koolhydraatstructuren veroorzaakt een uitgebreide *in vitro* kruisreactiviteit waarvan het klinisch belang sterk betwijfeld wordt.^{4,5} De diversiteit van kruisreagerende allergenen is gelukkig veel kleiner binnen de dierlijke dan binnen de plantaardige wereld.

MEEST VOORKOMENDE IGE-GEMEDIEERDE VOEDSELALLERGIEËN EN KRUISALLERGIEËN^{3,6,7}

Er zijn, met uitzondering van de koemelkallergie bij baby’s van land tot land en zelfs van regio tot regio grote verschillen in het voorkomen van voedselallergieën. Dit is te verklaren door de grote verscheidenheid in eetgewoonten en, voor de pollengeassocieerde voedselallergieën, door verschillen in fauna en flora. De voor ‘Europa’ belangrijkste voedselallergenen staan vermeld in tabel 2. Deze moeten, onafhankelijk van hun eindconcentratie in het voedingsmiddel, op de verpakking aangegeven worden sinds november 2005.⁸ Kruissensibilisatie tussen voedingsmiddelen gaat niet obligaat gepaard met een klinisch relevante kruisallergie. In tabel 3 en 4 wordt voor de belangrijkste ‘primaire’ en ‘secundaire’ voedselallergenen aangegeven met welke voedingsmiddelen er kruissensibilisatie mogelijk is en wat het risico op kruisallergie is op basis van studies met dubbelblinde, placebo gecontroleerde provocatie.⁷ Voor de ‘primaire’ voedselallergieën van dierlijke oorsprong veroorzaakt door koemelk, kippenei-eiwit, kabeljauw, garnaal, rund- of

kippenvlees is de kans op een concomitante allergie aan verwante voedingsmiddelen hoog. Toch worden ook speciesspecifieke allergieën gezien. Dergelijke monospecifieke allergieën komen vaker voor bij de primaire voedselallergieën van plantaardige oorsprong zoals de pinda-, soja- of tarweallergie. Een sensibilisatie aan noten gaat anderzijds wel vaak gepaard met allergie aan andere noten. Ook een primaire fruitallergie veroorzaakt dikwijls kruisallergie, maar is in West-Europa uitzonderlijk. Voor wat de ‘secundaire’ voedselallergieën betreft gaan de berkenpollen- en latexallergieën vaak gepaard met kruisallergie. De ernst en de uitgebreidheid van de voedselallergie kan individueel wel sterk verschillend en bovendien wisselend zijn.

De laatste jaren is er een toename van de gras-, boom-, onkruidpollen-geassocieerde allergie voor plantaardige voedingsmiddelen en eveneens voor de huismijt-geassocieerde schaal- en schelpdierenallergieën.

DIAGNOSE^{3,5,7,9}

Een sensibilisatie voor voedingsmiddelen kan aangetoond worden via priktests met commerciële voedselextracten of met verse voedingsmiddelen, waarbij men mestcelgebonden sIgE tracht aan te tonen, en via bepaling van sIgE in het serum. Meestal is er een goede concordantie tussen beide tests maar er zijn twee situaties waarin er een discrepantie is. De eerste situatie betreft de aanwezigheid van sIgE tegen met pollen

Tabel 3. Primaire voedselallergie: kruissensibilisatie en kruisallergie.

Sensibilisatie aan	Kruissensibilisatie met	Risico voor kruisallergie	
Koemelk	Melk van andere zoogdieren (uitzondering: paarden- en kamelenmelk)	90%	
	Rundvlees	10%	
Kippenei-eiwit	Ei-eiwit van andere vogels	hoog	
	Kippenvlees, eigeel	laag	
Kabeljauw	Alle vissen	≥50%	
	Amfibieën	?	
Garnaal	Krab, kreeft, scampi, langoustine	75%	
	Oester, mossel	?	
	Schelpdieren	?	
Vlees	Rund	Laam, varken, wild, (paard?)	hoog
	Kip	Eend, gans, kalkoen	hoog
Pinda	Erwt, soja, bonen	5%	
	Noten	2,5%	
Soja	Pinda	?	
	Noot	Andere noten	35%
Tarwe	Zaden	?	
	Pinda	?	
	Granen	20%	
Perzik	Pit- en steenvruchten	55%	

Tabel 4. Secundaire voedselallergie: kruissensibilisatie en kruisallergie.

Sensibilisatie aan	Kruissensibilisatie met	Risico voor kruisallergie
Berkenpollen	“Verse” pit- en steenvruchten, kiwi, noten, aardappel, wortel, selderij, soja	50%
Bijvoetpollen	Selderij, wortel, peterselie, zonnebloemderivaten, honing Kruiden	5%
Graspollen	Pinda, tomaat, kiwi, granen, sinaasappel	?
Boom- én gras- én onkruidpollen	Veel verschillende groenten en vruchten	?
Latex	Banaan, avocado, kiwi, kastanje, aardappel, tomaat, paprika	35%
Ficus	Vijg	?
Huisstofmijt	Schaal-, schelp- en weekdieren	laag
Vogelpluimen/veren	Eigeel, gevogeltevlees	hoog
Kat	Varkensvlees	laag

kruisreagerende labiele allergenen in vruchten, noten en groenten. Hierbij gebeurt het vaak dat de priktests met de verse voedingsmiddelen positief zijn terwijl priktests met commerciële extracten en sIgE antistofbepalingen ‘fout’ negatief zijn. Een tweede situatie betreft de aanwezigheid van sIgE tegen kruisreagerende koolhydraatdeterminanten, wat bij 20% van de voor pollen allergische patiënten voorkomt, waarbij men multipale ‘fout’ positieve sIgE tests voor plantaardige voedselallergenen vindt. In de toekomst zullen sIgE tests met recombinant allergenen het mogelijk maken om de diagnostiek te verfijnen. De diagnostische waarde van patchtests met voedingsmiddelen is zeer omstrepen. Globaal gezien lijkt de specificiteit behoorlijk te zijn, maar ligt de sensitiviteit laag.¹⁰ Het aantonen van een sensibilisatie voor voedingsmiddelen is niet bewijzend voor klinische voedselallergie. In geval men twijfelt aan de klinische relevantie van positieve tests zal men een proefeliminatie doorvoeren van de verdachte voedingsmiddelen. Indien eliminatie niet doorslaggevend is, zijn provocatietests aangewezen waarbij men steeds rekening moet houden met de mogelijkheid dat er veralgemeende reacties kunnen optreden en dat een negatieve provocatietest geen absolute waarde heeft. Dergelijke provocatietests moeten om medische en juridische redenen in een ziekenhuis gebeuren.

BEHANDELING

De behandeling bestaat uit het vermijden van die voedingsmiddelen waarop zich reacties hebben voorgedaan. Voor geen enkel voedingsmiddel is momenteel een drempeldosis bekend, waaronder er nooit reacties zouden ontstaan. Het is veelal niet nodig om voedingsmiddelen, die door kruissensibilisatie positieve tests veroorzaken, te elimineren tenzij de proefeliminatie een effect hiervan zou aangetoond hebben. Bij twijfel over de samenstelling van een maaltijd is het veiliger om preventief een antihistaminicum en indien mogelijk

ook disodium cromoglycaat 400 tot 600 mg, een 30 tal minuten voor het eten in te nemen. Gezien geen enkel geneesmiddel anafylactische reacties kan voorkomen moet elke risicopatiënt voorzien worden van een adrenaline autoinjector.

Bij ‘secundaire’ voedselallergie kan een hyposensibilisatie met het ‘primaire’ inhalatieallergeen de orofaryngeale symptomen van de voedselallergie verbeteren.¹¹ Over een eventueel effect op atopisch eczeem zijn geen gegevens bekend. Hyposensibilisatie met voedselallergenen zelf en anti-IgE therapie zijn toekomstige mogelijkheden voor behandeling.

LITERATUUR

- Madsen C. Prevalence of food allergy: an overview. *Proc Nutr Soc* 2005;64:413-7.
- Hourihane JO, Knulst AC. Thresholds of allergenic proteins in foods. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207:152-6.
- Kochuyt A.-M. Voedselallergie door kruisreactiviteit. *Tijdschr Geneesk* 2003;59:1312-19.
- Malandain H. Cross-reactive carbohydrate determinants - CCDs - To consider in IgE antibody testing? *New Horizons. Allergy* 2005;3:1-5.
- Kochuyt A.-M. Fout-positieve in vitro diagnose van allergie aan pollen, latex, plantaardige voedingsmiddelen en insectengif. *Tijdschr Geneesk* 2004;60:722-28.
- Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96: S1-S68.
- Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
- Mills EN, Valovirta E, Madsen C et al. Information provision for allergic consumers-where are we going with food allergen labelling? *Allergy* 2004;59:1262-8.
- Kochuyt A.-M. Sensitivity and specificity of food specific IgE and IgG determinations for the diagnosis of food allergy. *Acta Gastroenterol Belg* 2006;69:43-8.
- Heine RG, Verstege A, Mehl A et al Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:213-7.
- Kelso JM, Jones RT, Tellez R, Yunginger JW. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:39.

Een pasgeborene met een junctionele epidermolysis bullosa gravis (Herlitz)

L. Verhoeve¹, E. Deloof², L. Peperstraete³, R. De Vos⁴

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een meisje van één dag oud werd gezien wegens een ernstige huidafwijking. Na een probleemloze zwangerschap was ze geboren via een spontane vaginale bevalling met een gewicht van 3100 g. en een Apgarscore van 10. De ouders zijn niet consanguin. Enkele uren na de bevalling zagen we grote sereuze blaren en erosies vooral op de billetjes en de beentjes. Wegens verdenking op epidermolysis bullosa werd er nadere diagnostiek verricht.

Dermatologisch onderzoek

Zeer talrijke, grote en kleine blaren gevuld met geel vocht op de billen en bovenbenen (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

De PA van een 5 mm stansbiopt toont centraal een grote subepidermale celarme bulla. Het blaardak bestaat uit de volledige epidermis en de blaarbodem uit de basale membraan. Er is geen ontstekingsinfiltraat (figuur 2).

Electronenmicroscopie

Het blaardak bevat de gehele epidermis: de basale cel-laag is aanwezig als ook de hemidesmosomen gelegen aan de basale perifere celmembraan. De blaarbodem is bedekt door een intacte basale lamina en eraan vasthechtende ankerfilamenten van de dermis. Het klievingsvlak van de blaar bevindt zich ter hoogte van de lamina lucida van de basale membraan van de epidermis (figuur 3).

Genetisch onderzoek van de ouders en de baby werd niet uitgevoerd.

Diagnose

Herlitz junctionele epidermolysis bullosa (H-JEB).

Therapie en verloop

De baby werd overgebracht naar de Afdeling Neonatologie UZ Gasthuisberg. De derde dag traden er convulsies op tengevolge van een sinus sagittalis supe-

Samenvatting

Een vrouwelijke neonat met een congenitale bulleuze dermatose wordt voorgesteld. Lichtmicroscopisch en electronenmicroscopisch onderzoek bevestigde de diagnose van epidermolysis bullosa van het junctionele type. Gezien de uitgebreidheid van de letsels en het dodelijke beloop betreft het een generaliseerde vorm van een junctionele epidermolysis bullosa, gravis variant (Herlitz) (Omim 226.700). Het kind overleed na 2 maanden.

Summary

A female neonate with a congenital generalized bullous dermatosis is presented. Light and electron microscopy confirmed the diagnosis junctional epidermolysis bullosa. Based on the severe clinical presentation we diagnosed the gravis type (Herlitz) (Omim 226.700). The baby died after two months.

junctionele epidermolysis bullosa gravis (Herlitz)

Herlitz junctional epidermolysis bullosa

rior-trombose met op CT-scan van de hersenen een uitgebreide intraparenchymateuze bloeding. Uitgebreid stollingsonderzoek toonde een verlaagd antitrombinegehalte en een licht verhoogde anticardiolipine antistof-titer. De dagelijkse huidverzorging gebeurde volgens het protocol voor epidermolysis bullosa. Tevens werd er enterale voeding en pijnstilling met een cocktail van analgetica gegeven.



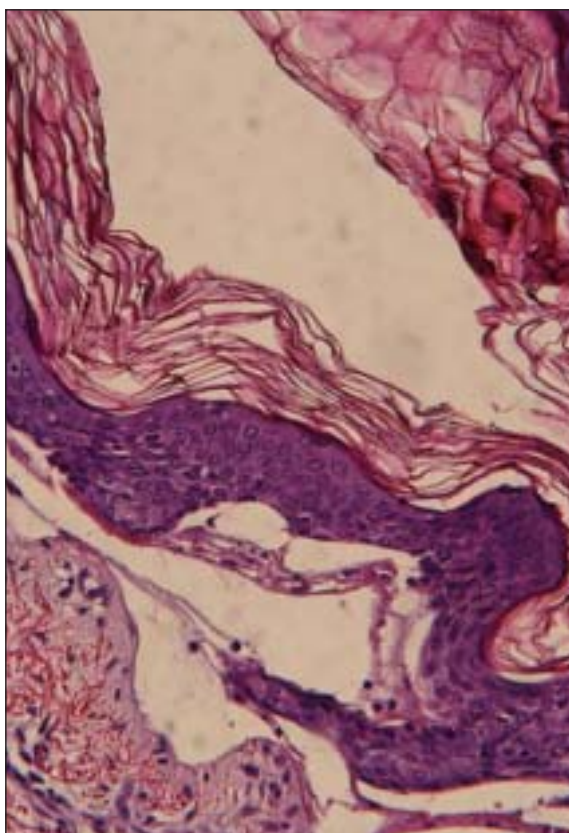
Figuur 1. De huid vertoont zeer uitgebreide sereuze blaren en erosies enkele uren na de bevalling.

¹ Dr. L. Verhoeve, Dermatologie, H. Hartziekenhuis, Leuven

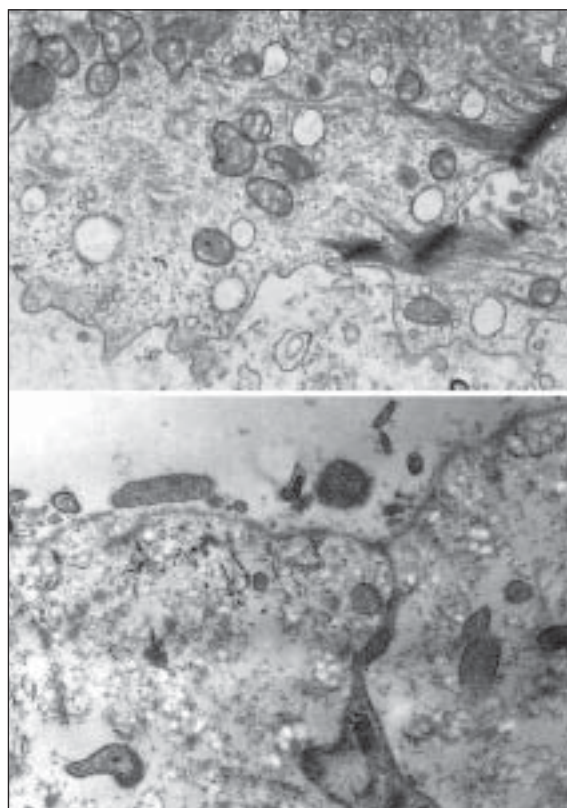
² Dr. E. Deloof, Pediatrie, H. Hartziekenhuis, Leuven

³ Dr. L. Peperstraete, Anatomopathologie, H. Hartziekenhuis, Leuven

⁴ Prof. Dr. Sc. R. De Vos, Morfologie & Moleculaire Pathologie, UZ St. Rafael, Leuven



Figuur 2. Het histopathologisch onderzoek laat een subepidermale blaar zien.



Figuur 3. De bovenste foto toont het blaardak met basale cellen en desmosomen en de onderste foto toont de blaarbodem met de lamina densa.

Tabel 1. Indeling junctionele epidermolysis bullosa.³

A. gegeneraliseerd type	1. JEB gravis (Herlitz), 2. JEB mitis (non-Herlitz) of gegeneraliseerde atrofische benigne EB=GABEB, 3. JEB met pylorus stenosis
B. gelokaliseerd type	4. cicatriciële JEB 1. JEB inversa, 2. JEB acrale vorm, 3. JEB progressiva.

De ouders werden voorbereid op een mogelijk snel aflopend beloop.

Gezien de associatie van de ernstige neurologische problematiek en de epidermolysis bullosa werd besloten in de terminale fase niet onnodig te behandelen maar over te gaan op een palliatief beleid. De baby overleed op de leeftijd van twee maanden.

BESPREKING

Herlitz junctionele epidermolysis bullosa (H-JEB) is een zeer zeldzame mechanobulleuze, intralamina lucida-blaarziekte (Nederland: 2 à 3 gevallen per jaar) met een autosomale overerving en meestal met een fatale afloop binnen de twee jaar na de geboorte.^{1,2}

De huid vertoont bij of kort na de geboorte gegene-

raliseerde blaarvorming. Het onderliggend moleculaire defect is meestal een mutatie in één van de genen voor laminine 5, een adhesiemolecuul in de lamina lucida van de huid, dat geassocieerd is met ankerfilamenten en elementair is voor de adhesie van epitheelcellen in de basale membraan van de huid, slijmvliezen en luchtwegen.³ Laminine bestaat uit drie polypeptiden ($\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$) die gecodeerd worden voor drie afzonderlijke genen: LAMA3, LAMB3 en LAMC2.^{1,2} Vroegdiagnostiek en classificatie is van belang voor de prognose en het behandelingsplan.

LITERATUUR

1. Nuijts Castellanos ML, Lemminck HH et al. Herlitz junctionele epidermolysis bullosa met bijzonder beloop. *Ned Tijdschr Dermatol Veneerol* 2004;14:17-8.
2. Fine JD, Eady RA, Bauer EA et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1051-66.
3. Pasmooij AM, Pas HH, Jonkman MF. Revertant mozaïcisme in epidermolysis bullosa. *Ned Tijdschr Dermatol Veneerol* 2006;16:138-9.

Digitale ischemie

E. Suys, E. Brugman

CASUS 1

Een 24-jarige arbeider vertoonde een acuut ontstane, pijnlijke zwelling van de derde, vierde en vijfde vinger rechts. De vingers van de rechterhand waren overgevoelig bij aanraking. Er was een toegenomen transpiratie van de rechterhand. De pulsaties van de arteriae ulnaris en radialis waren goed te palperen en er waren geen tekens van infectie en geen splinterhemorragiën. Er was cyanose ter hoogte van de aangedane vingers, vooral distaal, zonder necrose. De diagnose arteriële trombose werd gesteld op klinische gronden en bevestigd door een selectieve angiografie. Er waren embolieën in de radiale interdigitale arteriën van de aangedane vingers te zien. Hyperabductie van de arm toonde duidelijk de extrinsieke compressie over de rechter arteria subclavia ter hoogte van de overkruising van de eerste rib die tot 50% stenose leidde (figuur 1). In rust verdween de stenose. Intra-arteriële urokinase-toediening en rust kon verdere ischemie voorkomen.

CASUS 2

Een 46-jarige man vertoonde sinds meerdere jaren in toenemende mate subunguale verdikkingen van de vingers beiderzijds. Er was veel hinder van pijn. De patiënt rookte minstens 1 pakje sigaretten per dag sinds 30 jaar. Hij bevestigde het periodisch voorkomen van pijnlijke witte vingers. Recent waren er enkele niet genezende ulcera ontstaan na curettage van de subunguale keratosen, die aanvankelijk als wratten werden beschouwd.

Het onderzoek toonde oedemateuze, koud aanvoelende vingers zonder opvallend temperatuurverschil. Er waren subunguale hyperkeratosen aan meerdere vingers met necrose ter hoogte van de linker index (figuur 2). Op alle andere pulpae waren er kleine fissuren. De polsarteriën waren goed palpabel en er waren geen voetletsels.

Labo-onderzoek toonde geen afwijkingen, waarna een selectieve arteriografie van de handen verricht werd. Dit onderzoek toonde een onregelmatig bloedvatlumen met belangrijke vernauwingen op de distale arteriae radialis en ulnaris en segmentaire oclusies van de digitale arteriae van de tweede en derde vinger met vulling van de eindfalangen.

Samenvatting

Bij digitale ischemie is het soms wenselijk om het onderzoek uit te breiden met invasief radiologisch onderzoek. Twee jonge patiënten lijdend aan 'thoracic outlet-syndroom' (TOS) en ziekte van Buerger, worden beschreven, waarbij het aanvullend onderzoek het mogelijk maakte om de diagnose te stellen.

Summary

Digital ischemie will, in some cases, need invasive radiologic arteriography. Two young patients with 'thoracic outlet syndrome' (TOS) and with Buerger disease are described. In these 2 cases the additional radiologic investigations were essential to make the correct diagnosis.

ziekte van Buerger - thoracic outlet syndroom - angiografie

Buerger's disease - thoracic outlet syndrome - angiography

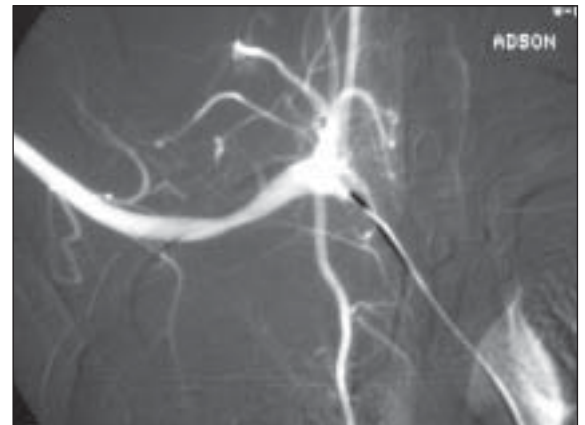
Dit alles is compatibel met ziekte van Buerger.

Met een strikt rookverbod en orale flucloxacilline behandeling voor de, door Staphylococcus aureus veroorzaakte distale osteïtis, werd een goed resultaat bereikt.

BESPREKING

Episodische digitale ischemie kan geïsoleerd voorkomen, zoals bij Raynaud's vasospasmen.

Het kan ook een uiting zijn van systeemziekten of het gevolg zijn van trauma, farmacologische toxiciteit, arteriosclerose, de ziekte van Buerger of van compressie van subclaviculaire bloedvaten in de regio van de 'thoracic outlet'.



Figuur 1. Compressie arteria subclavia bij abductie.

Correspondentieadres:

E. Suys, Academische Ziekenhuis Groninge, Houtmarkt 33, 8500 Kortrijk, België,
E-mail: erwin.suys@skynet.be

Een grondige anamnese en klinisch onderzoek kunnen reeds voldoende informatie geven voor het stellen van de juiste diagnose. Bijkomend lab-onderzoek ter opsporing van systeemziekten zoals bindweefselziekten, reumatische aandoeningen, monoclonale gammopathieën of cryoglobulinemie is vereist. De angiografie is de gouden standaard voor het stellen van de diagnoses ziekte van Buerger en TOS.

LITERATUUR

1. Seth RN, Belzberg AJ. Diagnosis and treatment of thoracic outlet syndrome. *Neurosurg Clin N Am* 2001;2:295-309.
2. Young C., Beynon H, Haskard D. Buerger's Disease (thromboangiitis obliterans): a reversible cause of upper limb digital infarcts. *Rheumatology* 2000;39:442-3.



Figuur 2. Ziekte van Buerger met subunguale hyperkeratose met necrose.

Pustuleuze acneiforme dermatose door cetuximab en erlotinib, een bijwerking van receptorremmers

M.T. Bousema¹, H.J.A. Hardeman², H.J. Bloemendal², L.I.M.L. Majoie¹, G.H.A. Staaks³, J.H. Lagendijk⁴

INLEIDING

Bij de behandeling van inflammatoire dermatosen, inflammatoire darmziekten en reumatoïde artritis zijn de laatste jaren geneesmiddelen beschikbaar gekomen, die specifiek bepaalde receptoren blokkeren of antagoneeren. Het betreft zogenaamde biologicals, dat wil zeggen in vitro ontwikkelde en door levende organismen geproduceerde geneesmiddelen.^{1,2}

Belangrijke biologicals zijn gehumaniseerde monoclonale antilichamen (MA, eindigend op '-mab'; zie kader) en fusie-eiwitten (eindigend op '-cept'; zie tabel).

De biologicals, die het meest toegepast worden bij de behandeling van inflammatoire dermatosen, blokkeren of antagoneeren TNF-alfa of receptoren op T-cellen. Voorbeelden van tumornecrosisfactor-alfa (TNF-alfa)-remmers zijn infliximab (Remicade®), etanercept (Enbrel®) en adalimumab (Humira®). Voorbeelden van T-celremmers zijn alefacept (Amevive®) en efilizumab (Raptiva®).

Samenvatting

Epidermale groei factor receptor (EGFR)-remmers, die worden gebruikt bij patiënten met maligniteiten, veroorzaken soms cutane bijwerkingen. Wij presenteren een patiënt met een col carcinoom en een patiënt met een bronchuscarcinoom, die respectievelijk cetuximab en erlotinib gebruikten, die een pustuleuze dermatose ontwikkelden. De huid-aandoening werd met succes behandeld met tetracycline per os.

Summary

Epidermal growth factor receptor (EGFR)-inhibitors, used in patients with malignancies, sometimes cause cutaneous side-effects. We present a patient with colon carcinoma and a patient with a bronchus carcinoma, who used cetuximab and erlotinib, respectively, and developed a pustular dermatosis. These drug eruptions were treated successfully with tetracyclines orally.

Epidermale groei factor receptor (EGFR)-remmer, - geneesmiddelenbijwerking - pustuleuze dermatose

Epidermal growth factor receptor (EGFR)-inhibitors - drug side-effect - pustular dermatosis

¹ Afd. Dermatologie, Meander MC, Amersfoort.

² Afd. Interne Geneeskunde, Meander MC, Amersfoort

³ Afd. Longziekten, Meander MC, Amersfoort

⁴ Afd. Pathologie, Meander MC, Amersfoort

Correspondentieadres:

Mente Bousema, dermatoloog, Meander MC, Postbus 1502, 3800 BM Amersfoort, E-mail: mt.bousema@meandermc.nl.

Bij de behandeling van bepaalde vormen van kanker worden ook receptor- blokkerende of antagoneerende geneesmiddelen toegepast, in het bijzonder epidermal growth factor receptor (EGFR)-remmende geneesmiddelen.^{2,3}

Tabel 1. Receptor-blokkerende of antagoniserende geneesmiddelen.

	Targetmolecuul	Indicatie (o.a.)
A. Biologicals		
<i>1. Monoclonale antilichamen (-mab)</i>		
infliximab (Remicade®)	TNF-alfa	psoriasis
adalimumab (Humira®)	TNF-alfa	psoriasis
efalizumab (Raptiva®)	LFA-1 op T cel	psoriasis
cetuximab (Erbix®)	HER1/ErbB1	coloncarcinoom
panitumumab (ABX-EGF®)	HER1/ErbB1	coloncarcinoom
matuzumab (EMD72000®)	HER1/ErbB1	coloncarcinoom
trastuzumab (Herceptin®)	HER2/ErbB2	mammacarcinoom
pertuzumab (Omnitarg®)	HER2/ErbB2	mammacarcinoom
<i>2. Fusie-eiwitten (-cept)</i>		
etanercept (Enbrel®)	TNF-alfa	psoriasis
alefacept (Amevive®)	CD2 op T cel	psoriasis
B. Small molecules		
<i>1. Tyrosinekinase-remmers (-nib)</i>		
erlotinib (Tarceva®)	HER1/ErbB1	bronchuscarcinoom
gefitinib (Iressa®)	HER1/ErbB1	bronchuscarcinoom
canertinib	HER2/ErbB2	ovariumcarcinoom
imatinib	PDGFR (o.a.)	CML, GIST
lapatinib	HER1+2/ErbB1+2	mammacarcinoom
sorafenib	VEGFR (o.a.)	niercelcarcinoom
sunitinib	VEGFR (o.a.)	niercelcarcinoom

CD2 = cluster of differentiation, CML = chronische myeloïde leukemie, GIST = gastrointestinal stromal tumor, LFA-1 = leukocyte function-associated antigen-1, PDGFR = platelet-derived growth factor receptor, VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor.

Deze EGFR-remmers betreffen biologicals, bijvoorbeeld cetuximab (Erbix®) en trastuzumab (Herceptin®), dit zijn MA tegen EGFR, en zogenaamde small molecules (eindigend op “-nib”), met name tyrosinekinase-remmers, bijvoorbeeld erlotinib (Tarceva®).

Bepaalde EGFR-remmers veroorzaken regelmatig dermatologische bijwerkingen.

De afgelopen maanden zagen wij vier patiënten met een pustuleuze dermatose, die korte tijd na het starten van cetuximab of erlotinib ontstond. Deze patiënten waren van middelbare leeftijd en kregen de medicatie in verband met interne maligniteiten.

Twee van deze patiënten presenteren wij hier.



Figuur 1. Folliculitisbeeld met crusteuzе afwijkingen in het gelaat.

CASUS 1

Een 55-jarige man was sinds juli 2005 bekend met coloncarcinoom. Begin oktober werden levermetastasen vastgesteld. Eind oktober werd gestart met cetuximab. Ruim één week erna ontstonden pustuleuze en crusteuzе huidafwijkingen verspreid over gelaat en romp. Er werd gestart met minocycline 1 d.d. 100 mg waarop het beeld vlot verbeterde. De minocycline kon geleidelijk worden afgebouwd, terwijl de cetuximab werd gecontinueerd.

CASUS 2

Een 73-jarige man was sinds januari 2004 bekend met een kleincellig bronchuscarcinoom. Eind 2005 werd een pleuritis carcinomatosa vastgesteld. Begin februari 2006 werd gestart met erlotinib. Ruim één week erna ontstond een indrukwekkend folliculitis beeld met crusteuzе afwijkingen in het gelaat (figuur) en op de romp. Microscopisch onderzoek van een biopt toonde een folliculitisbeeld. Er werd gestart met doxycycline 2 d.d. 100 mg, na een week werd overgegaan op 1 d.d. 100 mg. Hierop verbeterden de huidafwijkingen vlot. De doxycycline werd afgebouwd tot 1 à 2 maal 100 mg per week, terwijl de erlotinib kon worden gecontinueerd.

BESPREKING

Door EGFR-remmende geneesmiddelen zijn de behandelings-mogelijkheden van kanker verbeterd. Deze geneesmiddelen verhinderen dat groeistimulerende factoren kunnen binden aan receptoren op tumorcellen. Vooral patiënten met coloncarcinoom, bronchuscarcinoom en mammacarcinoom hebben hier baat bij.^{3,4,5}

Cetuximab (wordt voornamelijk toegepast bij coloncarcinoom) en erlotinib (wordt met name gebruikt bij bronchuscarcinoom) remmen in het bijzonder de humane EGFR1 (= HER1, het product van het erbB1-gen). Hierbij komen regelmatig dermatologische bijwerkingen voor. In het bijzonder een jeukend folliculitis-beeld met gele crusteuze afwijkingen komt zeer vaak voor. Er wordt een positieve relatie vermoed tussen het effect op de tumor en de ernst van de acne. De huidafwijkingen lijken op acne, maar er worden geen comedonen gezien en microscopisch onderzoek toont folliculitis.

Een andere EGFR-remmer, trastuzumab (Herceptin®), remt de humane EGFR2 (HER2, het product van het erbB2-gen). Dit MA is wordt toegepast bij de behandeling van mammacarcinoom en veroorzaakt geen acneïforme bijwerkingen.

Andere huidafwijkingen die voorkomen bij HER1/EGFR-remmers zijn xerosis, (hardnekkige) paronychia, lange wimpers, telangiectasieën en hyperpigmentatie.

Ter behandeling van het folliculitis-beeld worden lokale antibiotica (zoals erythromycine of clindamycine) of orale tetracyclines geadviseerd. Isotretinoïne wordt afgeraden onder andere vanwege overlappende bijwerkingen.

Omdat receptor-blokkerende of antagonistische geneesmiddelen waarschijnlijk toenemend worden toegepast bij de behandeling van bepaalde maligniteiten is het belangrijk dat dermatologen op de hoogte zijn van de eventuele bijwerkingen van deze geneesmiddelen.

Monoklonale antilichamen (MA) werden in de jaren '70 van de vorige eeuw ontwikkeld door Georges J.F. Köhler en César Milstein door middel van een speciale techniek. Zij kregen hiervoor in 1975 de Nobelprijs (Winkler Prins online, nrc.nl).

Op <http://biology-pages.info>, het Online Biology Textbook van Dr. John Kimball van Harvard University, is zeer overzichtelijk veel informatie beschikbaar over MA.

In de dermatopathologie worden al vele jaren MA gebruikt voor infiltraatanalyse en tumordiagnostiek. Deze MA binden aan (epitopen van) oppervlakteantigenen van cellen en zijn gelabeld met moleculen, die microscopisch waarneembaar zijn.

Prof. dr. E.P. Prens, dermatoloog-immunoloog, wordt hartelijk bedankt voor zijn commentaar op een eerdere versie.

LITERATUUR

1. Bos WEM, Thio HB, Neumann HAM, Fits van der L, Prens EP. Nieuwe systemische behandeling bij psoriasis: etanercept, infliximab, adalimumab, efalizumab en alefacept. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:165-70.
2. Thomas VD, Yang C, Kvedar JC. Biologics in psoriasis: a quick reference guide. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:346-51.
3. Segaert S, Cutsem van E, Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
4. Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A et al. HER1/EGFR Inhibitor-Associated Rash: Future Directions for Management and Investigation Outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor Rash Management Forum. *Oncologist* 2005;10:345-56 (www.TheOncologist.com).
5. Robert C, Soria J-C, Spatz A et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.

Het belang van immuunserologie bij de diagnose van systemische lupus erythematosus

Christa De Cuyper¹, Patrick Degomme², Isabelle Peene³

CASUS

Anamnese en klinisch beeld

Een 14-jarig meisje werd opgenomen op de afdeling pediatrie wegens hoofdpijnklachten, hoge koorts en arthralgieën. Uit de voorgeschiedenis vernemen we recidiverende oorontstekingen. Wegens overgewicht nam ze één maand voor het ontstaan van de klachten één flacon Detox Fat Control (Omega Pharma) siroop in. Dit is samengesteld uit water-alcoholische extracten van groene thee (*Camellia sinensis*), groot kaasjeskruid (*Malva sylvestris*), venkel (*Foeniculum dulce*), salie (*Salvia officinalis*), lavendel (*Lavandula angustifolia*), paardebloem (*Taraxacum officinalis*), artisjok (*Cynara scolymus*), rozemarijn (*Rosmarinus officinalis*), nopal (*Opuntia ficus indica*), zwarte radijs (*Raphanus sativus nigra*) en zwarte bes (*Ribes nigrum*). Zij vertoonde eveneens een erytheem ter hoogte van de linker oogkas met conjunctivitis en later ontstonden er ook kleine papels op de strekzijde van de ledematen.

Bij klinisch onderzoek zagen we een vrij ziek meisje met hoge koorts (39-40° C), fotofobie en gewrichtspijnen. Ter hoogte van de linker binnenste ooghoek namen we een grillig erytheem waar en kleine geïnfiltreerde papels uitbreidend over de neusrug naar de rechter wang en het voorhoofd (figuur 1). Op de strekzijde van de ledematen waren er kleine erytheemvlekjes en confluerende papeltjes met folliculaire schilfering zichtbaar (figuur 2). Ter hoogte van de dijnen was er een livide reticulair patroon met versterkte folliculaire tekening aanwezig.

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek toonde een sterk gestegen bezinking (105 mm in het eerste uur), licht verhoogd CRP (0.8-1.5 mg/dl), verhoogde leverenzymen, polyclonale hypergammaglobulinemie en sterk gedaalde complementfactoren. Virale serologie toont EBV IgM- en IgG-antilichamen. De antinucleaire factor was sterk positief (1/2560) en bij differentiatie was anti-dsDNA positief. Op de Line immunoassay waren antiSmD-, anti-riboP-

Samenvatting

Een 14-jarig meisje ontwikkelde systemische lupus erythematosus (SLE) één maand na inname van een alternatief geneesmiddel Detox Fat Control voor overgewicht. Naast een pseudotumor cerebri met hoge koorts, arthralgieën en glomerulonefritis, vertoonde ze huidletsels ter hoogte van het gelaat en de ledematen. Op grond van serologie waren er ook aanwijzingen voor een EBV infectie. Het mogelijke verband tussen het alternatief vermageringsmiddel, de virale infectie en SLE wordt besproken.

Summary

A 14-year-old girl developed systemic lupus erythematosus one month after taking an alternative medicine Detox Fat Control for obesity. She presented with a pseudotumor cerebri, fever, arthralgias, glomerulonephritis and a skin eruption in the face and on the extremities. Serology was positive for EBV infection. The relation between the alternative weight-reducer, the viral infection and SLE is discussed.

SLE - pseudotumor cerebri - vermageringsmiddelen - EBV infectie

SLE - pseudotumor cerebri - weight-reducers - EBV infection

en antihistone antilichamen aantoonbaar. Ook anticardiolipine IgM- en IgG-antilichamen waren positief.

Histologisch onderzoek van een huidbiopsie van een papel ter hoogte van de knie toonde een aspecifiek beeld. Er was een normale epidermis. In de onderliggende dermis was er oedeem en een discreet perivasculair ontstekingsinfiltraat. Direct immunofluorescentieonderzoek was negatief.

Reumatologisch onderzoek toonde drukgevoeligheid ter hoogte van de rechter elleboog, de linker pols en het vijfde metacarpofalangeale gewricht rechts zonder objectieveerbare synovitis.

Neurologisch onderzoek met CT schedel, EEG, MRI van de hersenen en lumbaalpunctie bevestigde de diagnose van pseudotumor cerebri. Vanwege proteïnurie en afwijkend urinesediment werd een nierbiopsie verricht. De diagnose van een diffuse proliferatieve glomerulonefritis werd gesteld.

Behandeling

Er werd gestart met methylprednisolone 48 mg per dag, hydroxychloroquinesulfaat 200 mg 2 per dag en ranitidine

¹ Afd. huidziekten, AZ Sint-Jan, Brugge

² Afd. kinderziekten, AZ Sint-Jan, Brugge

³ Afd. reumatologie, AZ Sint-Jan, Brugge



Figuur 1. Ongewoon vlindererythem.



Figuur 2. Papels op de ledematen.

150 mg 2 maal per dag. Een kortdurende behandeling met acetazolamide werd afgebroken wegens leverfunctiestoornissen. Voor de nieraantasting werd een lage dosis cyclofosfamide in pulsen gegeven en omwille van gedocumenteerde anticardiolipineantilichamen werd de behandeling aangevuld met acetylsalicylzuur 160 mg per dag.

BESPREKING

Dit 14-jarig meisje werd opgenomen met een beeld van pseudotumor cerebri uiteindelijk leidend tot de diagnose van SLE. De mogelijke rol van het alternatieve vermageringsmiddel (drug-induced lupus) en de doorgemaakte EBV infectie (molecular mimicry) bij de inductie van SLE staan ter discussie.¹⁻³ Bij drug-induced lupus verwacht men enkel anti-histone antilichamen en geen anti-

dsDNA antilichamen en een klinisch beeld van artritis, serositis en exantheem dat verdwijnt na het stopzetten van de uitlokkende medicatie. Bij onze patiënte was daar geen sprake van. De aanwezigheid van Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA 1) wordt geassocieerd met SLE bij jonge patiënten. Deze klinische casus onderlijnt het belang van immuunserologie bij de diagnostiek van patiënten verdacht voor een autoimmuunaandoening.

LITERATUUR

1. Callen JP. Drug-induced lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:315.
2. Poole BD, Scofield RH, Harley JB. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2006;39:63-70.
3. McClain MT, Poole BD, Bruner BF. An altered immune response to Epstein-Barr nuclear antigen 1 in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:360-8.

Peniscarcinoom door lokale tacrolimus 0,03% zalf?

M.W. Bekkenk¹, K.H. Tjiam¹, A.W.F.M. van Leeuwen²,
H. Brill²

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op 57-jarige leeftijd presenteerde een patiënt zich op onze polikliniek vanwege een ongeveer één jaar bestaande schilfering, roodheid en lichte irritatie van de glans penis. Hij was al eerder bekend op de afdeling dermatologie vanwege vitiligo en alopecia areata bij een autoimmuun hypothyreoïdie, waarvoor hij levothyroxine 100 microgram slikt. Daarnaast is hij bekend met een essentiële hypertensie, waarvoor hij losartan/hydrochloorthiazide 100/25 mg gebruikt.

Histologisch onderzoek onder de differentiaaldiagnose lichen sclerosus en balanitis plasmocellularis werd verricht. De bevindingen pasten goed bij het laatste. Er werd gestart met lokale corticosteroiden, aanvankelijk hydrocortison 1% crème en later desoximetasoncrème met matig resultaat. Vanwege de in de literatuur gemelde gunstige resultaten van lokaal tacrolimus bij een balanitis van Zoon werd uiteindelijk gestart met Protopic[®] 0,03% zalf, met snel gunstig resultaat.¹ Na een jaar dagelijks smeren meldde patiënt zich echter met een zich snel ontwikkelende huidafwijking.

Dermatologisch onderzoek

Op de glans penis werd een vrij scherp begrensd erytheem gezien met aan de rand een exofytisch groeiende hyperkeratotische tumor met een ulceratief oppervlak ter hoogte van de meatus (zie figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

Een stansbiopt toont atypische keratinocyten met hyperchromatische kernen die zich uitbreiden tot in de dermis; veel mitosefiguren werden gezien. Het beeld bevestigde het klinische beeld van een plaveiselcelcarcinoom.

Conclusie

Plaveiselcelcarcinoom van de penis.

Behandeling

Via de Afdeling Urologie van het Reinier de Graaf Gasthuis werd de patiënt uiteindelijk doorverwezen naar professor S. Horenblas, uroloog in het A. van Leeuwen Ziekenhuis, voor verdere analyse en therapie. Hier werd besloten tot excisie en een schildwachtklierprocedure.

Samenvatting

Een patiënt met een, histologisch bewezen, balanitis plasmocellularis van Zoon werd aanvankelijk met succes behandeld met lokaal tacrolimus 0,03% zalf. Na een jaar zonder klachten te zijn geweest, ontwikkelde hij een plaveiselcelcarcinoom in het behandelde gebied. De laatste tijd is er toenemende discussie over de mogelijke carcinogeniteit van lokale tacrolimus en pimecrolimus. In de meeste veiligheidsstudies lijkt deze theoretische bijwerking mee te vallen. Toch zijn er recent verontrustende artikelen gepubliceerd, waarin lokale plaveiselcelcarcinomen zijn gemeld bij topicale toepassing van deze calcineurine-opname-inhibitoren. De verhoogde opname van deze stoffen in slijmvliezen speelt mogelijk een rol. Naast een verlaagde immuunsurveillance is er ook een hypothese dat tacrolimus een direct carcinogene werking zou hebben via de p53-route.

Summary

A patient with a biopsy proven plasma cell balanitis of Zoon was treated with topical tacrolimus 0,03% with initial success. After being lesion free for about a year, he developed a squamous cell carcinoma in the treated area. Recently, the possible carcinogenicity of topical tacrolimus and pimecrolimus has been discussed. In most safety studies this theoretical side effect of calcineurin-uptake inhibitors seems to be not a major problem. However, recently several alarming reports have been published about the development of local squamous cell carcinoma after topical use of these calcineurin-uptake inhibitors. The increased penetration of these agents in mucous membranes may play a role. Apart from the lowered immuno-surveillance, a hypothesis has been postulated that tacrolimus could have a direct carcinogenic potential through the p53 pathway.

Tacrolimus - plaveiselcelcarcinoom - balanitis plasmacellularis van Zoon

Tacrolimus - squamous cell carcinoma - plasma cell balanitis of Zoon

Verder onderzoek toonde geen extracutane lokalisaties aan; ook de schildwachtklier was negatief. Momenteel is hij ruim een half jaar in complete remissie.

BESPREKING

Plaveiselcelcarcinomen van de penis zijn zeldzaam. Maligne ontarting van lichen sclerosus van zowel de

Afdeling Dermatologie¹ en Pathologie² van het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft
Correspondentieadres: M.W. Bekkenk, Afdeling Dermatologie, Reinier de Graaf
Gasthuis, Postbus 5011, 2600 GA Delft, E-mail: Bekkenk@rdgg.nl.

penis als de vagina zijn beschreven, de precieze frequentie hiervan is echter onbekend. Balanitis plasmocellularis wordt in het algemeen niet beschouwd als een premaligne aandoening; in slechts twee artikelen werd een maligne ontaarding van een balanitis van Zoon eerder beschreven, in één artikel betrof het een in situ carcinoom.^{2,3} Overigens werd door de auteurs de mogelijkheid van een onjuiste diagnose door een biopsiefout opengelaten. Kennelijk komt maligne ontaarding van een balanitis van Zoon heel zelden voor.

De laatste tijd is er veel aandacht voor het ontstaan van maligniteiten door (of tijdens) het gebruik van lokaal tacrolimus. Tacrolimus is nu ruim vijf jaar geregistreerd. In deze periode zijn vooral in the Verenigde Staten, talloze patiënten met dit preparaat behandeld. Bij zo'n grote groep gebruikers zullen er natuurlijk altijd meldingen komen van kankergevallen die niet gerelateerd zijn aan het gebruik van tacrolimus. Aan de andere kant kan een verhoging van de kankerincidentie pas na langdurig gebruik verwacht worden en kan het nog vele jaren duren voordat deze opgemerkt wordt. Om verschillende redenen heeft de Food and Drug Administration (FDA) besloten een zogenaamde 'black box warning' toe te passen op de bijsluiter van tacrolimus en pimecrolimus. Belangrijke reden was de bekende verhoging van het kankerrisico bij systemisch tacrolimus. Bovendien is in diermodellen de verhoogde kans op huidneoplasieën aangetoond.⁴ In totaal zijn er, tot medio 2005, 27 casussen beschreven waarbij maligniteiten zijn ontstaan tijdens het gebruik van tacrolimus en pimecrolimus.⁵ Het is opvallend, dat van de 27 casussen er 3 keer een plaveiselcelcarcinoom van het genitaalgebied (tweemaal de vulva en eenmaal de penis) en één van het mondslijmvlies werd gemeld. Recentelijk werd een tweede casus van een carcinoom van het mondslijmvlies gemeld en een soortgelijke casus als hier in dit artikel beschreven.^{6,7} Wellicht heeft de predispositie van maligniteiten van slijmvliesen te maken met de verhoogde opname van tacrolimus en pimecrolimus bij deze toepassing. Ook de toegenomen kans op neoplasieën bij muizen zou veroorzaakt kunnen zijn door verhoogde opname, hetgeen ook werd aangetoond door de aanwezigheid van tacrolimus en een verlaagde CD4/CD8-ratio in de drainerende



Figuur 1. Een detail van het plaveiselcelcarcinoom op de glans penis.

lymfklier.⁴ De oorzaak van de carcinogeniteit van tacrolimus en pimecrolimus wordt dan ook vooral gezocht in de verlaagde immunorespons. De hierdoor verlaagde immunosurveillance zou sneller leiden tot uitgroei van premaligne cellen tot een neoplasie. Een andere hypothese werd onlangs gepostuleerd door Becker et al.,⁶ waarin werd gesteld dat tacrolimus een aantal belangrijke signaaltransductie paden betrokken bij kankervorming beïnvloedt. Behandeling met tacrolimus leidt tot Erk-activatie en remt zo het induceren van p53. In het artikel van Becker et al. wordt een duidelijke afname van Bax gemeld. Al eerder werd een remming op de toename van de ratio Bax/Bcl-2 gerapporteerd, hetgeen resulteert in apoptose in U251-cellen.^{8,9} Inductie van p53 en toename van de Bax/Bcl-2-ratio leiden beide tot apoptose van de cel. Kortom, calcineurine-inhibitoren kunnen wellicht apoptose remmen, waardoor de kans op neoplasieën toeneemt.

Een laatste mogelijkheid waardoor genitale slijmvliesen meer neiging hebben tot het ontwikkelen van een carcinoom kan de aanwezigheid zijn van bepaalde typen HPV die bekend zijn als mogelijke inductoren van epitheliale maligniteiten. Eerdere studies toonden al aan dat in 30% tot meer dan 50% van de plaveiselcelcarcinomen van de penis HPV16 voorkomt.¹⁰ Wellicht kan door daling van immunosurveillance HPV16 beter zijn carcinogene werk doen en verklaart dit het ontstaan van maligniteiten in het genitaal gebied. Blijkbaar is er echter meer aan de hand dan alleen remming op de immunosurveillance, aangezien het gebruik van ultrapotent corticosteroiden (zoals lokaal clobetasolpropionaat) het ontstaan van maligniteiten niet bevordert.

Beide biopten zijn uitgebreid naast elkaar geanalyseerd en in het eerste biopt konden geen atypische cellen worden gevonden. Wel is er sprake van een uitgebreid, met name plasmacellulair infiltraat. In het tweede biopt is er sprake van een duidelijk atypische proliferatie van plaveiselcellen en eveneens een uitgebreid ontstekingsinfiltraat maar met vooral segmentkernige lymfocyten (granulocyten). Beide huidbiopten werden ook vergeleken met een aantal immunohistochemische kleuringen. De analyse op het reactieve infiltraat toonde aan dat dit bij het eerste biopt inderdaad overwegend uit plasmacellen bestaat, maar dat het T-celinfiltraat dezelfde CD4/CD8-verhouding heeft als het tweede biopt. De hoeveelheid p53-positieve cellen bleek duidelijk verhoogd in het tweede biopt. Helaas was de kleuring op Erk en Bax niet beschikbaar, zodat het niet duidelijk is of dit actief p53 betreft. De analyse op HPV zal binnenkort plaatsvinden.

Concluderend kan worden gezegd dat de toepassing van lokale calcineurine-opname-inhibitoren bij premaligne aandoeningen, in het bijzonder op slijmvliesen, met grote terughoudendheid moet worden toegepast. Er is op dit moment geen aanleiding voor een 'calcineurofobie', mits toegepast bij de indicaties waarvoor het middel is geregistreerd.

Delayed-type immunological skin drug reactions: tools of investigation

J.M. Lachapelle

GENERAL CONSIDERATIONS

Cutaneous adverse drug reactions (CADR) to systemically administered drugs have increased in number during the last years. This is due to the expanding number of new active molecules used in the treatment of a variety of diseases.

Diagnosis of CADR may be straightforward in some cases, but less obvious in some others. The link between the occurrence of CADR and the systemic administration of a drug (considered to be the culprit agent) is sometimes difficult to assess. The problem is even more complex when several drugs are administered concomitantly. Several criteria can be taken into account to precise the relationship between drug administration and the occurrence of CADR.

A careful analysis of such criteria has led French authors to describe a scale of imputation (or imputability).¹ This scale includes intrinsic and extrinsic factors. Intrinsic factors are chronological and semeiological, whereas extrinsic ones are based on literature survey. When correctly applied, it provides useful information; its use is highly recommended when CADR to new drugs are reported. So far, its routine adoption has not been reached worldwide.

The current presentation is exclusively focused on CADR, for which a delayed-type immunological mechanism has been advocated in the literature.² Contrary to allergic contact dermatitis, which is – in most cases – a well-defined type IV reaction according to the classification of Gell and Coombs, delayed-type immunological CADR are more complex, involving intricate, incompletely understood, mechanisms.

Nevertheless, they share a common feature, i.e. the fact that T lymphocytes are in a way or another involved in the pathomechanism of the disease. An updated list of delayed-type immunological CADR is shown in Table 1.

The link between the occurrence of a well-defined delayed-type immunological CADR and the implication of one (or more) suspected drug(s) is a difficult task for the clinician. It implies the use of several tools of investigation. It is important to put together the various sources of information, in order to reach a high level of imputability.

Summary

There is a kaleidoscope of delayed-type immunological skin drug reactions, the pathomechanisms of which are intricate. The tools of investigation are numerous and complementary, each of them with its own limitations. These include: clinical examination, anamnestic data, histopathological investigation, careful check of the literature, patch testing and provocation test. The final aim, implying ethical landmarks, is to reach a high level of imputability.

delayed-type immunological skin drug reactions - histopathology - patch testing - provocation test

TOOLS OF INVESTIGATION

1. Clinical examination

It is often claimed that clinical symptoms are characteristic of a well-defined variety of delayed-type immunological CADR.



Figure 1. Psoriasiform drug eruption to a beta-blocker.

Address of correspondence :

J.M. Lachapelle, Department of Dermatology, Catholic University of Louvain 30, Clos Chapelle-aux-Champs, UCL 3033, B-1200 Brussels, Belgium

pag. 348

adv Smith & Nephew fc

In practice, this statement suffers many exceptions. It is our daily experience that problems of differential diagnosis do occur in some patients. We can quote the following examples :

- Exanthematous (maculopapular) drug reactions versus viral rashes. This is particularly (but not exclusively) true in children.
- Psoriasiform drug eruptions versus worsening of true psoriasis.
- Lichenoid drug eruptions versus idiopathic lichen ruber planus.
- Pityriasis rosea-like eruptions versus true pityriasis rosea of Gibert.

2. Anamnestic data

Anamnestic data are of crucial importance, but, obviously, they have their own limitations.

Chronological criteria

Theoretically, there is a chronological link between the administration of a drug and the occurrence of CADR, and, in the same way, between the withdrawal of the drug and the resolution of CADR. Such a time schedule suffers some exceptions. Fading of clinical symptoms may occur several weeks after withdrawal of the drug.

Evaluation of additional events

Some occasional events may favour the clinical expression of CADR. These include viral infections (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, parvovirus B19, hepatitis B and C viruses; serological tests may be advised), immunological status, drug interference.

3. Skin biopsy: histopathological signs

Skin biopsy may be a contributory tool in some cases of CADR. Histopathological signs of CADR include: vacuolar alteration and clefts along the dermo-epidermal junction; accumulation of epidermal and/or dermal colloid (Civatte's) bodies; melanin pigmentary incontinence; interface lymphocytic infiltrate; presence of eosinophils. Typical pictures mainly refer to fixed (bullous and non-bullous) drug eruptions, lichenoid and psoriasiform drug eruptions, acute generalized exanthematic pustulosis. In eczematous CADR, histopathological signs are similar to those encountered in other types of eczema. Some CADR (e.g. erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, Lyell's syndrome, leucocytoclastic and/or lymphocytic

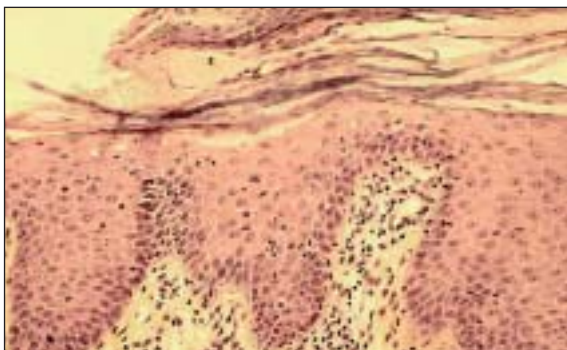


Figure 2. Psoriasiform drug eruption: histopathological picture.

Table 1. An updated list of delayed-type immunological CADR.

- Systemic reactivation of allergic contact dermatitis (baboon syndrome; Fisher's systemic contact dermatitis)
- Eczematous eruptions (with no previous contact of the allergen with the skin)
- Exanthematous (maculopapular) rashes (the most common CADR)
- Exfoliative dermatitis or erythroderma
- Psoriasiform drug eruptions
- Pityriasis rosea-like drug eruptions
- Lichenoid drug eruptions
- Fixed drug eruption (bullous or non-bullous)
- Photoallergic reactions
- Acute generalized exanthematic pustulosis (AGEP)
- Hypersensitivity syndrome (DRESS)
- Erythema multiforme, Stevens-Johnson and Lyell syndrome
- Different types of vasculitis (urticarial, lymphocytic, leucocytoclastic...)

vasculitis) display characteristic histopathological features.

It is noteworthy that the histopathological investigation has obvious limitations, particularly in the most common variety of delayed-type immunological CADR, i.e. the exanthematous (maculopapular) rash. Indeed, histopathological features are often non-specific and provide no help to the clinician. It is therefore recommended to take two (or even three) 3 mm punch biopsies, in order to trap more "clues" for diagnosis.

It is our experience that rewarding information can be obtained in some difficult clinical cases. We refer in particular to psoriasiform, lichenoid and pityriasis rosea-like CADR, AGEP, erythema multiforme or vasculitis.

4. Careful check of the literature in the search of the responsible drug

All the aforementioned "tools of investigation" are aimed to assess (as far as possible) a precise diagnosis of CADR, but they provide no definite information about the responsible drug, in particular when several drugs are administered concomitantly.

A careful check of the current literature is undoubtedly needed at this stage of investigation. Some textbooks are devoted to adverse drug reactions; they offer detailed lists of drugs classically involved in the occurrence of well-defined types of CADR. But this approach is par-



Figure 3. Lichenoid drug eruption to methyldopa.

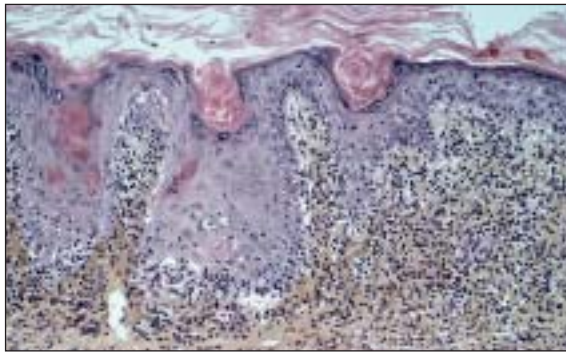


Figure 4. Lichenoid drug eruption: histopathological picture.

tially impaired by the fact that: a) different drugs can provoke a similar type of CADR; b) the same drug can be responsible for different types of CADR. These two complementary limitations lead in some cases to doubtful conclusions. Hence, extrinsic criteria of imputability cannot be fulfilled in a satisfactory way.

In our view, an undisputed progress has been reached by the universal use of the new available sources of investigation, such as Medline, Internet, etc, which afford the opportunity to consult the most recent publications from all over the world (“updated checking”).

5. Patch testing

The use of patch testing in delayed-type immunological CADR has led to many publications in recent years. A general review of the subject has been made by Bruynzeel



Figure 5. Fixed drug eruption to diclofenac.

and Gonçalo.² Generally speaking, insufficient standardization in patch testing procedures is evident. Most publications refer to individual cases; extended series of positive and/or negative patch tests results referring to various drugs are lacking. It is noteworthy that more publications are devoted to positive results rather than to negative ones. It is the reason why a Working Party of the ESCD for the study of skin testing in investigating CADR has been created. The members of the Working Party have defined some guidelines for performing skin patch tests in CADR.³

Positive patch test reactions can eventually be expected to occur when the pathomechanisms of CADR involve primarily delayed-type hypersensitivity (type IV according to the classification of Gell and Coombs).

Therefore, patch tests are often (but not always!) positive when systemic reactivation of allergic contact dermatitis (SRCD) does occur, i.e. baboon syndrome or Fisher's systemic contact dermatitis.

Positive patch test reactions are also regularly observed in the following delayed-type immunological CADR:

- Eczematous eruptions (with no previous contact of the allergen with the skin);
- Exanthematous (maculopapular) drug eruptions
- Psoriasiform drug eruptions
- Lichenoid drug eruptions
- Pityriasis rosea-like drug eruptions
- Pseudolymphomatous drug eruptions
- Acute generalized exanthematous pustulosis
- Hypersensitivity syndrome (DRESS)
- Fixed drug eruption, (exclusively at the site of the lesion)
- Photoallergic drug eruptions (exclusively when photopatchtesting is performed)

The occurrence of positive patch test reactions in other delayed-type immunological CADR listed in Table I is rare and, when present, requires careful interpretation mainly in terms of meaningless false positives.

When patch testing in delayed-type immunological CADR, some general principles are recalled:

- An informed patient consent is needed;
- Patch tests should be performed 6 weeks to 6 months after complete healing of CDAR and at least one month after discontinuation of systemic corticosteroids or other immunosuppressive drugs;

Table 2. Rules related to the systemic reintroduction of the drug ('Provocation test') in the various forms of delayed-type immunological CADR.

1. CADR for which a provocation test is allowed from an ethical point of view.
 - A. * Systemic reactivation of allergic contact dermatitis
 - * Eczematous eruptions
 - * Exanthematous (maculopapular) rashes
 - * Pityriasis rosea-like drug eruptions
 - * Psoriasiform drug eruptions
 - * Lichenoid drug eruptions
 - * Photoallergic reactions

Note: This assessment is valid only when the CADR are of limited extent.

 - B. Fixed drug eruption (bullous or non bullous)
2. CADR for which a provocation test is allowed under certain conditions, including the informed consent of the patient and the approval of the Ethical Committee of the hospital.
 - A. The CADR listed in 1A, when they were widespread on large parts of the skin.
 - B. Minor clinical forms of vasculitis
 - C. Acute generalized exanthematic pustulosis (AGEP)
3. CADR for which a provocation test is prohibited.
 - A. Severe forms of vasculitis
 - B. Hypersensitivity syndrome (DRESS)
 - C. Exfoliative dermatitis or erythroderma
 - D. Erythema multiforme, Stevens-Johnson and Lyell syndrome.

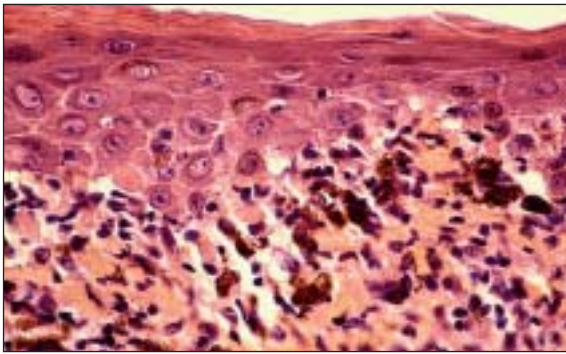


Figure 6. Fixed drug eruption: histopathological picture.

Technical procedures are detailed in specialized papers, and do not fit within the scope of this presentation.^{2,3}

False negative reactions can be related to two main reasons:⁴

- The insufficient penetration of the drug into the skin in order to elicit an allergic response.
- The allergen is not the drug itself, but one of its metabolites. The metabolites are delivered into the skin, when the drug is administered systemically, but not necessarily when the drug is applied onto the skin (depending on the enzymatic pathways involved).

False-positive reactions can be induced by an irritant effect.⁴ When a new drug is patch tested (therefore, without drug reference from the literature) and gives a positive response, the interpretation of which being difficult, it is useful to patch test control subjects. Patch testing control subjects may require ethical approval.

6. Systemic reintroduction of the drug (“so-called provocative test”)

The systemic reintroduction (oral or not) of the drug when the patient is free of any symptoms (i.e. at least 6 weeks after the endpoint of CADR), is the ultimate proof of extrinsic imputability, when it reproduces the clinical signs of CADR. The drug is usually re-administered at a lower dose (1/4 or 1/2 of the initial dose).

(vervolg van pag. 346)

LITERATUUR

1. Moreno-Arias GA, Camps-Fresneda A, Llaberia C, Palou-Almerich J. Plasma cell balanitis treated with tacrolimus 0.1%. *Br J Dermatol* 2005;153:1204-6.
2. Joshi UY. Carcinoma of the penis preceded by Zoon's balanitis. *Int J STD AIDS* 1999;10:823-5.
3. Davis-Daneshfar A, Treub RM. Bowen's disease of the glans penis (erythroplasia of Queyrat) in plasma cell balanitis. *Cutis* 2000;65:395-8.
4. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol* 2003;149:960-7.
5. Ormerod AD. Topical tacrolimus en pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol* 2005;153:701-5.
6. Becker JC, Houben R, Vetter CS, Bröcker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer* 2006;6:7.



Figure 7. Fixed drug eruption: positive patch test to diclofenac.

The procedure must respond to certain rules.

The limits of use of the “provocation test” are listed in table 2. They reflect our own view in the matter (unpublished data), and are submitted to discussion.

LITERATURE

1. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985; 40:111-118.
2. Bruynzeel L D, Gonçalo M. Patch testing in adverse drug reactions. Chapter 24, In: P.J.Frosch, T.Menné, JP Lepoittevin (Eds.). Textbook of Contact Dermatitis. Fourth edition. Berlin: Springer, 2006; pp.401-412.
3. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45:321-328.
4. Lachapelle J.M., Maibach H.I. Patch Testing/ Prick Testing: A Practical Guide. Berlin: Springer, 2003; pp.163-174.

7. Engh V. Topical use of tacrolimus and squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2005; 152:183-4.
8. Hortelano S et al. Protective effect of cyclosporin A and FK506 from nitric oxide-dependent apoptosis in activated macrophages. *Br J Pharmacol* 1999;126:1139-46.
9. Almeida et al. FK506 prevents mitochondrial-dependent apoptotic cell death induced by 3-nitropropionic acid in rat primary cortical cultures. *Neurobiol Dis* 2004;17:435-44.
10. Salazar EL, Mercado E, Calzada L. Arch Androl. Human papillomavirus hpv-16 DNA as an epitheliotropic virus that induces hyperproliferation in squamous penile tissue. *Arch Androl* 2005 Jul-Aug;51(4):327-34.

Anaesthetica en contrastvloeistoffenallergie

A.C. Knulst

Dermatologen worden regelmatig geconfronteerd met patiënten die tijdens of na een operatie of beeldvormend onderzoek allergisch hebben gereageerd op de toegediende medicatie. Vaak betreft het om een vrij groot aantal verschillende medicamenten, zodat het moeilijk is de oorzaak te achterhalen.¹ De incidentie van anafylactische reacties in de anesthesiologische praktijk is erg moeilijk te bepalen. Lang niet elke reactie wordt geregistreerd en in nog minder gevallen wordt uitgezocht wat de werkelijke etiologie van het incident is geweest. Schattingen wat betreft het vóórkomen variëren van 1 per 5.000 à 10.000 anesthesieën, waarbij meer dan de helft niet immunologisch gemediceerd is.

Spierverslappende middelen zijn het meest frequent verantwoordelijk zijn voor anafylactische reacties tijdens anesthesie (58,2%). Daarna volgen latex (16,7%), antibiotica (15,1%), colloïden (4%), hypnotica (3,4%) en opioïden (1,3%).² Röntgencontrastvloeistoffen geven in ongeveer 0,5-3% van de gevallen aanleiding tot systemische reacties, meestal mild. Ernstige reacties zijn echter mogelijk. Om te voorkomen dat een patiënt reageert op een geneesmiddel waarvan bekend is dat hij/zij er allergisch op reageert, dient tijdens (preoperatieve) screening altijd nauwkeurig naar mogelijke allergieën bij eerdere ingrepen gevraagd te worden.

De diagnostiek van geneesmiddelenreacties is niet eenvoudig. Aanvullend allergologisch onderzoek bestaat uit een nauwkeurige anamnese, waarbij per geneesmiddel wordt nagegaan wat de mogelijke klachten zijn en wat het interval is tussen het ontstaan van de klachten en het toedienen van het betreffende geneesmiddel. Symptomen kunnen zijn: gegeneraliseerde jeuk, roodheid, zwelling, misselijkheid, braken, diarree, benauwdheid, duizeligheid, tensiedaling en bewustzijnsverlies. Hoewel er meestal een korte tijd is tussen toediening van een geneesmiddel en het optreden van een reactie (<½ uur), kan dit in uitzonderingsgevallen ook langer zijn: meerdere uren, onder andere in het geval van NSAID's. Vervolgens kan voor een aantal geneesmiddelen middels huidtests (meestal intracutaan en in geleidelijk oplopende concentratie) worden vastgesteld of er sensibilisatie is (een positieve testuitslag). Huidtests hebben een goede voorspellende waarde in het geval van latex, spierverslap-

Samenvatting

Dermatologen worden regelmatig geconfronteerd met patiënten die tijdens een operatie en algehele anaesthesie of na het gebruik van contrastmiddelen ongewenste reacties hebben ondervonden. De diagnose is doorgaans moeilijk, omdat meerdere middelen zijn toegediend.

Summary

Dermatologists are confronted regularly with patients that experienced an adverse reaction during surgery and general anaesthesia or after use of contrast media. Usually, diagnosis is difficult, since multiple drugs have been administered.

anaesthetica - contrastvloeistoffen - allergie

anaesthetics - contrast medium - allergy

pers en een aantal antibiotica (vooral penicillines en cefalosporinen)^{3,4} Voor andere geneesmiddelen is dat niet of minder het geval. Huidtests kunnen overigens ook nuttig zijn bij het zoeken naar alternatieven. Het definitieve bewijs voor het bestaan van een geneesmiddelenallergie kan worden geleverd middels provocatie, maar dat zal niet in alle gevallen mogelijk of nodig zijn.

In het geval van (de verdenking op) een allergie voor röntgencontrastvloeistoffen is aanvullende diagnostiek vrijwel niet mogelijk en zal gebruik van dit soort middelen zoveel mogelijk moeten worden vermeden. Wel kan soms gekozen worden voor een alternatief, dat tot een andere chemische groep behoort en minder vaak aanleiding geeft tot allergische reacties. Ook kan ter preventie voorbehandeling plaatsvinden met antihistaminica en systemische corticosteroïden.

De conclusies van de evaluatie moeten goed gedocumenteerd worden en ook aan de patiënt medegedeeld worden. Een allergiepaspoort, Medical Alert penning en/of een 'to whom it may concern'-brief kunnen van levensbelang zijn.

LITERATUUR

1. van Tuijl I, van Duin LEC, Knulst AC. Anafylactische reacties in de anesthesie. *Ned Tijdschr Anesthesiologie* 2005;3:55-59.
2. Moss J. Allergic to anesthetics. *Anesthesiology* 2003;99:521-23.
3. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
4. Fisher M. Intradermal skin testing after anafylactoid reaction to anaesthetic drugs: practical aspects of performance and interpretation. *Anaesth Intens Care* 1984;12:115-20.

New aspects in the management of atopic eczema

C. Schnopp, M. Möhrensclager, J. Ring

INTRODUCTION

Diagnosis of atopic eczema (AE; synonymous atopic dermatitis) is made, mostly without difficulties, according to clinical criteria.¹ But, despite common characteristic features, the clinical picture of atopic eczema varies greatly regarding extent and severity of disease, distribution and morphology of skin lesions as well as subjective symptoms. In contrast to other chronic disease (e.g. asthma) treatment of atopic eczema can not be standardized according to certain scores. Any therapeutic approach in atopic eczema has to reflect the individual clinical picture and special needs of the patient.

In recent years, increasing attention has been paid to the fact, that a large proportion of AE patients show IgE-mediated sensitivity ('extrinsic AE') to allergens, but others do not ('intrinsic AE'). An effort was made to reflect these subtypes in terminology. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology proposed the term '*atopic eczema/dermatitis syndrome*' (AEDS), but the term is not widely used.² On a global level, the World Allergy Organization has recently published a revised nomenclature suggesting that only the IgE-associated forms of the disease will be called AE.³ In the future, the term 'eczema' will replace the current term AE or atopic dermatitis. It remains to be determined if optimal treatment differs between extrinsic and intrinsic types besides more extensive allergological work-up.

GENETICS

Genetic analyses have identified different chromosome regions with a linkage to AE features, some in cytokine genes coincident with major psoriasis loci.⁴ Very recently mutations in the filaggrin gene have been identified to cause ichthyosis vulgaris.⁵ The clinical association

Summary

Atopic eczema (AE) is a chronic inflammatory pruritic skin disease characterized by typical age-related distribution and morphology of skin lesions. Increasing knowledge on the pathogenetic background, identification of additional genetic and environmental factors, and new anti-inflammatory agents have broadened the diagnostic and therapeutic spectrum. Primary prevention strategies and better patient management have been included in recent disease management recommendations.

atopic - eczema - therapy

atopie - eczeem - therapie

of atopy and ichthyosis vulgaris has been known for a long time. In due course, the group of Irwin McLean screened a cohort of AE patients for mutations in filaggrin gene and found a highly significant association, thus filaggrin mutations being the strongest genetic factor in AE so far.⁶ Other groups have already confirmed this finding.^{7,8} The frequency of filaggrin mutations seems to vary between different populations, although data from patients from non-European origin are not yet large enough to draw definite conclusions.

Filaggrin (filament aggregating protein) plays a crucial role in the formation of stratum corneum. Profilaggrin is the main component of keratohyalin granules in the granular layer of the epidermis. Upon further differentiation profilaggrin, a 400 kDa protein, is cleaved proteolytically in approximately 37 kDa filaggrin peptides. These peptides aggregate to a keratinocyte cytoskeleton and thus leading to the terminal differentiation of keratinocytes: formation of the cornified envelope consisting of flattened, anuclear cells. This outermost layer of the skin protects against water loss, UV-damage, entry of infectious agents, irritants and potential allergens. Bearing in mind the clinical data on disrupted skin barrier function in atopic eczema patients, the results on filaggrin gene mutations fit very well in a concept of AE being primarily a skin disease associated with immunologic abnormalities causing hyperreactivity. Interestingly, in a German population, which has been characterized clinically, mutations in the filaggrin gene were found predominantly/exclusively in extrinsic type AE, not in intrinsic type patients, supporting the hypothesis, that disrupted skin barrier function may be crucial for sensitization and development of allergies. In mice, it

Christina Schnopp, Matthias Möhrensclager, Johannes Ring
Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University of
Munich, Munich, Germany

Address of correspondence:

Christina Schnopp, M.D., Department of Dermatology and Allergy Biederstein,
Technical University of Munich, Biedersteiner Strasse 29, D-80802 Munich,
Germany, E-mail: nina.schnopp@lrz.tu-muenchen.de.

has been nicely shown that epicutaneous sensitization through barrier-disrupted skin leads to a Th2-dominant immune response.⁹

BREAST FEEDING

From previous studies it is presumed that breastfeeding has a preventive effect on AE occurrence as compared to a cow's milk formula diet.¹⁰ In a meta-analysis 2001, Gdalevich et al. showed that exclusive breastfeeding in infants at risk for atopy resulted in a reduced odds ratio (OR) of 0.58 (95% confidence interval (CI) 0.4-0.92) for AE.¹¹ In support of this analysis, a population-based trial from Belarus demonstrated a significant reduction in AE prevalence among infants with initiation and maintenance of breastfeeding as compared to a control group (adjusted OR 0.54; 95% CI 0.31-0.95).¹² In contrast, the German MAS-study with more than 1500 children included at birth has shown breastfeeding as independent risk factor for the development of AE. In fact, with every month of breastfeeding the risk to develop AE was statistically increased after correction for all known confounding factors such as positive family history for atopy, social status etc.¹³ Sears and co-workers conducted a large trial with a 26 year follow-up looking at allergic disease, mainly asthma, in New Zealand.¹⁴ They found increased prevalence of asthma in children exclusively breastfed more than four weeks compared to children who were breastfed less than four weeks. The authors conclude that breastfeeding did not show any protective effect. Furthermore, there was no difference between children with and without positive family history of atopic disease.

As randomization for breastfeeding is impossible and existing studies vary greatly concerning the inclusion criteria ('at risk', 'high-risk', population-based) and endpoints (diagnosis of AE, sensitization to foods, asthma) the debate on the role of breastfeeding to prevent allergic disease will go on. At the moment, the recommendation for exclusive breastfeeding for 4 months to reduce the risk of atopic disease, mainly AE, is still held.

HYDROLYZED FORMULA

In the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI), von Berg et al. assessed the preventive effect of differently hydrolyzed formulas compared with cow's milk formula in non-breastfed infants with a hereditary risk of atopy.¹⁵ At 12 months, AE was significantly reduced by using extensively hydrolyzed casein formula (OR 0.42; 95% CI 0.22-0.79) and partially hydrolyzed whey formula (OR 0.56; 95% CI 0.32-0.99). Future trials with more participants are necessary before any definitive recommendations in regard to hydrolyzed formulas for infants at risk can be given.

PROBIOTICS

The 'hygiene hypothesis' postulates that decreasing stimulation of the immune system due to diminished exposure to microbial antigens in Western countries leads to higher susceptibility for atopic disease. It is based on epidemiological data showing an inverse relationship between low socioeconomic status, large number of siblings and farming environment and manifestation of atopic diseases. Erika Isolauri's group from Finland used the probiotic bacterial strain (*Lactobacillus* GG, ATCC 53103) for a randomised placebo-controlled trial on primary prevention of atopic eczema in high-risk infants. 159 pregnant women with a positive family history of atopic disease were randomised to 2 capsules of 10¹⁰ CFU *Lactobacillus* GG daily for 2-4 weeks before delivery and 6 months after birth or placebo. At the age of 2, a diagnosis of AE was made in 15 out of 64 (23%) children on lactobacilli for the first 6 months of life and in 31 out of 68 (46%) in the placebo-group, thus reducing the incidence of AE by half (relative risk 0.51, 95% CI 0.32-0.84).¹⁶ Follow-up at age 4 showed a sustained effect on prevention of AE, but there was a non-significant trend towards higher incidence of respiratory allergic symptoms in the lactobacillus group.¹⁷ This study has attracted considerable interest and other groups have set up similar trials, but failed to reproduce these results. Most recently, an Australian group presented the data from a randomised trial on 178 infants who were supplemented with 3x10⁹ *Lactobacillus acidophilus* for the first six months of life or maltodextrin as placebo. At twelve months of age there was no differences in symptoms of allergic disease nor in the rate of sensitization on common allergens.¹⁸ To summarize, at the moment data are not sufficient to recommend supplementation with probiotics in the first months of life.

CALCINEURIN INHIBITORS (TOPICAL IMMUNOMODULATORS, TIMS)

The new TIMs tacrolimus and pimecrolimus are anti-inflammatory substances without steroid side-effects. They inhibit the production of pro-inflammatory cytokines in T cells as well as mediator release from mast cells and basophils. Both compounds have shown to be both effective and safe for children and adults with AE.^{19,20} Although topical corticosteroids are still the standard of care in AE, several situations may favour the first line use of a topical calcineurin inhibitor (e.g. treatment of eye-lid dermatitis and other facial regions, intertrigines, genital area, pre-existing skin atrophy).²¹ In March 2005, the Food and Drug Administration issued an alert to health care professionals concerning a potential link between TIMs and cancer (mainly lymphoma and skin cancer) on the basis of studies in animals, case reports, and knowledge of how these drugs work.²² The

alert emphasizes the importance of using these preparations cautiously, to be aware of systemic effects when large body areas or patients with severely impaired skin barrier are treated, to restrict off-label use and to instruct patients to use appropriate sunscreens.²³

SILVER-COATED TEXTILES

Skin colonization with *Staphylococcus aureus* is known to be an important factor for the maintenance of skin inflammation and acute exacerbations of AE.²³ Antibiotic as well as antiseptic substances with anti-staphylococcal activity have been well established in the treatment of AE together with anti-inflammatory therapy. A new strategy is the use of special textiles.

Metallic silver has broad antibiotic properties without the risk of emerging resistance.²⁴ In an open-labelled, controlled side-to-side comparative trial, Gauger and co-workers found a highly significant decrease of *Staphylococcus aureus* colonization together with clinical improvement of eczematous lesions covered with silver-coated textiles (Padycare™) compared to cotton textiles in 15 AE patients.^{25,26} Interestingly, the reduction of *Staphylococcus aureus* colonization persisted even after removal of the silver-coated textile. The authors speculate whether an overnight wearing of silver-coated textiles might be able to sustain a constant *Staphylococcus aureus* reduction, thereby enhancing the efficacy of anti-inflammatory treatment. The question of possible silver

absorption in patients wearing silver-coated textiles needs to be further investigated.

PATIENT EDUCATION PROGRAMS ('ECZEMA SCHOOL')

Educational programs for patients with chronic diseases have been demonstrated to be effective on an individual as well as a socioeconomic level. A similar concept – combining dermatological and nutritional education with psychological behaviour training by an interdisciplinary team – has been developed for children with AE and their parents, respectively. Six weekly sessions of two-hours each deal with pathophysiology of AE, identification and avoidance of provocation factors, skin care, and specific treatment modalities as well as discussion of unconventional therapies. A special part is dedicated to diagnosis and treatment of adverse food reactions, playing a major role in affected infants. Psychological intervention is focused on interrupting the itch-scratch cycle through improved self-perception, training of alternative habits of scratching and relaxation techniques. Furthermore, the training aims at reducing the negative effects of the disease on social life through improved coping with stress and disease-specific problems. A randomized prospective controlled trial showed significant effects of the intervention program compared to a waiting control group regarding objective (e.g. SCORAD) as well as subjective (e.g. quality of life, confidence in medical treatment) parameters.²⁷

LITERATURE

- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;114: 146-48.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J et al. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-36.
- Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R et al. Genetic linkage of atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001;27:372-73.
- Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006;38:337-42.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
- Weidinger S, Illig T, Baurecht H et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:214-9.
- Sandilands A, O'regan GM, Liao H et al. Prevalent and Rare Mutations in the Gene Encoding Filaggrin Cause Ichthyosis Vulgaris and Predispose Individuals to Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006;126:1770-5.
- Irvine A, McLean I. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006;126:1200-2.
- Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(Suppl. 16): 9-32.
- Gdalevich M, Mimouni D, David M et al. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520-27.
- Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA* 2001;285:413-20.
- Bergmann R, Diepgen T, Kuss O et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002;32:205-09.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360: 901-7.
- Von Berg A, Koletzko S, Gröbl A et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-40.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1069-79.

17. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
18. Taylor A, Hale J, Noakes P et al. The clinical and immunological effects of early probiotic supplementation in infants at high risk of allergic disease: a randomised control trial. XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Vienna, Austria, June 2006, p 1014.
19. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:539-46.
20. Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003;88:969-73.
21. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404.
22. Center for Drug Evaluation and Research. Alert for healthcare professionals: pimecrolimus (marketed as Elidel). Rockville, Md.: Food and Drug Administration, March 2005. Center for Drug Evaluation and Research. Alert for healthcare professionals: tacrolimus (marketed as Protopic). Rockville, Md.: Food and Drug Administration, March 2005.
23. Mempel M, Schnopp C, Hojka M et al. Invasion of human keratinocytes by *Staphylococcus aureus* and intracellular bacterial persistence represent haemolysin-independent virulence mechanisms that are followed by features of necrotic and apoptotic keratinocyte cell death. *Br J Dermatol* 2002;146:943-51.
24. Lansdown AB. Silver I: its antibacterial properties and mechanism. *J Wound Care* 2002;11: 125-30.
25. Gauger A, Mempel M, Schekatz A et al. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003;207:15-21.
26. Gauger A, Fischer S, Mempel M et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereo.* 2006;25:534-41.
27. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:933-8.

Allergische rhinitis

P. van Cauwenberge, H. Van Hoecke, L. Vandenbulcke

Samenvatting

Volgens het concept van de 'atopic march', is allergische rhinitis (AR) een deel van een opvolgend patroon van atopische sensibilisaties en klinische allergische aandoeningen. AR is een belangrijk en toenemend gezondheidsprobleem, waaraan 25 tot 30% van de populatie lijdt. Hoewel AR niet levensbedreigend is, is de aandoening geassocieerd met veelvuldige comorbiditeit. Om de preventie en behandeling van patiënten met AR en allergie te verbeteren, zijn recentelijk de Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)-richtlijnen opgesteld en het Europees 'Network of Excellence', Ga2len, opgericht.

Summary

According to the concept of the 'atopic march', allergic rhinitis (AR) is part of a subsequent pattern of atopic sensitizations and clinical allergic disease manifestations. AR has become an important and increasing health problem, affecting 25 to 30% of the population in the Western world. Although it is not a life-threatening disease, AR is associated with multiple co-morbidities. To improve the prevention and care for patients with AR and allergic disease, the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines and a European Network of Excellence, Ga2len, were recently established.

LITERATURE

1. Lundbäck B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:3-10.
2. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:233-48.
3. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:(Suppl 5)147-333.

Neus-, Keel- & Oorheelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, België

Correspondentieadres:

Prof. dr. Paul Van Cauwenberge, Afd. KNO, Universitair Ziekenhuis Gent, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, België, E-mail: paul.vancauwenberge@ugent.be

New visions on the natural history of atopic dermatitis

T. Bieber

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease which develops on a complex genetic background, the so-called atopic diathesis. Genetic epidemiological studies based on so-called linkage analysis with full genome scan strategies as well as association studies and case control studies have unraveled several chromosomal loci with putative candidate genes. These loci revealed to be distinct from those newly identified for allergic asthma. Some of these genes localized on chromosome 3, 17 and 20 are shared with psoriasis, another chronic inflammatory skin disease. These observations suggest at least the role of putative genes involved in the down-regulation of inflammation in the skin. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) have thereby been identified in several genes from which the functional significance remains to be determined.

AD is in most (70-80%) but not all the patients characterized by the presence of elevated total serum IgE levels. However, a subgroup of atopic patients (20-30%) exhibits normal IgE levels and mechanisms contributing to the so-called extrinsic/IgE-mediated and the intrinsic/non-IgE-mediated forms have been the matter of intensive research work in the last years. These forms have been particularly studied in the context of atopic dermatitis, which has also led to a recent new nomenclature approved by the World Allergy Organization.

atopic dermatitis - natural history - IgE

atopisch eczeem - natuurlijk beloop - IgE

Moreover, we have now increasing evidence for the putative role of autoimmune phenomenon in the complex pathophysiology of atopic dermatitis. Mainly adult patients exhibit specific IgE directed against self proteins of epidermal origin.

A new picture emerges in which the natural history of AD seems to be divided in 3 phases: (i) an initial intrinsic phase (eczema) occurring in the early infancy. This is then followed in 60 to 80% of the cases by (ii) a sensitization to food and/or environmental allergens with the development of the extrinsic phase (true AD). In this form, it is speculated that antigen presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (FcεRI) play a major role in the control of the inflammation. Consequently, these AD patients will have benefit from prevention measurements. (iii) Finally, most probably due to molecular mimicry, a IgE sensitization to self-proteins is observed in 60-80% of AD patients. Whether these specific IgE have a pathophysiological role or are only to be considered as an epiphenomenon remains to be clarified. In summary, due to the rapid advancements in the research field of atopic diseases it now becomes possible for the first time to delineate a new disease classification of allergic and non-allergic subtypes of atopic diseases, thereby bringing hope to the clinician for a more specific treatment approach for each subgroup of these patients.

*Prof.dr. Thomas Bieber, M.D., Ph.D.,
Professor and Chairman, Dept. of Dermatology, University of Bonn, Germany
Address of correspondence
Sigmund Freud Strasse 25, University of Bonn, Bonn D53105, Germany.
E-mail: bieber@mail.meb.uni-bonn.de*

Themadag Huidfonds: zorg voor kwaliteit

Over: Kwaliteit van zorg en kwaliteit van leven bij huidandoeningen

Dit jaar organiseert de Stichting Nationaal Huidfonds opnieuw een themadag voor professionals en huidpatiënten. De themadag heeft als onderwerp 'Kwaliteit van zorg en kwaliteit van leven bij huidandoeningen'.

Het ochtendprogramma bestaat uit een vijftal lezingen over het thema. Aan het woord komen onder andere een psycholoog, een politicus, een zorgverzekeraar en een patiënt. Zij geven vanuit hun eigen achtergrond inzicht in het belang van kwaliteit van leven, in de bijdragen die zij willen en kunnen leveren om de ziektelast van huidpatiënten te verminderen en tot welke resultaten deze inspanningen zullen leiden. Aansluitend wordt een paneldiscussie gehouden.

Het middagprogramma bestaat uit vier lezingen door respectievelijk een dermatoloog, een dermatologisch verpleegkundige, een huidtherapeute en een schoonheidsspecialiste. Vanuit de praktijk laten zij zien hoe zij een bijdrage leveren aan de kwaliteit van leven van een huidpatiënt.

Zaterdag 4 november 2006 wordt een uitermate interessante dag, ook voor u als dermatoloog, met aandacht voor nieuwe ontwikkelingen in de dermatologische zorg.

De Themadag wordt gehouden in Congrescentrum "De Reehorst" in Ede op 4 november van 10.00 uur tot 15.35 uur. Kijk voor meer informatie op www.huidfonds.org of bel met het Huidfonds 026-4452725. U kunt zich ook via deze media aanmelden.

De themadag is tot stand gekomen in samenwerking met:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging van Dermatologisch Verpleegkundigen en Verzorgenden (NVDVV)
- Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten (NVH)
- Algemene Nederlandse Branche Organisatie Schoonheidsverzorging (ANBOS)
- Huidfederatie.

PROGRAMMA (ONDER VOORBEHOUD)

Vanaf 09.15	Ontvangst met koffie/thee		
10.00 - 10.05	Inleiding door mw. M. Gosselink (dagvoorzitter)	12.05 - 12.25	Kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg? Vanuit het perspectief van een zorgverzekeraar (Zorgverzekeraar)
10.05 - 10.15	Opening door Prof dr. H.A.M. Neumann, voorzitter Huidfonds.	12.25 - 12.45	Paneldiscussie
10.15 - 10.35	Kwaliteit van Leven: wat is dat? dr. J. de Korte, psycholoog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam / Stichting Aquamarijn	12.45 - 14.00	Lunch en informatiemarkt
10.35 - 10.55	De belemmeringen door een huidziekte dhr. B. Meijer, patiënt	14.00 - 14.20	Uit de praktijk van de huidtherapeute Mw. G. Janssen, huidtherapeute NVH
10.55 - 11.15	Kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg? Gemeten vanuit het perspectief van de patiënt Mw. dr. A. Evers, psycholoog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen)	14.20 - 14.40	Uit de verpleegkundige praktijk 'Verpleegkundige zorgbegeleiding via internet'. Mw. Drs. P. Eland, dermatologisch verpleegkundige, UMC Utrecht/ NVDVV)
11.15 - 11.45	Informatiemarkt / Pauze	14.40 - 15.00	Uit de praktijk van de kinderdermatologie. Prof. dr A. Oranje, hoogleraar kinderdermatologie Erasmus MC Rotterdam/ NVDV
11.45 - 12.05	Kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg? Vanuit een politiek perspectief (Mw. drs. G. van Heteren MD, lid PvdA fractie Tweede Kamer der Staten-Generaal)	15.00 - 15.20	Uit de praktijk van de schoonheidsspecialist 'Brenge kleur in uw leven, een wereld van verschil' (mw. M. van den Broek, ANBOS)
		15.20 - 15.30	Hoe vind ik mijn zorgverlener? R.F. Flipse, Gouden Gids
		15.35	Sluiting

Aansluitend borrel tot 16.15 uur

VERENIGINGSNIEUWS

Promotie A.G.M. Pasmooij

Op 28 juni 2006 promoveerde Ir. A.G.M. (Marjon) Pasmooij cum laude aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift "Genotyping of unusual phenotypes in epidermolysis bullosa" (promotor: prof.dr M.F. Jonkman). Op de foto wordt de jonge doctor gefeliciteerd door haar promotor met het zo loflijk behalen van het begeerde doctoraat. Als opponenten waren aanwezig prof. R. Happle, prof. W.H.I. McLean, prof. H. Hoenje, prof. P.M. Steijlen, prof. R. Hofstra, dr H.H. Pas (co-promotor) en de promotor. De promotieplechtigheid maakte onderdeel uit van de EU FP6 GENESKIN Individual Training Course on Epidermolysis Bullosa en ging vooraf door het minisymposium "Revertant mosaicism in human genetic diseases". Dr Pasmooij gaat per 1 september voor drie jaar werken in het laboratorium van dr Paul Khavari, Stanford University, Californië. Wij wensen haar veel



succes in haar wetenschappelijke carrière en hopen haar in de toekomst terug te zien in het Nederlandse dermatologisch onderzoeksveld.

adv Neutral (0,5 pagina)

pag. 360

4x bijsluiter

cover III

adv 3M Pharma Aldara fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc