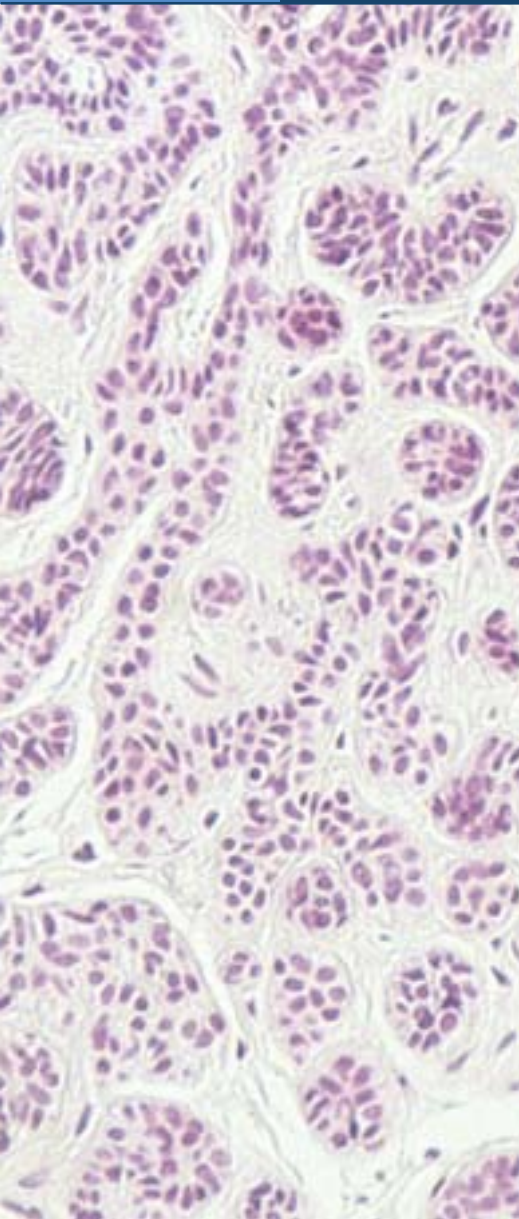


DERMATOLOGIE & VENEREOLOGIE



ARTIKELLEN

'Klassieke' lichen planus van het mondslijmvlies is niet premaligne

Heeft de toevoeging van 0,5% chloorhexidine aan lokale corticosteroiden een meerwaarde bij de behandeling van constitutioneel eczeem of psoriasis inversa?

Dermatologische aspecten van Lyme-borreliose

Kinderen met constitutioneel eczeem: de gevolgen voor ouders

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Anafylactische reactie ten gevolge van huidcontact met kleurstoffen in haarverf

Primair cutane phaeohyphomycose

Het syndroom van Wells op kinderleeftijd

REFERAAT

Geactiveerde keratinocyten en cellen van het immuunsysteem zijn beide noodzakelijk voor de ontwikkeling van psoriasis: Stat3 als 'missing link'?

VERBEELDING VAN DE HUID

Sterker dan het vet

VERENIGINGSNIEUWS

- Promotie Amber Goedkoop
- Derde herziening richtlijn melanoom van de huid



cover II

adv Astellas Corporate fc

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



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

HOOFDREDACTIE

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

REDACTIE

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

REDACTIE RUBRIEKEN EN NASCHOLING

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

REDACTIEADRES

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

INZENDING VAN KOPIJ

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



Reed Business Information

www.elseviergezondheidszorg.nl

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

ABONNEMENTEN

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

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

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

COPYRIGHT

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

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

ALGEMENE VOORWAARDEN

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

WET BESCHERMING PERSOONSgegevens

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt voor het toezenden van informatie en/of speciale aanbiedingen door Reed Business Information bv en speciaal geselecteerde bedrijven. Indien u 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
vuk en wetenschap

INHOUD

ARTIKELN

- 334 'Klassieke' lichen planus van het mondslijmvlies is niet premaligne
E.H. van der Meij, K.P. Schepman, I. van der Waal
- 340 Heeft de toevoeging van 0,5% chloorhexidine aan locale corticosteroiden een meerwaarde bij de behandeling van constitutioneel eczeem of psoriasis inversa?
W. Peter Arnold, Y. Gert van der Meer
- 343 Dermatologische aspecten van Lyme-borreliose
D.J. Tazelaar, A.C. de Groot
- 351 Kinderen met constitutioneel eczeem: de gevolgen voor ouders
M. Otero, M.C. Kars, M. Duijnste

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

- 355 Anafylactische reactie ten gevolge van huidcontact met kleurstoffen in haarverf
Nicole Kuck-Koot, Anna-Marijke Lahey-de Boer
- 358 Primair cutane phaeohyphomycose
J. Flinterman, D.P. Hayes, C. Hol, J. Toonstra
- 360 Het syndroom van Wells op kinderleeftijd
R.G van Lingen, M.G.W. Bol, W.A.M. Blokk, W.H.P.M. Vissers, P.G.M. van der Valk, M.M.B. Seyger

REFERAAT

- 364 Geactiveerde keratinocyten en cellen van het immuunsysteem zijn beide noodzakelijk voor de ontwikkeling van psoriasis: Stat3 als 'missing link'?
Leslie van der Fits, Errol Prens

VERBEELDING VAN DE HUID

- 367 Sterker dan het vet
Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

VERENIGINGSNIEUWS

- 369 Promotie Amber Goedkoop
Anton C. de Groot

MEDEDELINGEN

- 371 Derde herziening richtlijn melanoom van de huid



‘Klassieke’ lichen planus van het mondslijmvlies is niet premaligne

E.H. van der Meij¹, K.P. Schepman¹, I. van der Waal²

INLEIDING

Al enkele decennia wordt er in de literatuur gediscussieerd over het mogelijk premaligne karakter van lichen planus van het mondslijmvlies (OLP). In 1910 beschreef François Henri Hallopeau (1842-1919), een Franse dermatoloog, een patiënte met een plaveiselcelcarcinoom van de gingiva van de bovenkaak, dat zou zijn ontstaan vanuit OLP.¹ Sindsdien zijn enkele tientallen klinisch-pathologische follow-up-studies, merendeels van retrospectieve aard, alsmede talloze casusbeschrijvingen verschenen over dit onderwerp. Daarnaast hebben enkele onderzoekers zich de laatste jaren geconcentreerd op de moleculair biologische aspecten van deze discussie. Beide onderwerpen zullen in dit artikel worden belicht. Aan de hand hiervan zal worden nagegaan wat de mogelijke consequenties zijn met betrekking tot het controleren van patiënten met OLP i.v.m. het risico op maligne onttaarding.

KLINISCH-PATHOLOGISCHE STUDIES

In de diverse klinisch-pathologische follow-up-studies worden percentages van maligne transformatie beschreven variërend van 0,04-1,74 % op jaarbasis (tabel 1).²⁻²⁷ Op basis van deze gegevens beschouwen sommigen OLP als premaligne, d.w.z. dat OLP geassocieerd zou zijn met een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van een maligniteit van de mondholte. Het hanteren van wisselende inclusiecriteria in de in tabel 1 genoemde follow-up-studies is de belangrijkste oorzaak van kritiek op deze stellingname. Er bestaan namelijk geen algemeen geaccepteerde diagnostische criteria voor OLP. Weliswaar heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) al in 1978 klinische en histopathologische diagnostische criteria voor OLP geformuleerd²⁸, maar deze criteria geven veel ruimte voor interpretatie.^{29,30}

Samenvatting

Reeds enkele decennia is er een wetenschappelijke discussie gaande over het mogelijk premaligne karakter van orale lichen planus (OLP). In enkele tientallen klinisch-pathologische follow-up studies, merendeels van retrospectieve aard, worden percentages van maligne transformatie beschreven variërend van 0,04-1,74% op jaarbasis. Het hanteren van wisselende inclusiecriteria in deze follow-up-studies is de belangrijkste oorzaak van kritiek op de stelling dat OLP premaligne zou zijn. Aan de hand van gereviseerde klinische en histopathologische diagnostische criteria wordt tegenwoordig onderscheid gemaakt tussen OLP en op OLP gelijkende afwijkingen, ook wel orale lichenoïde laesies (OLL's) genoemd. 'Klassieke' OLP, waarbij zowel klinisch als histopathologisch wordt voldaan aan de criteria voor OLP, lijkt als een benigne aandoening te mogen worden beschouwd. Op OLP gelijkende slijmvliesafwijkingen, OLL's, hebben een verhoogde kans op maligne onttaarding en dienen te worden beschouwd als premaligne. Het verdient aanbeveling tenminste één keer een proefexcisie te verrichten ter differentiatie tussen OLP en OLL. Alhoewel wetenschappelijk harde gegevens hiervoor ontbreken, wordt geadviseerd patiënten met OLL zekerheidshalve tweemaal per jaar te controleren. Controle behoeft niet noodzakelijkerwijs in de tweede lijn plaats te vinden, de tandarts zou in dit verband een belangrijke functie kunnen vervullen. Controle van OLP-patiënten lijkt niet noodzakelijk.

Summary

Possible malignant transformation of oral lichen planus (OLP) is the subject of an ongoing and controversial discussion in the literature. The range of malignant transformation of OLP per year, based on mainly retrospective follow-up studies, varies between 0.04 and 1.74%. Some authors have, therefore, accepted that OLP is regarded to be a premalignant condition. The major problem in this discussion are the inclusion criteria that are used in the aforementioned follow-up studies. Since there are no universally accepted diagnostic criteria for OLP, the diagnostic approaches of the studies vary. A proposal for a set of revised diagnostic criteria of OLP and OLL (oral lichenoid lesions), including clinical as well as histopathological aspects, was therefore made. Classical cases of OLP, clinically as well as histopathologically evident OLP, are probably innocuous. OLL seem to have an increased risk of malignant transformation and are therefore considered to be of a premalignant nature. In view of this we advise to monitor only the subgroup of OLL patients twice a year for early detection of possible malignant transformation.

¹ Afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

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

Correspondentie-adres:

E.H. van der Meij, Afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde, Erasmus Medisch Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, Tel.: 010-463 4138, Fax: 010-463 3098, E-mail: ehvandermeij@hotmail.com

Tabel 1. Studies naar de mogelijke maligne ontaarding van lichen planus van het mondslijmvlies (1970-2005).

Auteurs	Jaar	Land	Aantal OLP-patiënten	Aantal maligniteiten	MTP (%)	Gemiddelde follow-up (jaren)	MTP per jaar (%)
Shklar ²	1972	VS	600	3	0,5	onbekend	onbekend
Fulling ³	1973	Denemarken	225	1	0,4	3,6	0,12
Kövesi e.a. ⁴	1973	Hongarije	274	1	0,4	onbekend	onbekend
Silverman e.a. ⁵	1985	VS	570	7	1,2	5,6	0,22
Murti e.a. ⁶	1986	India	702	3	0,4	5,1	0,08
Holmstrup e.a. ⁷	1988	Denemarken	611	9	1,5	7,5	0,20
Salem ⁸	1989	SaoediArabië	72	4	5,6	3,2	1,74
Silverman e.a. ⁹	1991	VS	214	5	2,3	7,5	0,31
Sigurgeirsson e.a. ¹⁰	1991	Zweden	2071	8	0,4	9,9	0,04
Voûte e.a. ¹¹	1992	Nederland	113	3	2,7	7,8	0,34
Barnard e.a. ¹²	1993	Engeland	241	8	3,3	onbekend	onbekend
Moncarz e.a. ¹³	1993	Israël	280	6	2,1	onbekend	onbekend
Gorsky e.a. ¹⁴	1996	Israël	157	2	1,3	1,5	0,85
Markopoulos e.a. ¹⁵	1997	Griekenland	326	4	1,3	4,8	0,26
Silverman e.a. ¹⁶	1997	VS	95	3	3,2	6,1	0,52
Lo Muzio e.a. ¹⁷	1998	Italië	263	13	4,9	5,7	0,87
Rajentheran e.a. ¹⁸	1999	Engeland	832	7	0,8	11,0	0,08
Mignogna e.a. ¹⁹	2001	Italië	502	18	3,6	onbekend	onbekend
Chainani-Wu e.a. ²⁰	2001	VS	229	4	1,7	onbekend	onbekend
Eisen ²¹	2002	VS	723	6	0,8	4,5	0,18
Yaacob e.a. ²²	2002	Maleisië	19	1	5,3	3,6	1,46
Lanfranchi e.a. ²³	2003	Argentinië	719	32	4,5	onbekend	onbekend
van der Meij e.a. ²⁴	2003	Nederland	173	3	1,7	2,7	0,64
Gandolfo e.a. ²⁵	2004	Italië	402	9	2,2	4,9	0,46
Rödström e.a. ²⁶	2004	Zweden	1028	5	0,5	6,8	0,07
van der Meij e.a. ²⁷	2005	Nederland	192	4	2,1	4,7	0,44

OLP = lichen planus van het mondslijmvlies
MTP = maligne transformatie-percentage

Tabel 2. Voorstel voor gereviseerde WHO-diagnostische criteria t.b.v. het diagnosticeren van lichen planus (OLP) en lichenöide afwijkingen (OLL) van het mondslijmvlies.³³

Klinische criteria voor orale lichen planus

- aanwezigheid van bilaterale, min of meer symmetrische afwijkingen
- aanwezigheid van een netwerk van licht verheven grijs-witte lijntjes (reticulair patroon)
- erosieve, atrofische, bulleuze en plaque-type laesies worden slechts geaccepteerd als een subtype bij de aanwezigheid van reticulaire laesies elders op het mondslijmvlies

Bij alle afwijkingen die lijken op OLP maar niet voldoen aan de hierboven genoemde criteria dient de term 'klinisch passend bij' te worden gehanteerd.

Histopathologische criteria voor orale lichen planus

- aanwezigheid van een duidelijk bandvormig subepitheliaal ontstekingsinfiltraat, voornamelijk bestaande uit lymfocyten
- tekenen van 'vervloeiingsdegeneratie' in de basale cellaag
- afwezigheid van epitheeldysplasie

Indien niet volledig wordt voldaan aan de histopathologische criteria, dient de term 'histopathologisch passend bij' te worden gehanteerd.

Definitieve diagnose OLP of OLL

Om tot een definitieve diagnose te komen, dienen zowel de klinische als de histopathologische criteria te worden gehanteerd.

OLP Er is zowel aan de klinische als de histopathologische criteria voor OLP voldaan.

- OLL** - Klinisch OLP, maar histopathologisch 'passend bij' OLP, of
- Histopathologisch OLP, maar klinisch 'passend bij' OLP, of
- Klinisch 'passend bij' OLP en histopathologisch 'passend bij' OLP.



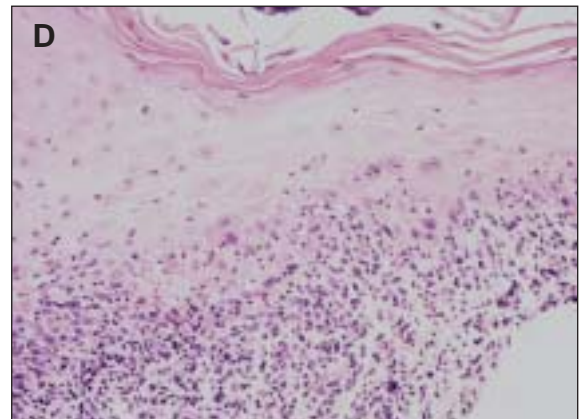
Figuur 1a-c. Deels erosieve, deels reticulair veranderingen van de tongranden (a+b), alsmede plaque-type veranderingen van de tongrug (c), 'klinisch passend bij' OLP.

Al in dat zelfde jaar zetten Krutchkoff e.a. vraagtekens bij het mogelijk premaligne karakter van OLP.³¹ Zij gaven een overzicht van de relevante klinisch-pathologische literatuur gepubliceerd tussen 1950 en 1976 en constateerden dat 208 van de 223 gerapporteerde OLP-patiënten die op de lange termijn een mondholtcarcinoom ontwikkelden, slecht gedocumenteerd waren. Het ging vooral om een onvolledige beschrijving van de oorspronkelijke klinische en histopathologische diagnostische gegevens van deze patiënten. De auteurs concludeerden, dat er op grond van deze literatuur niet gesteld kon worden dat lichen planus van het mondslijmvlies een premaligne aandoening is. In een in 1999 gepubliceerd literatuuroverzicht over de periode 1977-1999, waarbij dezelfde criteria werden toegepast als die van Krutchkoff e.a., werden 33 van de 98 (34%) beschreven gevallen geaccepteerd als voldoende bewijs voor maligne onttaarding van een patiënt met OLP.³² Hoewel dit percentage hoger bleek dan destijds beschreven door Krutchkoff et al., werd op grond van deze gegevens door de auteurs geconcludeerd dat er behoefte bestaat aan algemeen geaccepteerde en gevalideerde diagnostische criteria voor OLP.

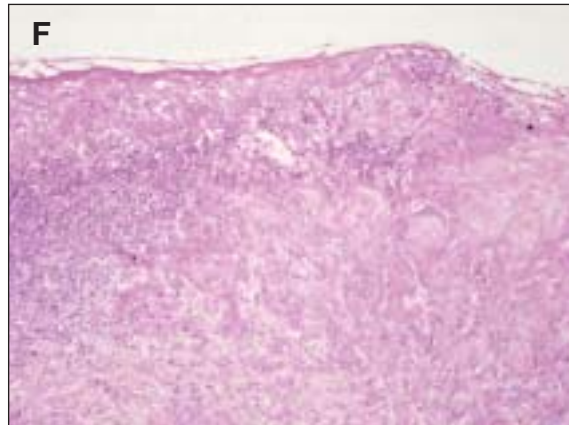
Een voorstel voor aangescherpte, gereviseerde diagnostische criteria, uitgaande van de huidige definitie van de WHO, werd daarom door ons geformuleerd (tabel 2).³³ Deze criteria omvatten zowel klinische als histopathologische aspecten. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen OLP en op OLP gelijkende afwijkingen, ook wel lichenoïde afwijkingen (OLL = orale lichenoïde

laesies) genoemd. De aanwezigheid van epitheeldysplasie wordt beschouwd als een exclusiecriteria voor zowel OLP als OLL.

Onlangs werd in een prospectieve studie, waarbij deze criteria werden toegepast, een cohort van 192 patiënten, bestaande uit 67 patiënten met OLP en 125 patiënten met OLL, gedurende een gemiddelde periode van 55,9 maanden gevolgd.²⁷ Vier patiënten (2,1%) ontwikkelden tijdens deze follow-up een plaveiselcelcarcinoom van het mondslijmvlies (figuur 1). Alle maligne transformaties manifesteerden zich in de groep van de OLL-patiënten. Uitgaande van een gemiddelde follow-up van 53,8 maanden voor de subgroep OLL werd een maligne transformatiepercentage van 0,71% op jaarbasis berekend. Deze gegevens werden vervolgens vergeleken met de verwachte kans op de ontwikkeling van een mondholtcarcinoom in een vergelijkbare, voor leeftijd en geslacht gecorrigeerde, groep. De kans op de ontwikkeling van een mondholtcarcinoom bleek bij OLP-patiënten niet verhoogd te zijn, terwijl deze kans bij OLL-patiënten 142 maal verhoogd bleek te zijn. Dit lijkt voldoende argument om OLL te beschouwen als een premaligne aandoening.



Figuur 1d. Bij biopsie van de linker tongrand werden veranderingen waargenomen 'histopathologisch passend bij' OLP (hematoxyline-eosine, 20x). Derhalve betrof het hier een lichenoïde afwijking (OLL).



Figuur 1e-f. Negentien maanden later werd bij klinisch onderzoek een geïndureerde afwijking op de linker tongrand geconstateerd (e). Histopathologisch onderzoek van deze afwijking toonde het beeld van een matig tot goed gedifferentieerd pleaveiselcelcarcinoom (hematoxyline-eosine, 5x) (f).

MOLECULAIR BIOLOGISCHE STUDIES

Ook met behulp van diverse molecuair biologische studies is in de afgelopen jaren getracht nader inzicht te verschaffen in het mogelijk premaligne karakter van OLP. Het gaat met name om studies waarbij onder andere *loss of heterozygosity (LOH)* is bestudeerd. LOH is een frequent voorkomend verschijnsel bij epitheeldysplasie van het mondslijmvlies en wordt geassocieerd met een verhoogde kans op maligne ontanding. Zhang et al. onderzochten de aan- of afwezigheid van LOH bij leukoplakie en bij OLP, waarbij een aantal loci (3p, 9p en 17p) op een drietal verschillende chromosomale armen werd bestudeerd.^{34,35} Slijmvliesafwijkingen zonder epitheeldysplasie toonden geen LOH.

CONTROLEBELEID

Ondanks de afwezigheid van harde wetenschappelijke gegevens adviseren wij patiënten met OLL zekerheids-

halve tweemaal per jaar te controleren. Controle hoeft niet noodzakelijkerwijs in de tweede lijn plaats te vinden; de tandarts zou in dit verband een belangrijke functie kunnen vervullen. Controle van patiënten met OLP lijkt niet noodzakelijk.

CONCLUSIE

‘Klassieke’ OLP, waarbij zowel klinisch als histopathologisch wordt voldaan aan de in tabel 2 genoemde gereviseerde criteria voor OLP, lijkt een onschuldige aandoening. Op OLP gelijkende slijmvliesafwijkingen, OLL, hebben daarentegen een verhoogde kans op maligne ontanding en dienen te worden beschouwd als premaligne. Het éénmalig verrichten van een proefexcisie lijkt aan te bevelen ter: 1) differentiatie tussen OLP en OLL; en 2) uitsluiting van epitheeldysplasie. Alhoewel wetenschappelijk harde gegevens ontbreken wordt voorlopig geadviseerd patiënten met OLL zekerheidshalve tweemaal per jaar te controleren. Patiënten met klinisch en histopathologisch ‘klassieke’ OLP behoeven geen verdere controles.

LITERATUUR

- Hallopeau H. Sur un cas de lichen de Wilson gingival avec néoplasie voisine dans la region maxillaire. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1910;17:32.
- Shklar G. Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;33:376-388.
- Fulling H-J. Cancer development in oral lichen planus. A follow-up of 327 patients. *Arch Dermatol* 1973;108:667-669.
- Kövesi G, Bánóczy J. Follow-up studies in oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1973;2:13-19.
- Silverman Jr. S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:30-34.
- Murti PR, Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. *J Oral Pathol* 1986;15:71-77.
- Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of oral lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988;17:219-225.
- Salem G. Oral lichen planus among 4,277 patients from Gizan, Saudi Arabia. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1989;17:322-324.
- Silverman Jr. S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:665-670.
- Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1991;127:1684-1688.
- Voûte ABE, Jong de WFB, Schulten EAJM, Snow GB, Waal van der I. The possible premalignant character of oral lichen planus; The Amsterdam experience. *J Oral Pathol Med* 1992;21:326-329.

12. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SA. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:421-424.
13. Moncarz V, Ulmansky M, Lustmann J. Lichen planus: exploring its malignant potential. *J Am Dent Assoc* 1993;124:102-107.
14. Gorsky M, Raviv M, Moskona D, Laufer M, Bodner L. Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:644-649.
15. Markopoulos AK, Antoniadis D, Papanayotou P, Trigonidis G. Malignant potential of oral lichen planus: a follow-up study of 326 patients. *Oral Oncology* 1997;33:263-269.
16. Silverman S Jr, Bahl S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *Am J Dent* 1997;10:259-263.
17. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncology* 1998;34:239-246.
18. Rajenthiran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:520-523.
19. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001;37:262-267.
20. Chainani-Wu N, Silverman Jr S, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001;132:901-909.
21. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:207-214.
22. Yaacob HB, Tan PL, Ngeow WC. Malignancy in oral lichen planus: a review of a group from the Malaysian population. *J Oral Sci* 2002;44:65-71.
23. Lanfranchi HE, Aguas SC, Sano SM. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. *Med Oral* 2003;8:2-9.
24. Meij van der EH, Schepman KP, Waal van der I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:164-171.
25. Gandolfo S, Richiardi L, Carozzo M, et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol* 2004;40:77-83.
26. Rödström P-O, Jontell M, Mattsson U, Holmberg E. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol* 2004;40:131-138.
27. Meij van der EH, Mast H, Waal van der I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 (submitted).
28. WHO collaborating centre for oral precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-539.
29. Meij van der EH, Schepman KP, Plonait DR, Axéll T, Waal van der I. Interobserver and intraobserver variability in the clinical assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002;31:95-98.
30. Meij van der EH, Reibel J, Slootweg PJ, Wal van der JE, Jong de WFB, Waal van der I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1999;28:274-277.
31. Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S. Oral lichen planus: The evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978;7:1-7.
32. Meij van der EH, Schepman KP, Smeele LE, Wal van der JE, Bezemer PD, Waal van der I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:307-310.
33. Meij van der EH, Waal van der I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003;32:507-512.
34. Zhang L, Michelsen C, Cheng X, Zeng T, Priddy R, Rosin MP. Molecular analysis of oral lichen planus. A premalignant lesion? *Am J Pathol* 1997;151:323-327.
35. Zhang L, Cheng X, Li Y, et al. High frequency of allelic loss in dysplastic lichenoid lesions. *Lab Invest* 2000; 80:233-237.

pag 339

adv Wyeth Enbrel fc

Heeft de toevoeging van 0,5% chloorhexidine aan lokale corticosteroiden een meerwaarde bij de behandeling van constitutioneel eczeem of psoriasis inversa?

Resultaten van een dubbelblind onderzoek

W. Peter Arnold, Y. Gert van der Meer

INLEIDING

Veel dermatologen hebben tijdens hun opleiding geleerd om chloorhexidine toe te voegen aan lokale corticosteroiden voor de behandeling van - al dan niet geïmpetiginiseerd - constitutioneel eczeem of psoriasis inversa. Als reden hiervoor werd gegeven dat deze dermatosen vaak gekoloniseerd zijn met pathogenen en dat de toepassing van (immunosuppressieve) lokale corticosteroiden dan theoretisch gevaarlijk zou kunnen zijn. Inderdaad is tot 94% van de (volwassen) patiënten met constitutioneel eczeem drager van *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)¹ en intertrigineuze psoriasis bevat volgens een Zweedse studie bij 38% van de patiënten stafylokokken en bij 32% hemolytische streptokokken.²

Apothekers zijn veelal terughoudend met dermatologische mengrecepten, omdat er vaak geen gegevens bestaan over de mengbaarheid, de werking en de houdbaarheid van de verschillende ingrediënten in het smeersel. Toen er tijdens een regionaal formulariumoverleg discussie ontstond over het nut van chloorhexidinetoevoegingen, besloten wij om een literatuurstudie naar dit onderwerp te verrichten. PubMed leverde bij de combinatie 'chlorhexidine and atopic dermatitis and staphylococcus' vijf artikelen op. Deze artikelen konden echter geen antwoord geven op de vraagstelling: Is het zinvol om chloorhexidine toe te voegen aan lokale corticosteroiden bij de behandeling van constitutioneel eczeem of psoriasis inversa? De combinatie 'chlorhexidine and psoriasis and streptococcus' leverde zelfs geen enkel artikel op. Daarom besloten wij een onderzoek op te zetten met als doel deze vraag te kunnen beantwoorden.

MATERIAAL EN METHODEN

Constitutioneel eczeem

Bij twintig patiënten die de polikliniek Dermatologie van Ziekenhuis Gelderse Vallei bezochten wegens een

exacerbatie van constitutioneel eczeem, werd een huidkweek afgenomen van een actieve, nattende eczeemplek. Tien patiënten kregen voor de behandeling van deze plek een tube met Cutivate® (0,05% fluticason)-crème/zalf 2:1 mee; de andere tien kregen een tube waaraan 0,5% chloorhexidine was toegevoegd. De patiënten noch de onderzoekers waren op de hoogte van de aard van de behandeling. De combinatie van crème en zalf werd gebruikt omdat crème te indrogend is en zalf zich met name in de acute fase slecht hecht en vaak door de patiënt als te vet wordt ervaren. De laesies werden tweemaal per dag behandeld en een controleafspraak werd gemaakt voor twee weken later. Na 2 weken werd van de behandelde plek weer een kweek afgenomen. Het behaalde klinische resultaat werd als volgt gescoord: + volledig genezen; +/- verbeterd; 0 gelijk gebleven; of - verslechterd. Exclusiecriteria waren tachyfylixie door te langdurig en niet-intermitterend gebruik van corticosteroiden van klasse III of IV, sterke impetiginisatie met algehele ziekteverschijnselen, eczema herpeticum en toepassing van UV-therapie.

Psoriasis inversa

Bij twintig patiënten die de Polikliniek Dermatologie van Ziekenhuis Gelderse Vallei bezochten wegens psoriasis inversa, werd een huidkweek van een van de laesies afgenomen. Tien patiënten kregen voor de behandeling van deze plek een tube met Emovate® (0,05% clobetason)-crème mee; de andere 10 kregen een tube Emovate®-crème waaraan 0,5% chloorhexidine was toegevoegd. De patiënten noch de onderzoekers waren op de hoogte van de aard van de behandeling. De laesies werden tweemaal per dag behandeld en een controle afspraak werd gemaakt voor twee weken later. Na 2 weken werd van dezelfde plek weer een kweek afgenomen. Het behaalde klinische resultaat werd als volgt gescoord: + volledig genezen; +/- verbeterd; 0 gelijk gebleven; of - verslechterd. Exclusiecriteria waren gebruik van lokale antipsoriatica in de afgelopen 2 weken, gelijktijdig gebruik van orale antipsoriatica of UV-therapie.³

In beide patiëntengroepen werd de code van de tubes pas na afsluiten van de behandeling van alle patiënten verbroken. Statistische analyse vond plaats middels de Chi-kwadraat-toets.

RESULTATEN

Sommige patiënten kwamen niet meer terug, in een enkel geval werd de tweede kweek vergeten en soms werd de meegegeven crème onjuist gebruikt. Daardoor konden uiteindelijk 18 patiënten in de eczeemgroep en 17 patiënten in de psoriasisgroep geëvalueerd worden. De gemiddelde leeftijd in de eczeemgroep was 19,7 jaar en in de psoriasisgroep 52,5 jaar. De subgroepen met CE waren onderling vergelijkbaar qua leeftijd en man/vrouw-verhouding en dat gold ook voor de subgroepen van patiënten met psoriasis inversa. De resultaten zijn schematisch samengevat in tabel 1 (eczeemgroep) en tabel 2 (psoriasisgroep).

Eczeemgroep

Cutivate[®]-crème/zalf 2:1 MET 0,5% chloorhexidine (*n* = 9)
Van deze groep bleek 56% positieve kweken voor *S. aureus* te hebben en na afloop van de behandeling bedroeg dit percentage 0. Zeven van de negen (78%) waren volledig genezen, bij 1 patiënt was het eczeem verbeterd en bij 1 patiënt verslechterd.

Cutivate[®]-crème/zalf 2:1 ZONDER 0,5% chloorhexidine (*n* = 9)

Bij deze groep was 78% vóór aanvang van de studie besmet met *S. aureus*, na behandeling was het percentage 33. Ook in deze groep bleek 78% door de therapie volledig genezen en was 22% verbeterd.

Psoriasisgroep

Emovate[®]-crème MET 0,5% chloorhexidine (*n* = 7)
In deze groep was in het begin geen enkele laesie gekoloniseerd door *S. aureus*, doch bevatte 71% haemolytische streptokokken. Na afloop was dit gedaald naar 14%; 71% had geen zichtbare afwijkingen meer en 29% was duidelijk verbeterd.

Emovate[®]-crème ZONDER 0,5% chloorhexidine (*n* = 10)

Van deze groep bleek 10% positieve kweken voor *S. aureus* en 20% voor haemolytische streptokokken te hebben en na beëindiging van de studie was dit voor beide 0%. Zeven van de 10 bleken na behandeling volledig genezen, 20% was verbeterd en 10% was verslechterd.

DISCUSSIE

Het toevoegen van een antibacterieel middel aan een corticosteroid lijkt op het eerste gezicht een rationele benadering. Het zou de kans op impetiginisatie bij de behandeling van aandoeningen waarbij de huid vaak is gecontamineerd met stafylokokken of streptokokken - zoals constitutioneel eczeem en psoriasis inversa - kunnen verkleinen. Bij constitutioneel eczeem spelen bovendien superantigenen geproduceerd door *Staphylococcus aureus* een rol en door deze bacteriën te onderdrukken zou de effectiviteit van de therapie verhoogd kunnen worden. Onomstreden is dat bij aanwijzingen voor

Samenvatting

Tijdens een regionaal formulariumoverleg rees de vraag of het zinvol is om chloorhexidine toe te voegen aan locale corticosteroiden voor de behandeling van constitutioneel eczeem (CE) en psoriasis inversa (PI). Om dit te onderzoeken werden twintig patiënten met CE in een dubbelblind onderzoek gedurende 2 weken behandeld met 0,05% fluticason (*Cutivate*[®])-crème/zalf 2:1. Bij 10 van hen was aan dit therapeutisch 0,5% chloorhexidine toegevoegd. In eenzelfde opzet werden 20 patiënten met psoriasis inversa behandeld met 0,05% clobetason (*Emovate*[®])-crème, 10 met en 10 zonder 0,5% chloorhexidine. Vóór en na de behandeling werden de laesies gekweekt op bacteriën. Na de behandeling werd de verbetering van de behandelde plekken gescoord. Na 2 weken waren de behandelde plekken bij 78% van de evalueerbare patiënten met constitutioneel eczeem genezen, zowel in de chloorhexidine- als in de niet-chloorhexidine-groep. Bij de psoriasispatiënten waren deze percentages respectievelijk 71 (met chloorhexidine) en 70 (zonder chloorhexidine). Ook wat betreft vermindering van het percentage patiënten geïnfecteerd met stafylokokken (constitutioneel eczeem) en streptokokken (psoriasis inversa) scoorde het therapeutisch met chloorhexidine niet statistisch significant beter. Toevoegen van chloorhexidine aan locale corticosteroiden lijkt derhalve geen meerwaarde te hebben in de behandeling van CE of PI.

Summary

Does adding chlorhexidine to topical corticosteroids add to their efficacy in the treatment of atopic dermatitis (AD) and inverse psoriasis (IP)? Twenty patients with AD were treated in a double blind study with 0,05% fluticason cream/ointment 2:1; in ten of these, the medicament contained 0.5% chlorhexidine. In a similar study with patients suffering from inverse psoriasis treatment was instituted with 0.05% clobetason cream, with or without 0.5% chlorhexidine. Before and after treatment swabs were taken for bacterial cultures. After 2 weeks, in 78% of the patients with AD who could be evaluated the lesions were cured, both in the group with and without chlorhexidine. In psoriasis patients the percentages being cured were 71 (with chlorhexidine) and 70 (without chlorhexidine). Also, the combination with chlorhexidine did not decrease contamination significantly better than the corticosteroid alone. We conclude that adding chlorhexidine to topical corticosteroids does not enhance their efficacy in the treatment of AD or IP.

**constitutioneel eczeem - psoriasis inversa -
behandeling - chloorhexidine**

**atopic dermatitis - inverse psoriasis -
treatment - chlorhexidine**

Tabel 1. Resultaten bij 18 patiënten met constitutioneel eczeem.

Therapie	Aantal patiënten	% <i>S. aureus</i> vóór therapie	% <i>S. aureus</i> na therapie	Klinische respons
MET chloorhexidine	9	56	0	78% + 11% +/- 11% -
ZONDER chloorhexidine	9	78	33	78% + 22% +/-

Tabel 2. Resultaten bij 17 patiënten met psoriasis inversa.

Therapie	Aantal patiënten	% streptokokken vóór therapie	% streptokokken na therapie	Klinische respons
MET chloorhexidine	7	71	14	71% + 29% +/-
ZONDER chloorhexidine	10	20	0	70% + 20% +/- 10% -

secundaire impetiginisatie antibacteriële therapie, hetzij lokaal, hetzij systemisch, geïndiceerd en effectief is. Voor klinisch niet-geïnfecteerd eczeem ontbreekt tot op heden echter het bewijs dat de combinatie van een corticosteroid met een antibacterieel middel effectiever is dan lokale corticosteroidtherapie alleen.^{4,5} Ook in onze studie hebben wij geen meerwaarde van het toevoegen van 0,5% chloorhexidine aan een corticosteroid bij de behandeling van atopisch eczeem en psoriasis inversa kunnen aantonen. In de eczeemgroep was 78% van de patiënten na 14 dagen genezen, zowel in de groep behandeld met als in de groep behandeld zonder chloorhexidine. Ook in de psoriasisgroep waren de percentages genezing in beide subgroepen (met of zonder chloorhexidine) nagenoeg identiek. Ook had de toevoeging van chloorhexidine geen statistisch significant beter effect op de contaminatie met bacteriën. De lokale steroidtherapie verminderde het percentage patiënten bij wie na de behandeling nog bacteriën konden worden gekweekt zeer aanzienlijk. Dit fenomeen is eerder in de literatuur gemeld.⁶ Waarschijnlijk speelt de normalisering van de huid door de behandeling een rol: op een intacte huid kunnen de bacteriën zich moeilijker handhaven.

Ofschoon in dit onderzoek geen meerwaarde van toevoeging van chloorhexidine is aangetoond, realiseren wij ons dat het onderzoek de vraagstelling niet met zekerheid heeft kunnen beantwoorden. De groep is daarvoor te klein en de uitgangspunten van de subgroepen m.b.t. het percentage gecontamineerde laesies waren te verschillend. Ook is het effect van behandeling van uitgebreidere laesies en van de toepassing van een hogere concentratie chloorhexidine (bijvoorbeeld 1%) niet onderzocht. Daarnaast is het niet uit te sluiten dat de combinatie met

een zwakker corticosteroid, zoals hydrocortisonacetaat, wel effectiever is dan hydrocortisonacetaat alleen.

Niettemin kunnen wij op dit moment de combinatie corticosteroid met 0,5% chloorhexidine voor de behandeling van niet-geïnfecteerd constitutioneel eczeem en psoriasis inversa niet aanbevelen.

Er zijn meer toevoegingen, zoals clioquinol of zwavel, waarvan de eventuele meerwaarde een wetenschappelijke onderbouwing mist. Nader onderzoek is wenselijk.

Dankwoord

De auteurs danken dr. D. de Hoop, M. Visser-van Andel, dr. S. Pfeifer en A. Rönnaau, allen dermatoloog in Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede, voor hun medewerking aan dit onderzoek.

LITERATUUR

- Breuer K, Haussler S, Kapp A, Werfel T. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 55-61.
- Flytström I, Bergbrant IM, Bråred J, Brandberg LL. Microorganisms in intertriginous psoriasis: no evidence of *Candida*. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 121-3.
- Meola T, Soter NA, Lim HW. Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? *Arch Dermatol* 1991; 127: 1708-13.
- Williams RE. The antibacterial-corticosteroid combination. What is its role in atopic dermatitis? *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 211-215
- Lubbe J. Secundary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 641-654
- Faergemann J, Christensen O, Sjøvall P, et al. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 393-6.

Dermatologische aspecten van Lyme-borreliose*

D.J. Tazelaar, A.C. de Groot

Het vroegtijdig herkennen en behandelen van huidverschijnselen door Lyme-borreliose (Lb) kan veel narigheid voorkomen. Huidafwijkingen zijn de meest voorkomende manifestaties van Lb. Bij epidemiologisch onderzoek in Zweden en Duitsland waren huidafwijkingen bij respectievelijk 83% en 95% van de patiënten met Lb aanwezig; bij respectievelijk 79% en 92% waren de huidafwijkingen de enige verschijnselen.^{1,2} Bij 10-15% van de Europese patiënten met vroege Lb (erythema migrans (EM) en *Borrelia*-lymfocytoom), die niet of onvoldoende behandeld zijn, zullen waarschijnlijk late complicaties ontstaan.³ Wanneer het infiltratieve, reversibele beginstadium van acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) niet of onvoldoende wordt behandeld, kan dit overgaan in de irreversibele, atrofische fase met chronische gewrichtsafwijkingen en neuropathie.

Het verschijnen van de CBO-richtlijn Lyme-borreliose^{4,5} vormt de aanleiding de dermatologische aspecten van Lb en de aanbevelingen uit de Richtlijn met betrekking tot diagnostiek en therapie daarvan in dit tijdschrift onder de aandacht te brengen.

VERSCHILLENDE BORRELIA-SPECIES

Er zijn verschillende soorten *Borrelia*-spirochetten. In Europa zijn *B. afzelii* (die voornamelijk huidafwijkingen veroorzaakt), *B. garinii* (die vaak bij neurologische afwijkingen wordt gevonden) en *B. burgdorferi sensu stricto* (die met gewrichtsafwijkingen wordt geassocieerd), het meest frequent. In de V.S. komt alleen de laatste sub-species voor.

CLASSIFICATIE EN KLINISCHE BEELDEN⁴

De classificatie die in de Richtlijn wordt gehanteerd is samengevat in tabel 1. Er wordt onderscheid gemaakt tussen vroege en late Lyme-borreliose. In de vroege fase kan de dermatoloog te maken krijgen met erythema

Samenvatting

Huidafwijkingen zijn de meest voorkomende en vaak ook de enige verschijnselen van Lyme-borreliose (Lb) bij eerste presentatie. Bij niet-adequate behandeling kunnen ernstige late verschijnselen van Lb optreden. In dit artikel worden de klinische beelden van erythema migrans, *Borrelia*-lymfocytoom en acrodermatitis chronica atrophicans gepresenteerd. Adviezen voor aanvullende diagnostiek en behandeling worden gegeven. Ook wordt het mogelijke verband tussen *Borrelia burgdorferi*, cutaan B-cel-lymfoom en morphea kort besproken.

Summary

The frequency of skin manifestations in early Lyme borreliosis (Lb) is high. Often, they are the only signs. Serious late complications of Lb may occur when these skin manifestations are treated insufficiently. In accordance with the recently published "Guidelines Lyme borreliosis", the clinical signs of erythema migrans, *Borrelia* lymphocytoma and acrodermatitis chronica atrophicans are discussed. Recommendations about supplementary diagnostic procedures and about therapy are provided. The possible connection between *Borrelia burgdorferi*, cutaneous B cell lymphoma and morphea is briefly discussed.

Lyme-borreliose, ziekte van Lyme, erythema migrans, *Borrelia*-lymfocytoom, acrodermatitis chronica atrophicans, B-cel lymfoom, morphea

Lyme borreliosis, Lyme disease, erythema migrans, *Borrelia* lymphocytoma, acrodermatitis chronica atrophicans, B cell lymphoma, morphea

migrans en *Borrelia*-lymfocytoom, in de late fase kan het beeld van acrodermatitis chronica atrophicans gezien worden.

LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

In 2001 is de laboratoriumdiagnostiek bij Lb in dit tijdschrift besproken door van Dam.⁶ We volstaan daarom nu met een korte samenvatting en enkele nieuwe ontwikkelingen.

Kweek

Hoewel het kweken van *Borrelia*-spirochetten de 'gouden standaard' is en de sensitiviteit bij huidbiopten van EM en ACA 60-80% bedraagt, wordt deze techniek weinig

D.J. Tazelaar, Nieuwehorne, Dr A.C. de Groot, Wapserveen
Correspondentie-adres:

D.J. Tazelaar, Schoterlandseweg 18, 8414 LW Nieuwehorne
Tel.: 0513-541442, Fax: 0513-542727, E-mail: d.tazelaar@tiscali.nl

* Bij het schrijven van dit artikel is veelvuldig de Richtlijn Lyme-borreliose van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO geraadpleegd en geciteerd.

Tabel 1. Classificatie van Lyme-borreliose.⁴**Vroege Lyme-borreliose**

- erythema migrans
- *Borrelia*-lymfocytoom

Vroege gedissemineerde Lyme-borreliose

- multipele erythema migrans
- vroege neuroborreliose: (meningo)radiculitis, meningitis (vooral bij kinderen), perifere facialisparesis of uitval van andere hersenzenuwen
- Lyme-carditis (atrioventriculaire geleidingsstoornis)
- Lyme-artritis (recidiverende) kortdurende aanvallen met zwelling van één of enkele grote gewrichten).
- andere (zeldzame) uitingen: uveïtis, hepatitis, myositis en orchitis.

Late Lyme-borreliose

- acrodermatitis chronica atrophicans
- chronische neuroborreliose
- chronische artritis
- andere huidafwijkingen als B-cellymfoom, morphea en lichen sclerosus et atrophicus, die slechts zelden het gevolg van een *Borrelia*-infectie zijn.
- postinfectieuze klachten en symptomen die blijven bestaan na adequate eradicaie van een aangetoonde Lyme-borreliose.

toegepast. De lange periode voordat de uitslag bekend is (2-6 weken), de zeer beperkte beschikbaarheid van de test en het verlies aan sensitiviteit tijdens transport zijn hier debet aan. Een kweek wordt alleen aanbevolen bij moeilijk te duiden huidafwijkingen die kunnen passen bij Lb en wanneer de mogelijkheid voor een kweek direct bij de hand is.



Figuur 1. Erythema migrans op de rechter mamma. Centraal is een crusta te zien als gevolg van het verwijderen van de teek.

Polymerase chain reaction (PCR)

Afhankelijk van de gebruikte techniek varieert de sensitiviteit van de PCR op huidbiopten van EM tussen de 25 en 90%. Bij ACA werd een sensitiviteit van 63% gevonden. Hoewel de specificiteit van de PCR theoretisch 100% is, moet in de praktijk rekening worden gehouden met foutpositieve reacties door contaminatie met *Borrelia*-DNA of ten gevolge van aspecifieke amplificatie van DNA. De aanbevelingen voor het gebruik van de PCR bij huidafwijkingen die kunnen passen bij Lb zijn dezelfde als die voor de kweek.

Serologie

Borrelia-serologie is de laboratoriumdiagnostische methode van eerste keus. IgM- en IgG-antistoffen ontstaan gemiddeld drie respectievelijk zes weken na infectie, maar de interindividuele verschillen zijn groot. Bij eerste presentatie van EM zijn bij circa 50% van de patiënten antistoffen aanwezig, bij vervolgserologie stijgt dit percentage tot 70. Bij ACA zijn praktisch altijd antistoffen aantoonbaar. De aanwezigheid van antistoffen kan ook het gevolg zijn van een vroeger doorgemaakte infectie. Deze is meestal niet opgemerkt, omdat infectie met *B. burgdorferi* slechts in een minderheid van de gevallen tot ziekte leidt. Vier tot 8 % van de Nederlandse bevolking heeft IgG-antistoffen tegen *Borrelia*, zodat het testen bij een geringe verdenking op Lb niet zinvol is. Ook fout-positieve reacties komen voor. Het betreft vooral de IgM-component door reumafactoren, kruisreacties met antistoffen door lues, acute Epstein-Barr- of cytomegalovirusinfecties en uit sera van patiënten met multiple sclerose of andere autoimmuunziekten.



Figuur 2. Erythema migrans dat het gehele been omvat: de rand is meer erythemateus.

De specificiteit van de western blot is hoger dan die van de routinematig uitgevoerde ELISA's en IFA's, zodat de western blot als confirmatietest wordt gebruikt indien twijfel bestaat of aangetoonde antistoffen werkelijk het gevolg zijn van een (al dan niet relevante) *Borrelia*-infectie.

Histologisch en immunohistochemisch onderzoek

De histopathologische beelden van biopten van EM en ACA zijn niet pathognomonisch, maar geven wel ondersteuning aan de klinische diagnose. Met antistoffen gericht tegen *Borrelia* of spirocheten en met specifieke zilverkleuringen kunnen *Borrelia*-spirocheten worden aangetoond.

DERMATOLOGISCHE BEELDEN BIJ LYME-BORRELIOSE

Erythema migrans

Erythema migrans (EM) is de meest voorkomende uiting van Lb. Het is aanwezig bij 77-92% van de geïnfecteerde patiënten en is in 73-89% het enige verschijnsel.^{1,2} In enkele procenten komen tegelijk met het EM andere verschijnselen van Lb voor, zoals neuroborreliose, artritis, andere huidafwijkingen (lymfocytoom en zeer zelden ACA) of carditis. Bij onbehandelde patiënten verdwijnt het EM binnen gemiddeld vier weken (in de VS⁷) tot vier maanden (in Europa⁸). Uit in 1994 en 2001 gehouden inventarisaties onder Nederlandse huisartsen is gebleken dat het aantal tekenbeten en gevallen van EM in deze tussenliggende periode is verdubbeld.⁹



Figuur 4. Driehoekig erythema migrans in het gezicht.



Figuur 3. Ovaal erythema migrans in de oksel.

De incidentie van EM is nu ongeveer 80 per 100.000 inwoners. Bij 94% van de patiënten ontstaat het EM in de periode juni t/m december.

Klinisch beeld

Een voorafgaande tekenbeet op de plaats van de huidafwijking is een sterke aanwijzing voor het bestaan van EM. Ongeveer de helft van de patiënten kan zich een tekenbeet herinneren. Na enkele dagen tot soms enkele maanden (gemiddeld 17 dagen) ontstaat (wegdrukbaar) erytheem dat zich centrifugaal uitbreidt. De grootte van het erytheem op het moment van presentatie wisselt van enkele tot vele tientallen centimeters (mediaan 12-20 cm) (figuren 1 en 2). In ongeveer 75% bleekt het centrum op, zodat een ringvormig erytheem ontstaat. In de lies is vaak een ovale vorm aanwezig en in het gezicht - vooral bij kinderen voorkomend - kan het erytheem lineair zijn (figuren 3 en 4). Bij ongeveer een kwart blijft het erytheem egaal rood met een grillige begrenzing, die een enkele keer wat



Figuur 5. Erythema migrans met wisselende graad van erytheem, infiltratie en grillige begrenzing.



Figuur 6. *Borrelia*-lymfocytom op de rechter oorlel.

geïnfiltreerd aanvoelt (figuur 5). Ongeveer tweederde van alle EM is aan de benen en/of in de liezen gelokaliseerd. Minder vaak komt EM voor op de romp, de armen, de buik of het gelaat. Multipole erythemen worden bij 2-9% van de Europese patiënten gezien.^{6,10}

Algemene klachten als moeheid, hoofdpijn, myalgie en koorts komen bij een kwart van de patiënten voor. Deze klachten zijn in het algemeen mild en worden meestal alleen bij specifiek navragen geuit.

Diagnostiek

Kenmerkend voor het in Europa opgelopen EM is dat de roodheid het enige verschijnsel is; andere efflorescenties zoals papulae, vesiculae, purpura, schilfering en oedeem zijn slechts zelden aanwezig. Hiermee onderscheidt EM zich van huidafwijkingen als oppervlakkige mycosen, insectenbeten, 'fixed drug eruption', cellulitis, nummulaire eczeem en discoïde lupus erythematodes.

De diagnose EM is op klinische gronden te stellen:

- als er een centrifugaal zich uitbreidende rode macula of ring >5 cm ontstaat *zonder* andere efflorescenties en ongeacht of een tekenbeet is opgemerkt.
- als er een centrifugaal zich uitbreidende rode macula of ring >5 cm ontstaat *met* vesiculae, papulae, schilfering of infiltratie *na* een tekenbeet.

Als een erytheem <5 cm groot is, verdient het aanbeveling om na een week te controleren of uitbreiding heeft plaatsgevonden.



Figuur 7. Acrodermatitis chronica atrophicans, infiltratief stadium: beperkte afwijking met erytheem en gering oedeem. Geen corona phlebectatica paraplantaris, zoals bij chronische veneuze insufficiëntie.



Figuur 8. Acrodermatitis chronica atrophicans, infiltratief stadium: oedeem met verstreken enkelcoulissen. Differentiële diagnose: chronische veneuze insufficiëntie.

Laboratoriumdiagnostiek van EM

De frequentie van aanwezigheid van *Borrelia*-IgM en/of -IgG-antistoffen is afhankelijk van de ziekteduur en is gemiddeld slechts 50%. Bij een ziekteduur van minder dan twee weken ligt dit percentage nog lager. Ook bij lang bestaand EM zijn antistoffen nooit in 100% van de gevallen aanwezig.^{11,12} Bij een *typisch* EM is het bepalen van *Borrelia*-antistoffen in het bloed dan ook *niet* geïndiceerd. In het kleine aantal gevallen waarin de diagnose EM niet klinisch kan worden gesteld is verder onderzoek aangewezen. Histopathologie met eventueel spirochetenkleuring, kweek of PCR en (vervolg)serologie komen dan in aanmerking.

Het histopathologisch beeld is niet kenmerkend. Er bestaat een gering subpapillair oedeem. Het meest opvallend is een diffuus en perivascuair infiltraat bestaande uit lymfocyten, histiocyten en verspreide plasmacellen.¹³

Behandeling

Voor de behandeling van erythema migrans wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: doxycycline 2 d.d. 100 mg gedurende 10 dagen.
- Tweede keuze: amoxicilline 3 d.d. 500 mg gedurende 14 dagen (bijvoorbeeld bij contra-indicaties voor doxycycline: allergie, leeftijd <9 jaar, fotosensibiliteit, zwangerschap)

- Derde keuze: azitromycine 1 d.d. 500 mg gedurende 5 dagen.

Voor kinderen <9 jaar wordt aanbevolen:

- Eerste keuze: amoxicilline 50 mg/kg/dag in 3 doses (maximaal 3 d.d. 500 mg) gedurende 14 dagen
- Tweede keuze: azitromycine 10 mg/kg/dag in 1 dosis (maximaal 1 d.d. 500 mg) gedurende 5 dagen.

BORRELIA-LYMFOCYTOOM

Lyme-borreliose in Europa uit zich in 2-3% van de gevallen als een lymfocytroom.^{1,2} In Amerika komt deze manifestatie niet voor. Indien onbehandeld kan de aandoening enkele maanden persisteren, maar uiteindelijk is er spontane regressie.

Klinisch beeld

Borrelia-lymfocytroom doet zich voor als een gladde, blauwrode, pijnloze nodulus of plaque van één tot enkele centimeters. Er zijn twee duidelijke voorkeurslokalisaties: de oorlel en helix bij kinderen en de tepelhof bij volwassenen (figuur 6). Andere locaties zijn de neus, het scrotum, de schouder en de bovenarm. Op de tepel kan de blauwrode kleur ontbreken, zodat de tepel alleen verdikt en drukpijnlijk is en 'vast' aanvoelt.

Diagnostiek

Differentieeldiagnostisch komen in aanmerking: sarcoidosis, ontstoken epidermale cystes, lupus erythematoses, insectenbeten, cutane metastasen, maligne B-cel-lymfocytroom en mammacarcinoom. Tachtig procent van de patiënten weet zich een tekenbeet te herinneren op de plaats van of op enige afstand van het lymfocytroom. Dat kan al maanden geleden zijn. In een kwart tot de helft van de gevallen is een EM voorafgegaan of nog aanwezig op het moment van onderzoek. Neuroborreliose en artritis zijn gelijktijdig aanwezig in 10% respectievelijk 3% van de gevallen.^{1,14}

De diagnose *Borrelia*-lymfocytroom is op klinische gronden te stellen:



Figuur 9. Acrodermatitis chronica atrophicans, infiltratief stadium: verbrede voet, waardoor de schoen niet meer past.

- als de afwijking is gelokaliseerd op het oor en een tekenbeet bekend is (vooral bij kinderen zich uitend als een blauwrode zwelling);
- als tevens EM aanwezig is (geweest) of andere manifestaties van Lyme-borreliose aanwezig zijn.

Laboratoriumonderzoek

Op het moment van presentatie zijn in 70% van de gevallen tegen *B. burgdorferi* gerichte antistoffen in het bloed aanwezig. Enkele maanden later is het percentage gestegen tot circa 80%. Als de diagnose klinisch en serologisch niet met zekerheid kan worden gesteld, wordt een biopt genomen om de afwijking te onderscheiden van andere cutane infiltraties. Het histopathologisch beeld is dat van een pseudo-B-cel-lymfocytroom en wordt gekenmerkt door dichte infiltraten van overwegend B-lymfocyten met een variabele bijmenging van T-lymfocyten, plasmacellen, histiocyten en eosinofiele granulocyten. Soms zijn lymfocel-lymfocel met kiemcentravorming aanwezig.¹³

Behandeling

Voor de behandeling van het *Borrelia*-lymfocytroom gelden dezelfde adviezen als voor het EM.

ACRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) is een uiting van late Lyme-borreliose en ontstaat vele maanden tot zelfs vele jaren na een infecterende tekenbeet. Bij 1-3%



Figuur 10. Acrodermatitis chronica atrophicans, infiltratief stadium: oedeem van gehele rechterbeen maar weinig erytheem. Differentiële diagnose: lymfoedeem, chronische veneuze insufficiëntie, diep-veneuze trombose.

van de patiënten zal de Lyme-borreliose zich als ACA manifesteren, vooral bij vrouwen op middelbare leeftijd. ACA komt in de VS slechts zeer zelden voor.

Klinisch beeld

Hoewel ACA een uiting is van late Lyme-borreliose is het vaak het eerste verschijnsel.¹⁵ Dertig procent van de patiënten weet zich een tekenbeet of onbehandeld EM te herinneren. Na een halfjaar tot meer dan tien jaar ontstaan geleidelijk huidafwijkingen aan een been of een arm. Het eerste symptoom is vaak een roodblauwe verkleuring met geringe zwelling van beperkte omvang (figuur 7). In 70% van de gevallen zijn deze gelokaliseerd aan de benen, vooral aan de strekzijde aan de onderbenen en om de enkels. Geleidelijk nemen de afwijkingen in intensiteit en

grootte toe (figuur 8). Een typische klacht is het niet meer passen van een schoen (figuur 9). Uiteindelijk kan het been of de arm geheel of voor een groot gedeelte verkleurd en oedeematus zijn (figuren 10 en 11).

Vast-elastische noduli komen bij 15% van de patiënten voor, vooral over de strekzijde van de ellebogen (figuur 12). Ulnaire en in mindere mate tibiale geïnfiltreerde plaques worden bij enkele patiënten gezien (figuur 13). Bij 30% van de patiënten zijn op het moment van presentatie twee of meer extremiteiten aangedaan.^{15,16}

Onbehandeld kan het infiltratieve stadium na jaren overgaan in een atrofische fase, waarbij de huid elasticiteit verliest en sigaretenpapierdun wordt (figuur 14). De overgang vindt geleidelijk plaats en infiltratieve plekken kunnen voorkomen naast atrofische. Vijf tot



Figuur 11. Acrodermatitis chronica atrophicans, infiltratief stadium: oedeem en erytheem van de rechter hand en onderarm.



Figuur 13. Acrodermatitis chronica atrophicans, infiltratief stadium: 'tibial' plaque linkerknie.



Figuur 12. Acrodermatitis chronica atrophicans, infiltratief stadium: nodulaire vorm.



Figuur 14. Acrodermatitis chronica atrophicans, atrofisch stadium: 'sigaretenpapierdunne' huid.

20 % van de patiënten hebben atrofische laesies. Bij 3% komen sclerotische veranderingen voor die moeilijk zijn te onderscheiden van morphea, en lichen sclerosus et atrophicus (figuur 15).¹⁷

Een milde sensorische neuropathie is aanwezig bij 40% van de patiënten. Subluxaties van de kleine voet- en handgewrichten onder de aangedane huidgedeelten worden bij 10% van de patiënten gezien. Ongeveer één-derde van de patiënten klaagt over moeheid en malaise. De extracutane verschijnselen en klachten komen vooral voor als de infectie al vele jaren bestaat.

Diagnostiek

De diagnose ACA wordt in eerste instantie in circa 30% van de gevallen gemist.¹⁵ Soms bestaan de symptomen al jaren en zijn verschillende diagnostische en therapeutische interventies gedaan voordat de diagnose ACA gesteld wordt. Vooral bij lokalisatie aan de benen doen de verschijnselen denken aan een vasculaire afwijking. Duplexonderzoek, flebografie en lymfscan worden verricht en diagnoses als chronische veneuze insufficiëntie, varices, lymfoedeem, arteriële insufficiëntie, syndroom van Raynaud, perniosis en erytromelalgie zijn gesteld.^{15,18} Sommige patiënten ondergingen operatieve ingrepen of sclerocompressietherapie, droegen lange tijd elastische kousen of gebruikten langdurig medicatie zonder resultaat. Bij niet-acute roodheid en zwelling van één of meer extremiteiten wordt daarom aangeraden ACA in de differentiële diagnose op te nemen. Bij ACA ontbreken andere verschijnselen van veneuze insufficiëntie zoals corona phlebectatica, atrophie blanche en dermato-et-liposclerosis. Oppervlakkige aderen imponeren bij lang bestaande ACA door de atrofische huid als varices. Omdat ACA vaak bij vrouwen op middelbare leeftijd voorkomt die ook dikwijls varices hebben, is de combinatie ACA en spataderen niet zeldzaam.

Laboratoriumdiagnostiek

Bij vrijwel alle patiënten met ACA zijn IgG-antistoffen in het bloed aantoonbaar. Bij enkele van onze patiënten waren met een oudere ELISA slechts marginale waarden of zelfs geen antistoffen aantoonbaar. De - vanwege de sterke klinische verdenking - uitgevoerde western blot was



Figuur 15. Acrodermatitis chronica atrophicans, atrofisch stadium: sclerotische vorm.

in deze gevallen wel positief. Bij een ELISA van een meer recente datum, waarbij het totaal IgG wordt bepaald, zijn we deze fout-negatieve reacties niet tegengekomen.¹⁹

Ook na een klinisch geslaagde behandeling van de ACA kunnen de IgG-antistoffen nog vele jaren worden aangetoond, zodat het niet zinvol is vervolgerologie te doen om het effect van de behandeling te evalueren.

Histopathologie

In het infiltratieve stadium is de epidermis niet duidelijk afwijkend. In de dermis bestaat een pleksgewijze of meer bandvormige, vooral perivacuulaire infiltratie met lymfocytten en plasmacellen die tot in het subcutane vet kan reiken. De elastische vezels zijn in deze gebieden verloren gegaan. In de nodulaire en plaquevormen is het aantal fibroblasten sterk toegenomen en bestaan concentrische structuren van dik collageen met soms een homogeen, eosinofiel centrum. Als de afwijkingen langer bestaan, wordt de epidermis atrofisch, neemt de degeneratie van de elastische vezels toe en wordt de infiltratie minder uitgesproken. De morphea-achtige laesies vertonen een verdikking, homogenisatie en hyalinisatie van dermaal collageen met sterke atrofie van de adnexen.²⁰

De histopathologie van de verschillende stadia van ACA is niet pathognomonisch maar kan een ondersteuning zijn bij het stellen van de diagnose.

Behandeling

Aanbevolen wordt om ACA te behandelen met doxycycline 2 d.d. 100 mg gedurende 30 dagen.

CUTAAN B-CELLYMFOOM

Door *B. burgdorferi* veroorzaakte cutane B-cellymfomen zijn beschreven, al dan niet in combinatie met ACA^{21,22} (figuur 16). In de laesies is *Borrelia* aangetoond met behulp van PCR en kweek.²³ Mogelijk leidt chronische antigeenstimulatie door *B. burgdorferi* tot klonale B-celproliferatie. Gunstige behandelresultaten zijn beschreven van antibiotica, radiotherapie en intralesionale injectie met interferon-alfa-2a.



Figuur 16. Immunocytoom: Bosma-Steiner-zilverkleuring op spirocheten positief; PCR: Borrelia-DNA (*B. afzelii*).

MORPHOEA EN LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS

De discussie of morphoea en lichen sclerosus et atrophicus (LSA) een gevolg kunnen zijn van een *Borrelia*-infectie dateert al van de periode direct na de ontdekking van *Borrelia* door Burgdorf. In 2000 gaven Weide c.s. een overzicht van de verschillende studies, die aan dit mogelijk verband zijn gewijd.²⁴ In Europa bestaan bij circa 15% van de patiënten met morphoea of LSA (immunochemisch, serologisch of door positieve kweek of PCR) aanwijzingen voor een *Borrelia*-infectie. Morphoea en de sclerotische vorm van ACA zijn echter klinisch en histopathologisch moeilijk en soms niet van elkaar te onderscheiden, zodat gevallen van morphoea met aanwijzingen voor een *Borrelia*-infectie in feite ACA kunnen zijn.^{17,25}

Bij patiënten met morphoea of LSA uit de V.S werd met behulp van kweek, PCR of immunohistologie nooit een verband gevonden tussen de huidafwijkingen en

Lyme-borreliose. Mogelijk worden bepaalde vormen van morphoea in Europa veroorzaakt door een subspecies van *B. burgdorferi* die niet in Amerika voorkomt. Een infectie met bijvoorbeeld *B. afzelii* zou als 'trigger' kunnen fungeren voor het op gang brengen van morphoea. Een andere verklaring kan zijn dat in Europa met de tekenbeet een ander, nog niet geïdentificeerd micro-organisme wordt overgebracht dat morphoea veroorzaakt.

ANDERE HUIDAFWIJINGEN MOGELIJK VEROORZAAKT DOOR LYME-BORRELIOSIS

Uiteenlopende dermatologische beelden als urticariële vasculitis, granuloma annulare, urticaria en panniculitis zijn in verband gebracht met *B. burgdorferi*-infectie. Het betreft casuïstische mededelingen, waarbij het oorzakelijk verband tussen Lb en de huidafwijking niet altijd even sterk is onderbouwd.

LITERATUUR

- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K et al. An epidemiologic study of Lyme disease in Southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319-24.
- Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, et al. Incidence of Lyme Borreliosis in the Würzburg Region of Germany. *J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:697-703.
- O'Connell S, Granström M, Gray JS, et al. Epidemiology of European Lyme borreliosis. *Zentralbl Bakt Mikrobiol Hyg* 1998;287:229-40.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijn Lyme-borreliose. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications, 2004. ISBN 90-76906-89-0.
- Speelman P, Jongh BM de, Wolfs ThFW, et al. Richtlijn Lyme-borreliose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:659-63.
- Dam AP van. Diagnostiek van Lyme borreliose. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2001;11:291-3.
- Steere AC, Bartenhagen NH, Graft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1983;99:76-82.
- Åsbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema chronicum migrans Afzelius in 161 patients. *Acta Derm Venereol* 1985;65:43-52.
- Boon S van den, Pelt W van. Verdubbeling consulten voor tekenbeten en ziekte van Lyme. Onderzoek in de huisartspraktijk: 1994 en 2001. *Infectieziektenbulletin* 2003;5:162-3.
- Strle F, Videcnik J, Zorman P, et al. Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:493-7.
- Stanek G, Breier F, Menzinger G, et al. Erythema migrans and serodiagnosis by enzyme immunoassay and immunoblot with three borrelia species. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:951-6.
- Kuiper H, Cairo I, Dam AP van, et al. Solitary erythema migrans: a clinical, laboratory and epidemiological study of 77 Dutch patients. *Br J Dermatol* 1994;130:466-72.
- Koning J de. Histopathologic patterns of erythema migrans and borrelial lymphocytoma. *Clin Dermatol* 1993;11:377-83.
- Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, et al. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 1992;20:201-6.
- Åsbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atroficans in 50 Swedish patients. *Zentralbl Bakt Mikrobiol Hyg (A)* 1986;263:253-61.
- Brehmer-Anderson E, Hovmark A, Åsbrink E. Acrodermatitis chronica atroficans; Histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol* 1998; 78:207-13.
- Aberer E, Klade H, Hobisch G, et al. A clinical, histological and immunohistochemical comparison of acrodermatitis chronica atroficans and morphea. *Am J Dermatopathol* 1991;13:334-41.
- Fagrell B, Stiernstedt G, Östergren J. Acrodermatitis chronica atroficans Herxheimer can often mimic a peripheral vascular disorder. *Acta Med Scand* 1986; 220:485-8.
- Liang FT, Steere AC, Marques AR, et al. Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptid based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* VlsE. *J Clin Microbiol* 1999;37:3990-6.
- Koning J de, Tazelaar DJ, Hoogkamp- Korstanje JAA, et al. Acrodermatitis chronica atroficans, a light and electron microscopic study. *J Cutan Pathol* 1995;22:23-32.
- Garbe C, Stein H, Dienemann D et al. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous B cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:584-90.
- Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, et al. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 1997;24:457-61.
- Kütting B, Bonsmann G, Metzger D, et al. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralésional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:311-4.
- Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol* 2000;142:636-44.
- Halkier Sorensen L, Kragballe K, Hansen K. Antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum in patients with scleroderma, granuloma annulare and porphyria cutanea tarda. *Acta Derm Venereol* 1989;69:116-9.

Kinderen met constitutioneel eczeem: de gevolgen voor ouders

M. Otero, M.C. Kars, M. Duijnstee

Constitutioneel eczeem (CE) komt bij jonge kinderen veel voor. De oorzaak ervan is onbekend.

Het beloop van CE is onvoorspelbaar, moeilijk beïnvloedbaar en vaak chronisch. Jeuk - soms heftig - is een belangrijk kenmerk. De behandeling bestaat doorgaans uit lokale therapie met dermatocorticosteroiden, calcineurineremmers (tacrolimus, pimecrolimus) of teerpreparaten. Ook wanneer het eczeem rustig(er) is, moet meestal nog dagelijks gesmeerd worden met indifferente zalven of crèmes. Voor vele ouders is de behandeling van hun kind met CE dus erg intensief.

Onderling onbegrip en communicatieproblemen kunnen leiden tot knelpunten in de omgang van zorgverleners met de ouders. Zorgverleners vinden het vaak moeilijk om zich in te leven in de positie van de ouders en hoe zij met het kind omgaan. Veel ouders lijken niet te willen accepteren dat de oorzaak van de ziekte van hun kind niet bekend is en dat CE niet te genezen is. Ze zijn constant op zoek naar mogelijke factoren die het ontstaan van de ziekte kunnen verklaren en proberen allerlei behandelingen uit, ook buiten de reguliere verwijzing om. Ook kan de manier waarop ouders met hun kind omgaan verbazing en soms ergernis wekken bij de zorgverlener. Het lijkt alsof de ouders het moeilijk vinden om het kind grenzen te stellen.

Om als zorgverlener de ouders (en het kind) goed te kunnen begeleiden is inzicht nodig in wat de ziekte voor de ouders betekent en waarom zij handelen zoals ze doen. In dit artikel worden derhalve de volgende vragen besproken:

1. Welke problemen ervaren ouders wanneer hun kind constitutioneel eczeem heeft?
2. Hoe gaan de ouders om met de ziekte van hun kind?
3. Welke hulp ervaren ouders als een steun bij de omgang met de ziekte van hun kind?

M. Otero, M.Sc., gezondheidswetenschapper, Polikliniek Dermatologie, UMC St. Radboud Nijmegen.

Drs. M.C. Kars, onderzoeker, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Gezondheidszorg, Disciplinarygroep Verplegingswetenschap, UMC Utrecht.
Prof. Dr. M. Duijnstee, lector familiezorg, Faculteit Gezondheidszorg, Hogeschool Utrecht

Correspondentie-adres:

M. Otero, Polikliniek Dermatologie, UMC St. Radboud Nijmegen,
René Descartesdreef 1, 6525 GL Nijmegen, E-mail: M.Otero@Derma.umcn.nl

Samenvatting

In dit artikel worden de problemen van ouders van kinderen met constitutioneel eczeem en de wijze waarop zij daarmee omgaan besproken. Ouders ervaren de behandeling en zorg voor hun kind vaak als erg belastend door het intensieve en tijdrovende karakter ervan. Hoe ze het beste door werkers in de gezondheidszorg begeleid kunnen worden dient nader onderzocht te worden.

Summary

In this article the problems of parents caring for children with atopic eczema and how they (try to) manage them are discussed. These parents experience the treatment regimes and care for their children as a heavy burden because it is very intensive and time consuming. How they can be supported optimally by health care workers needs to be investigated further.

**constitutioneel eczeem - belasting - ouders
- begeleiding - symptomen**

**atopic dermatitis - burden - parents
- support - disease management -
symptoms**

WELKE PROBLEMEN ERVAREN OUDERS WANNEER HUN KIND CONSTITUTIONEEL ECZEEM HEEFT?

Door de ziekte van hun kind kunnen bij de ouders diverse problemen ontstaan. Deze hebben betrekking op de diagnose, symptomen, behandeling en gedrag van het kind.

Problemen in relatie tot de diagnose

Wanneer de diagnose CE is gesteld, kunnen bij de ouders emoties ontstaan die een rol spelen in de manier waarop zij reageren op hun kind.

Schuldgevoelens

Een van de meest voorkomende emoties is schuldgevoel. De ouders voelen zich min of meer verantwoordelijk voor het ontstaan van de ziekte en het leed van hun kind, doordat de ziekte genetisch bepaald is.¹⁻⁴ Ook denken sommige moeders dat de ziekte zich manifesteert door een verkeerde opvoeding, hetgeen hun gevoel van

eigenwaarde vermindert.^{4,5} Zij voelen zich vaak slechte ouders. De schuldgevoelens kunnen ook in relatie staan met de natuurlijke wens van iedere moeder om haar baby zich zo comfortabel en gelukkig mogelijk te laten voelen, terwijl zij door het eczeem continu op haar gebreken wordt geattendeerd.⁵

Bedroeftheid

Naast gevoelens van schuld kunnen ook gevoelens van bedroeftheid optreden. Deze emotie ontstaat door het onaantrekkelijke uiterlijk van het kind als gevolg van de laesies op de huid, en door het besef dat de ziekte een chronische vorm kan aannemen. Dit besef leidt bij de moeders vaak tot negatieve verwachtingen over de toekomst van hun kind. Het blijkt dat deze moeders zich daardoor ook depressief kunnen voelen.¹

Andere gevoelens

Ook andere gevoelens zijn mogelijk: boosheid, machteloosheid en - door het verstoorde slaappatroon (zie verder) - prikkelbaarheid, stress, moeheid en uitputting. Machteloosheid hangt samen met de onduidelijkheid over de oorzaak van de ziekte en het gevoel dat het kind lijdt onder de aandoening, terwijl de ouders daar zo weinig aan kunnen doen.^{1,2,6-10}

Problemen in relatie tot de symptomen

Het symptoom van CE dat de ouders als het meest problematisch ervaren is de jeuk.^{1,7,11} Die kan intens brandend tot pijnlijk stekend zijn en treedt vaak aanvalsgewijs op. De jeuk is niet of nauwelijks te weerstaan (krabben) en vaak moeilijk te bestrijden. Dit kan aanleiding geven tot slaapproblemen bij de kinderen.¹¹ Zo hebben kinderen met CE twee keer zo vaak problemen met slapen als gezonde kinderen¹², waarbij het percentage kinderen met problemen kan oplopen tot 63%.² Volgens sommigen zijn de problemen met slapen gerelateerd aan de ernst van de ziekte.¹² Niettemin kan een kind met minder actief eczeem ook ernstige slaapproblemen hebben. Zelfs van geringe jeuk kan een kind namelijk wakker worden.⁷

De nachtelijke jeuk van het kind en de slaapproblemen die daar het gevolg van zijn kunnen ook het slaappatroon van de ouders verstoren. Dit resulteert vervolgens in nieuwe problemen, zoals een afname van het normaal functioneren in het dagelijks leven, minder sociale activiteiten en verstoren van de seksuele privacy met als mogelijk gevolg conflicten tussen de partners.^{1,2,6-10}

Uit onderzoek blijkt dat de slaap van de ouders 1-2 uur per nacht wordt verstoord.³ Wanneer het kind een exacerbatie van eczeem heeft, kan dit zelfs oplopen tot gemiddeld 2,6 uren per nacht. In iets meer dan een kwart van de gezinnen wordt ook de slaap van de andere kinderen verstoord.¹⁰

Problemen in relatie tot de behandeling

Ouders ervaren de behandeling van het kind als erg intensief.¹³ Die vraagt namelijk om een continue inzet en inzetbaarheid. Families van kinderen met CE moeten

niet zelden hun leven aanpassen aan de behandeling van het kind.^{1,2,6,8} Uit onderzoek blijkt dat de gemiddelde tijd die de ouders voor de behandeling nodig hebben wel 2 tot 3 uur per dag kan zijn, hetgeen als een extra last wordt ervaren.³ Dit kan resulteren in problemen tussen de partners en de andere kinderen binnen het gezin.^{1,2,6,8} De ouders kunnen ook moeilijk de zorg aan iemand anders overdragen, omdat de uitgebreide verzorging van de huid van het kind naasten terughoudend maakt de zorg over te nemen.¹²

In een aantal gevallen verergert het eczeem wanneer het kind wordt blootgesteld aan bepaalde omgevingsfactoren. Dit betekent dat de ouders naast de behandeling van het kind ook een taak hebben om deze factoren weg te nemen of te vermijden. Dat houdt bijvoorbeeld in extra huishoudelijk werk. De moeder moet de aanwezigheid van potentiële allergenen minimaliseren door meer schoon te maken, te stoffen en te wassen of rekening te houden met de voeding van het kind.⁸ Door deze dubbele belasting heeft de moeder geen tijd om andere activiteiten te ondernemen.

Problemen in relatie tot het gedrag van het kind

Het gedrag van hun kind kan voor ouders een probleem zijn. Moeders van kinderen met CE vinden hun kind vaak moeilijk in de omgang.¹ Het gezin kan het moeilijk vinden om het kind door de ziekte als 'normaal' te behandelen en om grenzen te stellen, waardoor in sommige situaties het kind diegene is die de regels thuis bepaalt.⁴ CE kan dan ook een risicofactor zijn voor de ontwikkeling van gedragsproblemen bij kinderen, zoals afhankelijkheid, angst, slapeloosheid, ongehoorzaamheid, aandacht trekken en zich moeilijk laten aansturen. De gedragsproblemen bij de meeste van deze kinderen zijn doorgaans niet ernstig, waarschijnlijk van tijdelijke aard en vaak gerelateerd aan de fysieke toestand van het kind.¹²

HOE GAAN DE OUDERS OM MET DE ZIEKTE VAN HUN KIND?

Omgaan met problemen in relatie tot de diagnose

Om met emoties om te kunnen gaan die ontstaan na het stellen van de diagnose, ontwikkelen sommige ouders een overmatig beschermend of afstandelijk gedrag ten opzichte van het kind.

Schuldgevoelens en afkeer van de huidafwijkingen kunnen tot een verstikkend en overmatig beschermend gedrag leiden. De overbescherming door de moeder is een compensatie voor deze negatieve gevoelens. Anderen hanteren deze gevoelens door afstand van het kind te nemen, wat kan resulteren in afwijzing van het kind door de ouders of als gevolg heeft dat het kind een verlatingsangst ontwikkelt ten opzichte van de moeder.⁴

Er is ook een andere uitleg voor de overbescherming van het kind mogelijk. Zo zou overbescherming het resultaat kunnen zijn van onzekerheid bij de moeder en van haar

ergernis omdat het kind zich krabt. De jeuk en als respons hierop het krabben of wrijven, suggereert namelijk dat het kind lijdt en er wordt verwacht dat de moeder dit onder controle houdt en het krabben voorkomt.¹

Een derde theorie voor het ontstaan van overbescherming is als volgt. Wanneer er bij ouders een zekere emotionele basis aanwezig is, draagt die bij aan een gezonde ontwikkeling van hun kind. Het is van belang dat zij de onafhankelijkheid van hun kind zo veel mogelijk stimuleren. Bij kinderen met eczeem blijkt deze ontwikkeling niet zelden verstoord, doordat de ouders een omgeving proberen te creëren die zo veilig mogelijk is voor het kind, dat wil zeggen zonder prikkelingen voor de huid van buitenaf. Een voorbeeld daarvan is de overbescherming en daaruit voortvloeiend het onrustgevoel dat de ouders op het kind overdragen als het naar de crèche, naar feesten of naar de grootouders gaat. Deze vorm van (emotionele) overbescherming kan het voor de kinderen ook moeilijker maken om de routines van zelfzorg te leren, zoals aankleden en wassen, aangezien hierbij het ritueel hoort van de verzorging van de huid. Door deze overbescherming van de ouders blijft het kind te veel afhankelijk van de ouders.¹³

Zowel een afstandelijke houding als een overmatig beschermend optreden kan vervolgens problemen veroorzaken bij en met de partner en de andere kinderen in het gezin.^{2,6}

Omgaan met problemen in relatie tot de symptomen

Er is weinig onderzoek gedaan naar strategieën die ouders inzetten om de problemen die het gevolg zijn van symptomen te bestrijden. Eén studie was gericht op strategieën die ouders ontwikkelen om de jeuk te verminderen teneinde slaapproblemen tegen te gaan. Deze strategieën, in volgorde van belangrijkheid, waren:¹⁰

- het kind insmeren met zalven;
- het kind speciale kleding laten dragen, bijvoorbeeld alles van katoen;
- weinig dekens op het bed van het kind leggen;
- het kind in bad doen voordat het naar bed gaat;
- de slaapkamer van het kind koel houden;
- het kind slaapmedicatie geven;
- het kind iets laten drinken om het af te leiden;
- het kind knuffelen;
- de slaapkamer vrij van stof houden;
- het kind beneden in slaap laten vallen en slapend in bed stoppen;
- het kind in het ouderlijke bed nemen;
- over de jeukende plekken van het kind wrijven.

De meeste van deze strategieën zijn erop gericht om de jeuk te verminderen. Het gevolg van deze aanpak door de ouders is echter dat het kind overmatige aandacht krijgt voor het krabben en voor de slaapproblemen. Vaak is deze vorm van aandacht geven negatieve aandacht. Niet zelden gaan kinderen onbewust het krabben gebruiken om de ouders te manipuleren.¹³

Uit ander onderzoek blijkt dat ouders vaak niet goed weten hoe ze moeten reageren op een kind dat krabt.

Ze geven vrijwel altijd aandacht aan het krabben, vaak in een negatieve vorm: ze sturen het kind naar zijn kamer, geven het een tik of een standje, geven kritiek op zijn gedrag of geven een lange rationele uitleg over de reden waarom het niet zou moeten krabben.

Feitelijk echter zal de aandacht het krabben in standhouden of verergeren. Juist het negeren van het krabben of het afleiden van het kind zal het krabben verminderen. Tijdens passieve activiteiten, zoals televisie kijken, krabben kinderen ook meer dan tijdens actieve bezigheden, zoals spelletjes doen.¹⁴

Omgaan met problemen in relatie tot de behandeling

De behandeling van en de extra zorg voor het kind nemen veel tijd van de ouders in beslag. Hierdoor kan het werk buitenshuis van een of beide ouders worden beïnvloed, wat consequenties kan hebben voor de financiële status van de hele familie. Meestal is de moeder degene die 'besluit' te stoppen met werken om zich volledig te storten op de zorg van het kind. Het verlies van een baan en de geringe tijd voor sociale contacten kan vervolgens leiden tot isolatie.^{3,7,8,12}

Omgaan met problemen in relatie tot het gedrag van het kind

Ouders geven kinderen met CE regelmatig hun zin om conflicten te vermijden en om te voorkomen dat het kind gestrest raakt, omdat zij zich ervan bewust zijn dat stress een verergering van het eczeem kan veroorzaken. In de zorg en begeleiding van het kind verschillen de moeders van kinderen met CE niet veel van moeders van kinderen zonder eczeem, wel zijn de moeders van kinderen met CE meer gestrest en minder efficiënt als het over discipline gaat. Overigens werd wel een empathische houding tegenover het kind gezien.¹²

WELKE HULP ERVAREN OUDERS ALS EEN STEUN BIJ DE ONGANG MET DE ZIEKTE VAN HUN KIND?

Er is een veelheid aan studies over hoe door het behandelen van de symptomen van CE, klachten kunnen worden verminderd. Ook is er onderzoek waarin, vanuit het perspectief van de zorgverlener, de problemen en gedrag van de ouders en de kinderen met CE in relatie tot de ziekte zijn beschreven. Wat ontbreekt zijn studies waarin, vanuit het perspectief van de ouders, wordt belicht hoe en waarmee deze ouders zich praktisch en emotioneel gesteund en geholpen voelen in de omgang met de ziekte.

CONCLUSIE

Diverse problemen kunnen ontstaan bij ouders als gevolg van de ziekte van hun kind. Constitutioneel eczeem is niet te genezen, is zichtbaar en het beloop

is moeilijk beïnvloedbaar. Hierdoor ontstaan gevoelens van onmacht en schuld bij de ouders. Ze voelen zich min of meer verantwoordelijk voor de ziekte van hun kind. Dit resulteert erin dat ouders ten aanzien van hun kind een overmatig beschermende of juist een meer afstandelijke houding aannemen.

Het belangrijkste symptoom van CE is de jeuk. Die kan leiden tot slaapproblemen bij het kind maar ook bij de ouders.

De behandeling die de ouders thuis geven, wordt als erg intensief ervaren en is vooral tijdrovend. Het vraagt van de ouders een continue inzet die zij als belastend ervaren. Dit leidt ertoe dat voor sommige ouders het sociaal en maatschappelijk functioneren in het gedrang kan komen.

Sommige kinderen hebben naast het eczeem bepaalde allergieën. Voor de ouders betekent dit dat ze naast de behandeling 'extra' tijdrovende maatregelen moeten

nemen, zoals stofzuigen en wassen, om een verslechtering van de ziekte te voorkomen.

De manier waarop ouders met de aandoening van hun kind omgaan - overbescherming, afstand nemen, negatieve aandacht - resulteert bij sommige kinderen in gedrags- en opvoedingsproblemen. Daarbij komt dat veel ouders het moeilijk vinden om hun kind met zijn ziekte als 'normaal' te behandelen, wetende dat stress een verergering van de ziekte kan veroorzaken. Dit maakt het voor de ouders extra moeilijk om het kind op te voeren.

Hoe werkers in de gezondheidszorg de ouders tot steun kunnen zijn in de omgang met dergelijke problemen is niet goed bekend en dit aspect dient nader te worden onderzocht. In de tussentijd is het belangrijk dat iedereen die kinderen met constitutioneel eczeem behandelt probeert begrip op te brengen voor de problemen die deze ziekte voor de ouders (en natuurlijk ook voor het kind) met zich mee kunnen brengen.

LITERATUUR

1. Pauli-Pott U, Darui A, Beckman D. Infants with atopic dermatitis: maternal hopelessness, child-rearing attitudes and perceived infant temperament. *Psychother Psychosomat* 1999;68:39-45.
2. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact questionnaire. *Brit J Dermatol* 1998;138:107-113.
3. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997;76:159-162.
4. McSkimming J, Gleeson L, Sinclair M. A pilot study of a support group for parents of children with eczema. *Australas J Dermatol* 1984;25:8-11.
5. Matthews HJ. An eczema baby. *Health Visitor* 1984;57:116-117.
6. Lapidus CS, Kerr PE. Social impact of atopic dermatitis. *Medicine and health/ Rhode Island* 2001;84:294-295.
7. Fennessy M, Coupland S, Popay J, Naysmith K. The epidemiology and experience of atopic eczema during childhood: a discussion paper on the complications of current knowledge for health care, public health policy and research. *J Epidemiol Comm Health* 2000;54:581-589.
8. Elliot BE, Luker K. The experiences of mothers caring for a child with severe atopic eczema. *J Clin Nurs* 1997;6:241-247.
9. Lynn SE. Managing atopic eczema. *Professional Nurse* 1997;12:622-625.
10. Reid P, Lewis-Jones MS. Sleep difficulties and their management in preschoolers with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:38-41.
11. Jackson K. Nursing assessment and care of children with atopic eczema. *Professional Nurse* 2001;17:195-198.
12. Daud LR, Garralda ME, David TJ. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema. *Arch Dis Child* 1993;69:670-676.
13. Howlett S. Emotional dysfunction, child-family relationships and childhood atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999;140:381-384.
14. Gil KM, Sampson HA. Psychological and social factors of atopic dermatitis. *Allergy* 1989; 44 (suppl 9):84-89.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

Anafylactische reactie ten gevolge van huidcontact met kleurstoffen in haarverf

Nicole Kuck-Koot¹, Anna-Marijke Lahey-de Boer¹

Het optreden van een allergische reactie na gebruik van haarverf is een bekend verschijnsel. De meest frequent voorkomende vorm is een allergisch contacteczeem.¹⁻³ Maar ook direct-type reacties, zich uitend in contact urticaria en anafylaxie zijn beschreven.⁴⁻¹² Deze direct-type reacties kunnen ook optreden, nadat de betreffende haarverf al jaren probleemloos werd gebruikt.^{13,14} Contact anafylactische reacties zijn zeldzaam en dat geldt zeker voor reacties door haarverven.¹⁵

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese, kliniek en beloop

Een 49-jarige atopische vrouw bezocht de polikliniek allergologie. Eerder had zij tweemaal een ernstige lichamelijke reactie gehad na het verven van haar haren. Zij had de betreffende haarverf al vier jaar gebruikt zonder problemen. Wel had zij de laatste maanden jeuk op het behaarde hoofd na een verfbehandeling gekregen.

De eerste ernstige lichamelijke reactie trad op twee uur nadat ze het haar geverfd had. De patiënte kreeg buikkrampen en diarree met daarbij een rode huid zonder veel jeuk. Een paar uur later werd de huid blauw en had patiënte het erg koud. Gedurende twee dagen had zij een geringe algehele malaise, daarna verdwenen alle klachten spontaan.

Zes weken later gebruikte zij wederom dezelfde haarverf. Binnen 15 minuten kleurde de huid felrood en vertoonde zwellingen. Ook werd het oogwit rood en trad een acute zwelling van tong en gehemelte op, met benauwdheid tot gevolg. De patiënte werd daarop naar de eerste hulp afdeling van een ziekenhuis gebracht, waar een tensiedaling werd vastgesteld. Zij werd behandeld met clemastine (Tavegil®) en dexamethason. Na 45 minuten namen de klachten geleidelijk af. Vier uur later kon zij in redelijke conditie worden ontslagen. De huidafwijking bleef ongeveer een dag bestaan. Thuis werd een dexamethason-afbouwschema gehanteerd.

Samenvatting

Wij beschrijven een patiënte met een anafylactische reactie na het verven van haar haren. Het optreden van allergische reacties na gebruik van haarverf is een veel voorkomend verschijnsel; het betreft nagenoeg altijd een type-IV allergische reactie (contactallergie). Dat ook een direct type reactie kan optreden is minder bekend. Wij geven een beknopt overzicht van de literatuur over dit onderwerp. In de verschillende publicaties wordt een gelijksoortig beeld gegeven van klinisch beeld en diagnostiek.

Summary

We describe a patient with an anaphylactic reaction following dye application on her hair. Allergic reactions to hair dyes are well known and are usually type-IV reactions (contact allergy). However, immediate type reactions to these dyes are less well known. We give a short review of the literature on this subject. Publications provide similar reports about the clinical picture and diagnostic procedures.

**directe contactreactie -
anafylaxie - haarverf**

**immediate contact reaction -
anaphylaxis - hair dye**

De patiënte was bekend met een chronisch discoïde lupus erythematoses. In het verleden had zij een genesmiddelenreactie gehad na gebruik van amoxicilline. Anamnestic bleken orale symptomen op te treden bij het eten van hazelnoot, kers en appel. Atopische klachten van andere organen waren er niet. De familie-anamnese voor atopie was positief.

Allergologisch onderzoek

Op grond van de anamnese was de meest waarschijnlijke diagnose een anafylactische reactie ten gevolge van contact met kleurstoffen in haarverf. De patiënte gebruikte 'Koleston perfect' (Wella®) met de kleurontwikkelaar 'Welloxon perfect' (Wella®). De ingrediënten van deze producten zijn opgesomd in tabel 1. De kleurstoffen diaminotolueen en m-aminophenol kwamen het meest in aanmerking als mogelijke oorzaak voor de reactie.

Er werd een plakproef verricht met kleurstoffen, die na 20 minuten werd afgelezen. De plakproef liet een positieve reactie zien op parafenyleendiamine (PPD) en

¹Afd. Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Correspondentie-adres:

Dr. V.C.M. Kuck-Koot, dermatoloog in opleiding, Huispostnummer G02.124, Universitair Medisch Centrum, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht

Tabel 1. Ingrediënten van Koleston perfect en Welloxon perfect (Wella®).

Koleston perfect	Welloxon perfect
Aqua	aqua
ascorbic acid	cellulose gum
cetearyl alcohol	cetearyl alcohol
diaminotoluene*	disodium fosphaat
disodium EDTA	etidronic acid
glyceryl stearate se	hydrogen peroxide
glycol distearate	phosphoric acid
lanolin alcohol	salicylic acid
m-aminophenol*	simethicone
parfum	sodium cocoyl isethionate
resorcinol	sodium lauryl sulfate
sodium cocoyl isethionate	sodium stearoyl lactylate
sodium laureth sulfate	
sodium lauryl sulphate	
sodium sulfite	
tocopherol	

* : kleurstoffen waarvan bekend is dat zij een anafylaxie kunnen veroorzaken

Tabel 2. Resultaten van het allergologisch onderzoek.

Kleurstof*	Plakproef (20 minuten)	Kras-plakproef (20 minuten)
Parafenyleendiamine (PPD)	1+	n.v.
2,5-diaminotoluene (PDT)	-	2+
2-nitro-4-fenyleendiamine	1+	n.v.
4-aminophenol	-	-
3-aminophenol	-	-

* De kleurstoffen zijn producten van 'Chemotechnique Diagnostics' en zijn opgelost in vaseline (1%).

- : geen reactie

1+ : zwak positieve reactie met erytheem, infiltraat en eventueel papels

2+ : sterk positieve reactie met erytheem, infiltraat, papels en blaasjes

n.v.: niet verricht

2-nitro-4-fenyleendiamine (afbeelding 1, tabel 2), maar bleef negatief op 2,5-diaminotoluene (PDT) en 4- en 3-aminophenol. Vervolgens werden krasplakproeven verricht met 2,5-diaminotoluene en 4- en 3-aminophenol, die na 20 minuten werden afgelezen. Er was nu een duidelijk positieve reactie op 2,5-diaminotoluene (afbeelding 2, tabel 2). Vrijwel direct na beide testen is de patiënte onwel geworden. Daarbij kreeg zij jeuk en erytheem over het hele lichaam.

Diagnose en beleid

Er was hier sprake van een direct type reactie voor de kleurstof 2,5-diaminotoluene (PDT) in haarverf en voor de aanverwante stoffen PPD en 2-nitro-4-fenyleendiamine. De patiënte kreeg het advies om het contact met alle niet-uitwasbare haarverven te mijden. Conform de patiënteninformatiefolder over allergie voor PPD werd haar uitgelegd dat PPD (en ook PDT) tot de donkere



Figuur 1. De plakproef toonde na 20 minuten een positieve reactie op para-fenyleendiamine (PPD) en 2-nitro-4-fenyleendiamine.



Figuur 2. De kras-plakproef toonde na 20 minuten een duidelijk positieve reactie op 2,5-diaminotoluene (PDT).

kleurstoffen behoort, die ook in andere producten dan haarverf kunnen voorkomen. Voorbeelden van dergelijke producten zijn inkt, bont, leer en schoensmeer. Wij schreven haar epinefrine (Epipen®) en levocetirizine (Xyzal®) voor om een ernstige direct type reactie te couperen bij onbedoeld contact met PDT, PPD of andere chemisch verwante stoffen zoals p-aminodiphenylamine, 2,4-diaminoanisol, p-aminoaniline en o-aminophenol.

BESPREKING

Kleurstoffen in haarverven zijn vaak de oorzaak zijn van een allergische reactie. De werkelijke incidentie is niet bekend. Naar aanleiding van ernstige reacties die werden waargenomen, werd in sommige landen het gebruik van PPD verboden en werd in andere landen een maximum toegestane concentratie van 6% PPD in haarverfstof vastgesteld (<http://europa.eu.int/eur-lex>).¹⁶ Fabrikanten zijn echter gestart met het vervaardigen van haarproducten met andere chemische stoffen erin verwerkt, waaronder PDT. Ook voor PDT is een maximum concentratie vastgesteld, namelijk van 10%.¹⁷

Verschillende componenten van haarverf kunnen de oorzaak zijn van een allergische reactie. PPD is het belangrijkste allergeen in de groep van haarkleurstoffen. Andere allergene kleurstoffen zijn bijvoorbeeld PDT, aminophenol en 4-amino-3-nitrophenol.^{6,7,9,12-14,18,19}

Bij patiënten met directe contactreacties werden oxidatieproducten als mogelijke causale allergenen aangetoond, zoals de Brandowski's base.¹⁰ Basic Blue 99 en oxamitol zijn eveneens potentiële causale allergenen voor een direct type allergische reactie.^{5,20-22}

Onze patiënte had een direct type contactreactie op 2,5-diaminotolueen (PDT). In de literatuur hebben wij slechts één andere melding hiervan gevonden.¹³ De patiënt met een directe contactreactie op haarkleurstoffen is meestal atopisch en heeft de betreffende haarverf al lange tijd gebruikt. Na een probleemloze periode waarin regelmatig de haren geverfd worden, start een 'overgangperiode'. In deze overgangperiode, die enkele maanden kan duren, heeft de patiënt klachten die passen bij een direct type contactreactie, zoals acute jeuk en urticaria. Na elke verfbeurt neemt de ernst van de klachten toe. Uiteindelijk kan de patiënt anafylactisch reageren op de kleuring van de haren.

Directe contactreacties kunnen allergisch (immunologisch, door specifiek IgE-gemedieerd) en niet-allergisch zijn. Lang niet voor alle stoffen is bekend welk mechanisme de contacturticaria veroorzaakt.¹⁵ Wij menen dat er bij onze patiënte – ofschoon niet bewezen – sprake is van een *allergische* reactie.

Bij verdenking van een directe type contactreactie zijn verschillende diagnostische tests beschikbaar: de plakproef, de huidprik- of huidkrastest en de zogenaamde Prausnitz-Kustner-test. Met een positieve Prausnitz-Kustner-test wordt een allergische reactie van het directe type aangetoond. Dit gebeurt door het

serum van de mogelijk allergische patiënt intracutaan te injecteren bij een niet-allergische controlepersoon. Vervolgens brengt men het te testen allergeen op de huid van de controlepersoon. In geval van een positieve huidreactie is een immunologische reactie waarschijnlijk. Fukunaga e.a. en Goldberg e.a. voerden de Prausnitz-Kustner-test uit bij patiënten met een verdenking op PPD-allergie.^{9,10} Beiden vonden een positieve huidreactie. Deze test wordt tegenwoordig als obsoleet beschouwd vanwege de mogelijke transmissie van infectieuze agentia van de patiënt naar de controlepersoon.

Als eerste stap in de diagnostiek wordt een plakproef uitgevoerd. Omdat het hier gaat om het aantonen van een direct type reactie, wordt de plakproef al na 20 minuten beoordeeld. Wanneer op de plek van één van de geteste stoffen een kwaddel ontstaat, is dit indicatief voor een directe contactreactie voor de betreffende stof.⁷ Wanneer de reactie op deze test negatief is, is de volgende stap een huidprik- of huidkrastest. Hierbij wordt de te testen stof op de huid van de patiënt aangebracht, waarna met een mesje geprikt of gekrast wordt. De passage van de te onderzoeken stof door het epitheel wordt zo gemakkelijker. Ook hier is de afleestijd 20 minuten. Stoffen, die bij de plakproef al een directe reactie bij de patiënt te zien gaven, worden dan niet opnieuw getest. Overigens is het risico van een anafylactische reactie bij het uitvoeren van een dergelijke plakproef en huidprik- of huidkrastest reëel.⁴ Bij het testen moeten dan ook steeds voorzorgsmaatregelen genomen worden, zodat een eventuele anafylactische reactie opgevangen kan worden. Dit houdt in dat in de ruimte waar getest wordt de volgende zaken voorhanden moeten zijn: bloeddrukmeter, zuurstof, infuus en adequate medicatie (levocetirizine en epinefrine).

Betrouwbare RAST-testen voor het aantonen van specifiek IgE dat zich bindt aan het allergeen PPD, PDT of 2-nitro-4-fenyleendiamine zijn niet beschikbaar. Het lukt namelijk niet goed om een stabiele binding te maken tussen de dragereiwitten en de moleculen waaruit deze haarkleurstoffen zijn opgebouwd.

Onze patiënte past goed in het in de literatuur beschreven beeld. Uit deze ziektegeschiedenis blijkt dat direct type reacties op haarverf kunnen voorkomen. Direct type reacties kunnen levensbedreigend zijn, omdat zij kunnen resulteren in een anafylactische shock. Daarom is het belangrijk dat zowel de consument als de dokter zich hiervan bewust zijn, ondanks de zeer lage incidentie ervan.

LITERATUUR

1. Frosch PJ, Burrows D, Camarasa JG, et al. Allergic reactions to a hairdressers' series: results from 9 European centres. The European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). *Contact Dermatitis* 1993;28:180-3.
2. Guerra L, Bardazzi F, Tosti A. Contact dermatitis in hairdressers' clients. *Contact Dermatitis* 1992;26:108-11.
3. Le Coz CJ, Kuhne S, Engel F. Hair dye allergy due to 3-nitro-p-hydroxyethyl-aminophenol. *Contact Dermatitis* 2003;49:103.
4. Edwards EK, Jr, Edwards EK. Contact urticaria and allergic contact dermatitis caused by paraphenylenediamine. *Cutis* 1984;34:87-8.
5. Peters KP, Drexler H, Heese A, Koch HU. Type-I allergie auf Friseursubstanzen. Fallbeispiel einer Soforttypallergie auf den Farbstoff Basic Blue 99 und auf Azofarben. *Allergologie* 1992;9:321.
6. Temesvari E. Contact urticaria from paraphenylenediamine. *Contact Dermatitis* 1984;11:125.

7. Wong GA, King CM. Immediate-type hypersensitivity and allergic contact dermatitis due to para-phenylenediamine in hair dye. *Contact Dermatitis* 2003;48:166.
8. Belton AL, Chira T. Fatal anaphylactic reaction to hair dye. *Am J Forensic Med Pathol* 1997;18:290-2.
9. Fukunaga T, Kawagoe R, Hozumi H, Kanzaki T. Contact anaphylaxis due to para-phenylenediamine. *Contact Dermatitis* 1996;35:185-6.
10. Goldberg BJ, Herman FF, Hirata I. Systemic anaphylaxis due to an oxidation product of p-phenylenediamine in a hair dye. *Ann Allergy* 1987;58:205-8.
11. Mavroleon G, Begishvili B, Frew AJ. Anaphylaxis to hair dye: a case report. *Clin Exp Allergy* 1998;28:121-2.
12. Oshima H, Tamaki T, Oh I, Koga M. Contact anaphylaxis due to para-aminophenol and para-methylaminophenol in hair dye. *Contact Dermatitis* 2001;45:359.
13. Pasche-Koo F, French L, Piletta-Zanin PA, Hauser C. Contact urticaria and shock to hair dye. *Allergy* 1998;53:904-5.
14. Sahoo B, Handa S, Penchallaiah K, Kumar B. Contact anaphylaxis due to hair dye. *Contact Dermatitis* 2000;43:244.
15. Amin S, Lahti A, Maibach HI. Contact urticaria syndrome. CRC Series in dermatology: clinical and basic science. New York: CRC Press LLC, 1997, pp. 161-2. ISBN 0-8493-7352-2.
16. Søsted H, Agner T, Andersen KE, Menné T. 55 cases of allergic reactions to hair dye: a descriptive, consumer complaint-based study. *Contact Dermatitis* 2002;47:299-303.
17. Søsted H, Rastogi SC, Anderssen KE, Johansen JD, Menné T. Hair dye contact allergy: quantitative exposure assessment of selected products and clinical cases. *Contact Dermatitis* 2004;50:344-8.
18. Søsted H, Menné T. Allergy to 3-nitro-p-hydroxyethylaminophenol and 4-amino-3-nitrophenol in a hair dye. *Contact Dermatitis* 2005;52:317-9.
19. Nawaf AM, Joshi A, Nour-Eldin O. Acute allergic contact dermatitis due to para-phenylenediamine after temporary henna painting. *J Dermatol* 2003;30:797-800.
20. Jagtman BA. Urticaria and contact urticaria due to basic blue 99 in a hair dye. *Contact Dermatitis* 1996;35:52.
21. Wigger-Alberti W, Elsner P, Wuthrich B. Immediate-type allergy to the hair dye basic blue 99 in a hairdresser. *Allergy* 1996;51:64-5.
22. Wedi B, Hoting E, Koerner M, Kapp A. Allergic contact dermatitis due to monovalent sensitization to the oxidation hair dye intermediate oxamitol (2-aminomethyl-p-aminophenol-2HCl) without cross-sensitivity to haptens of the para-group. *Contact Dermatitis* 2000;42:104-5.

Primair cutane phaeohyphomycose

J. Flinterman¹, D.P. Hayes², C. Hol³, J. Toonstra¹

INLEIDING

Phaeohyphomycose omvat een klasse van mycosen waarbij in het weefsel van de gastheer gepigmenteerde hyphae worden gevormd (fungi dematiacei).^{1,2} Een solitaire dermale of subcutane cyste is de meest voorkomende presentatie. Diepere of systemische infecties komen meer voor bij een gestoorde immuniteit. De lijst van verschillende fungi die dit beeld kunnen veroorzaken groeit nog steeds en bevat minstens 104 soorten.^{3,4}

Door een indolent beloop kan het jaren duren voordat de juiste diagnose wordt gesteld.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een patiënte, 37 jaar oud, van Marokkaanse afkomst, sedert haar 13^{de} jaar wonend in Nederland, heeft sedert ruim 6 jaar aan de strekzijde van de linker ringvinger een blauw doorschemerend knobbeltje. In de laatste jaren is het knobbeltje niet van aspect veranderd. De patiënte herinnert zich niet dat zij zich ooit verwond heeft aan deze vinger. Zij bezoekt Marokko eens in de twee jaar.

Samenvatting

Een patiënte met primair cutane phaeohyphomycose wordt beschreven. Deze 37-jarige vrouw van Marokkaanse afkomst presenteerde zich met een solitaire nodus aan een vinger. Een voorafgaand trauma kon patiënte zich niet herinneren. Een schimmelkweek liet een tot dusver onbekende schimmelsoort zien.

Summary

A female patient with primary cutaneous phaeohyphomycosis is described. This 37-year-old woman of Moroccan origin presented with a solitary nodule on a finger. A preceding trauma could not be remembered. A fungal culture revealed a hitherto unknown fungus type.

phaeohyphomycose

phaeohyphomycosis

Dermatologisch onderzoek

Aan de strekzijde van de tweede falanx van de linker ringvinger wordt een 7 x 10 mm grote, blauw doorschemerende, vast-elastisch aanvoelende nodus gezien (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

Een stansbiopt laat diep in de dermis een deel van een abcesholte zien met een scherp begrensd focus van collageendegeneratie met daar omheen histiocyten en mononucleaire cellen. Dit afwijkende collageen toont

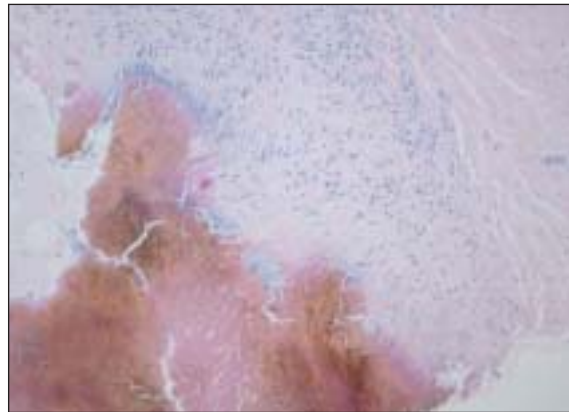
Afdelingen Dermatologie¹, Pathologie² en Medische Microbiologie³, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Correspondentie-adres:

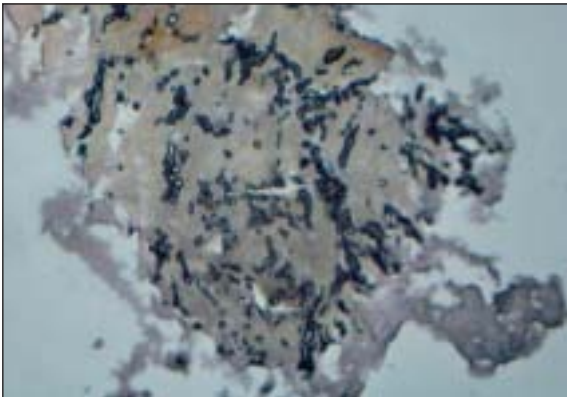
Dr. J. Toonstra, Afdeling Dermatologie, Meander Medisch Centrum, Postbus 1502, 3800 BM Amersfoort



Figuur 1. Klinisch beeld van de phaeohyphomycose.



Figuur 2. Deel abcesholte met plaatselijk bruin pigment.



Figuur 3. Hyphae aangekleurd met de Grocott-kleuring.

hyper eosinofilie en ook een opvallend goudbruine kleur (figuur 2). Hierin worden meerdere gepigmenteerde vertakkende schimmelhyphae aangetroffen die positief zijn met PAS- en Grocottkleuring (figuur 3).

Mycologisch onderzoek

Het materiaal van patiënte werd geënt op een drietal voedingsbodems bij 28 en 35 °C. Na tien dagen werd bij beide temperaturen op het MALT-medium een aanvankelijk licht gekleurde, maar later donker gepigmenteerde schimmel geïsoleerd, verdacht voor *Madurella mycetomatis*. Met behulp van het C.B.S. (Centraal Bureau voor Schimmelcultures te Utrecht) werd deze echter gedetermineerd als een nog onbeschreven schimmel van de species *Phialomonium* uit de familie *Cephalothecaceae*. Deze familie van schimmels is wijd verspreid in de natuur en deze schimmels kunnen als opportunisten diverse infecties veroorzaken. De bij deze patiënte gevonden *Phialomonium spp.* zal nader gedetermineerd en wetenschappelijk beschreven worden, waarna opname in de C.B.S.-collectie volgt.

Diagnose

Primair cutane phaeohyphomycose.

Therapie en beloop

Nadat een biopt voor PA was genomen werd de nodus geïncideerd en de abcesholte geëxcochleëerd, waarbij

zwarte inhoud vrijkwam die voor schimmelkweek werd ingestuurd. Na het bekend worden van de PA-uitslag werd itraconazol 2 d.d. 100 mg gedurende 4 weken gegeven. Na 2 maanden bevatte de resterende nodus nog een weinig zwarte substantie. Deze substantie werd opnieuw na incisie verwijderd en het verdere beloop afgewacht. Mocht de laesie binnen enkele maanden niet verdwijnen, dan zal excisie worden overwogen.

BESPREKING

Phaeohyphomycose is een verzamelnaam voor een groep van uiteenlopende subcutane en systemische mycosen, die in weefsels gepigmenteerde hyphae vormen (fungi dematiacei) door melanine in de celwand.

Phaeohyphomycose is een zeldzame schimmelinfectie, die zich in het algemeen uit als een gelokaliseerde subcutaan of intramusculair gelegen cyste of abces.⁵ Afhankelijk van de gastheer kan het klinisch beeld verschillen van superficiael, cutaan, subcutaan tot primair systemisch. De meest voorkomende vorm is een dermale of subcutane cyste. De meest voorkomende lokalisaties zijn vinger, pols, knie, enkel en minder vaak nates, gelaat, hals en schedel. De infectie begint meestal met een solitaire vast aanvoelende, soms enigszins gevoelige nodus. Deze nodus kan zich ontwikkelen tot een cyste met een grootte van meerdere centimeters. De overliggende huid is niet opvallend verdikt. Ook kan zich een plaquevormige laesie ontwikkelen of kan ulceratie optreden. Lymfogene uitbreiding komt niet voor. Hematogene disseminatie is extreem zeldzaam en heeft een mortaliteit van bijna 80%. Endocarditis kan voorkomen, met name bij kunstkleppen. Keratitis kan eveneens gezien worden.

Besmetting treedt op door traumatische inoculatie vanuit een exogene bron, bijvoorbeeld vegetatie, grond of rottend organisch materiaal. Het beloop is over maanden tot jaren, zodat men een trauma ten tijde van de consultatie meestal alweer vergeten is.

De fungi dematiacei komen wijd verspreid in de natuur voor en zijn opportunistisch pathogeen, d.w.z. ze hebben een latent vermogen tot een pathogene infectie.

Infecties kunnen optreden bij overigens gezonde personen, maar diepe infecties vooral bij verzwakte en/of immuungecompromitteerde patiënten (m.n. transplantatiepatiënten).

Bij histologisch onderzoek kunnen binnen de cyste gepigmenteerde hyphae van wisselende grootte worden aangetroffen. Vaak zijn deze in de HE-kleuring al zichtbaar. Men ziet dan gistachtige cellen met pseudo-hyphae en vervormde korte of lange hyphae van wisselende grootte. Met een speciale schimmelkleuring (PAS of Grocott) zijn de hyphae fraai aantoonbaar. Rond het necrotische centrum van het abces worden macrofagen, reuscellen en neutrofiële granulocyten en plasmacellen gezien. Een enkele keer worden resten van plantaardig materiaal of bijvoorbeeld een houtsplinter aangetroffen. Rond de ontsteking is een dik fibreus kapsel aanwezig.

De fungi zijn in het algemeen niet moeilijk te kweken, maar gezien het grote aantal verschillende soorten is meestal een gespecialiseerd laboratorium nodig voor een juiste identificatie. Reeds meer dan 104 soorten zijn als verwekker gemeld.³

De gebruikelijke behandeling bij kleine laesies is chirurgische excisie. Gezien de lokalisatie hier werd

in eerste instantie gekozen voor excochleatie van de cyste en aanvullend een behandeling met itraconazol. Dit middel is effectief gebleken bij de behandeling van phaeohyphomycose.⁶ Aanvullende behandelingen bij systemische manifestaties zijn amphotericine B en flucytosine.

LITERATUUR

1. Hay RJ, Moore MK. Phaeohyphomycosis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Eds.). *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th Edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2004: 31.83-84.
2. Grayson W, Calonje E, McKee PH. Phaeohyphomycosis. In: McKee PH, Calonje E, Granter SR (Eds.). *Pathology of the skin with clinical correlations*. 3th Edition. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005: 968-71.
3. Rinaldi MG. Phaeohyphomycosis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 147-53.
4. Dixon DM, Polak-Wyss A. The medically important dematiaceous fungi and their identification. *Mycoses* 1991; 34: 1-18.
5. Noel SB, Greer DL, Abadie SM, et al. Primary cutaneous phaeohyphomycosis: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 23-30.
6. Sharkey PK, Graybill JR, Rinaldi MG, et al. Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 577-86.

Het syndroom van Wells op kinderleeftijd

R.G van Lingen,¹ M.G.W. Bol,² W.A.M. Blokkx,²
W.H.P.M. Vissers,¹ P.G.M. van der Valk,¹ M.M.B. Seyger¹

Het syndroom van Wells (synoniem: eosinofiele cellulitis) is een niet vaak voorkomend huidbeeld gekarakteriseerd door recidiverende erythemateuze en oedemateuze plaques. De gemiddelde leeftijd van de patiënten is 37 jaar. Er zijn niet meer dan 30 gevallen op kinderleeftijd beschreven. De klinische presentatie varieert van noduli, papulovesiculeuze erupties en blaren tot jeukende geëxcorieerde inflammatoire papels. Meestal bestaat het klinische beeld echter uit scherp omschreven annulaire erythemateuze plaques, die vast aanvoelen en oedemateus van aard zijn. Histologisch onderzoek toont eosinofiele infiltratie van de dermis met vlamfiguren. Deze karakteristieken, zowel klinisch als histologisch, kunnen echter ook gezien worden bij andere aandoeningen. Bij het stellen van de diagnose syndroom van Wells dienen de klinische gegevens en histopathologische bevindingen correct geïnterpreteerd te worden. In dit artikel presenteren wij twee gevallen van het syndroom van Wells op kinderleeftijd.

Samenvatting

Het syndroom van Wells (eosinofiele cellulitis) is een zeldzaam huidbeeld gekarakteriseerd door recidiverende erythemateuze en oedemateuze plaques. Histologisch karakteristiek is eosinofiele infiltratie van de dermis met vlamfiguren. Dezelfde karakteristieken, zowel klinisch als histologisch, kunnen echter ook gezien worden bij andere aandoeningen. Ze zijn dus niet specifiek voor het syndroom van Wells. Slechts wanneer de klinische en histopathologische bevindingen correct geïnterpreteerd worden, kan het syndroom van Wells gediagnosticeerd worden. In dit artikel presenteren wij twee gevallen van het syndroom van Wells op kinderleeftijd.

Summary

Wells syndrome (eosinophilic cellulitis) is a rare skin disorder characterised by recurrent erythematous and oedematous plaques. Histologically characteristic is infiltration of eosinophils in the dermis with flame figures. These findings are, however, not pathognomonic. Correct interpretation of the clinical and histological findings is essential for the diagnosis of Wells syndrome. In this communication we present two cases of Wells syndrome in childhood.

Syndroom van Wells, eosinofiele cellulitis, kinderleeftijd, vlamfiguren

Wells-syndrome, eosinophilic cellulitis, childhood, flame figures

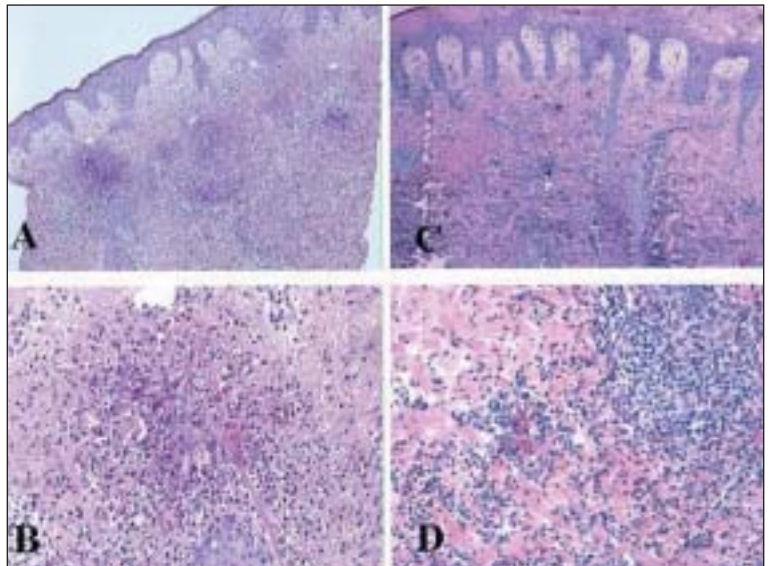
¹ Afd. Dermatologie en ² Afd. Pathologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentie-adres:

Drs. M.M.B. Seyger, Afd. Dermatologie, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen



Figuur 1. Klinisch beeld van patiënt 1.



Figuur 2. Histopathologisch beeld van patiënt 1 (panel A & B) en 2 (panel C & D): hoog dermaal oedeem met diffuus dermaal infiltraat, waarin prominente eosinofielen. In panel B en D eosinofiele vlamfiguren.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt 1

Anamnese

Een 3-jarig kind met een blanco voorgeschiedenis had sinds 3 maanden in wisselende mate last van jeukende huidafwijkingen, die zich eerst aan de benen presenteerden en zich later uitbreidden naar de armen en romp. Bij presentatie op de polikliniek was er toename van de huidafwijkingen. Patiënt had daarbij geen koorts en was niet ziek. Er was geen tropenanamnese, thuis waren er geen huisdieren.

Dermatologisch onderzoek

Op de romp en distaal op de benen bevonden zich enkele erythemateuze, oedemateuze verheven laesies bedekt met gele crustae. Centraal in de laesies was er hier en daar een vesikel te zien (figuur 1). Daarnaast was er sprake van uitgebreide excoriaties verspreid over het lichaam.

Laboratoriumonderzoek

Perifeer bloed: absoluut aantal eosinofiele granulocyten $0,42 \times 10^9/L$ (normaal bij kinderen: $<0,55 \times 10^9/L$), totaal IgE 3537 IU/ml.

Histopathologisch onderzoek

De epidermis toonde vesikels, deels confluerend, gevuld met neutrofielen en eosinofielen. Subepidermaal oedeem. Dieper in de dermis uitgebreide interstitiële ophopingen van voornamelijk eosinofiele granulocyten met enige bijmenging van lymfocyten en focaal vorming van vlamfiguren (figuur 2, panel A+ B). Het eosinofiele infiltraat breidde zich uit tot in het vetweefsel. Er waren geen granulomen of aanwijzingen voor vasculitis. Kleuringen op micro-organismen waren negatief.



Figuur 3. Klinisch beeld van patiënt 2.

Diagnose

Syndroom van Wells bij een 3-jarig kind, idiopathisch.

Therapie en beloop

In eerste instantie werden clobetasonzalf en ketotifen-druppels voor de jeuk voorgeschreven. Tijdens een vervolfbezoek op de polikliniek was het huidbeeld van patiënt rustiger. Er waren nog wel enkele restlaesies en krabbeffecten zichtbaar, met name op de romp. Besproken werd dat de huidafwijkingen veelal spontaan verbeteren.

Patiënt 2

Anamnese

Een 2-jarig kind werd verwezen met rode, verheven bultjes met een enkel blaasje en korstvorming. Patiëntje had acht keer een dergelijke episode doorgemaakt met een gemiddelde duur van 2 à 3 weken. Een enkele keer was er sprake geweest van tientallen laesies. Daarbij was er geen koorts of algehele malaise, wel waren er klachten van heftige jeuk. Bij het bezoek op onze polikliniek had het kind sinds 3 weken weer soortgelijke plekken, die heftige jeuk veroorzaakten, vooral 's nachts. Bij krabben kwam

Tabel 1. Fasering van klinische en histopathologische kenmerken bij het syndroom van Wells.¹⁴

Fase	Klinisch beeld	Histologisch beeld	Bijzondere dermale kenmerken
Fase 1 (acuut)	Snel verspreidend, nauwelijks gedemarceerd; gebieden met erytheem en oedeem met soms blaarvorming	Voornamelijk eosinofielen, soms leukocyten	Oedeem
Fase 2 (subacuut)	Induratie, grijs-achtig, minder ontsteking	Diffuus granulomateus met histiocyten en eosinofielen	Verspreid vlamfiguren*
Fase 3 (resolutie)	Atrofie, grijs achtig, geen littekenvorming	Diffuus histiocyten, reuscellen, soms "necrobiotische" foci**	Vlamfiguren tussen collageen bundels

* Een infiltraat van pallissaderende histiocyten en reuscellen, die een bundeltje collageen gecoat met eosinofiel debris omgeven.
** Als bij granuloma annulare.

er vocht uit de plekken. De tropen waren door de familie nooit bezocht. Thuis bleken zij een hond te hebben, die bij navraag geen jeuk dan wel vlooiën had.

Dermatologisch onderzoek

Op de thorax nabij de rechteroks en op de rug werden multipele pustels en vesikels op erythemateuze verheven basis gezien omgeven met enkele excoriaties (figuur 3).

Laboratoriumonderzoek

Perifeer bloed: geen eosinofilie.

Histopathologisch onderzoek

De epidermis toonde hyperparakeratose met spongiöse, deels met eosinofielen en oppervlakkige vesikelvorming. Hoog dermaal was oedeem aanwezig. In de dermis werden perivascular en interstitieel vrij dichte infiltraten van lymfocyten met een opvallend groot aantal eosinofiele granulocyten gezien met verspreid vlamfiguren (figuur 2, panel C+D). Er was geen folliculaire rangschikking van het infiltraat en er waren geen eosinofiele pustels in het folliculepitheel. Op enkele plaatsen was er aanduiding van granuloomvorming met centraal eosinofiel materiaal en op de rand histiocyten. Het eosinofiele infiltraat breidde zich ook fors uit in het subcutane vetweefsel en was daarbij deels zeer opvallend perivascular gelegen, zonder vasculitis. In de PAS-kleuring werden geen gisten of schimmeldraden aangetroffen.

Diagnose

Syndroom van Wells bij een 2-jarig kind, idiopathisch.

Beloop

Ter evaluatie van het huidbeeld zagen wij patiëntje enkele malen terug. Er was sprake van episoden van jeukende, erythemateuze huidlaesies met enkele vesikels. Ter plekke van oude laesies zagen wij enige hyperpigmentatie. Er werd een expectatief beleid gevoerd.

BESPREKING

Het Wells-syndroom (synoniem: eosinofiele cellulitis) is een zeldzame aandoening, die in 1971 voor het eerst beschreven werd door George Wells.¹ De term eosinofiele cellulitis werd in 1979 geïntroduceerd door Wells en Smith, toen zij acht nieuwe soortgelijke casus presenteerden.² Het syndroom van Wells wordt voornamelijk beschreven bij volwassenen. Er zijn in de literatuur minder dan 30 gevallen op kinderleeftijd beschreven.^{3,4} De oorzaak van het syndroom van Wells is niet bekend. Wel zijn er geassocieerde aandoeningen en mogelijk uitlokkende factoren gerapporteerd, zoals insectenbeten, varicella, onchocerciasis, atopische constitutie, schimmelinfecties en myeloproliferatieve aandoeningen.³ Maar ook is associatie met toxocariasis, giardiasis,⁵ HSV-2,⁶ mollusca contagiosa,⁷ erysipelas,² het idiopathisch hypereosinofiel syndroom,⁸ geneesmiddelenreacties,³ Churg-Strauss vasculitis,⁹ diabetes mellitus,¹⁰ chirurgie en het fenomeen van Raynaud beschreven.¹¹ Meestal valt er echter geen uitlokkende factor te bespeuren.

De karakteristieke presentatie is een acuut prodromaal begin met branderigheid of jeuk ter plaatse gevolgd door cellulitisachtige, erythemateuze en oedemateuze laesies, die na 2 tot 3 dagen evolueren tot plaques met een veelal blauwgrijze of groengrijze teint. Meestal bevinden de laesies zich op de extremiteiten en de romp, zelden in het gezicht. Ook kunnen zich vesikels, blaren of pustels vormen. Klinisch kunnen de laesies worden aangezien voor een bacteriële cellulitis of erysipelas. De laesies verdwijnen in 2 tot 8 weken zonder littekenvorming. Het huidbeeld vertoont remissies en exacerbaties. De aandoening kan maanden tot jaren actief blijven.

Perifere eosinofilie tijdens een actieve ziekte-episode is bij ongeveer 50% van de patiënten gerapporteerd. Ziekte-activiteit correleert met een verhoogd gehalte aan eosinofiel kation-eiwit (ECP) en interleukine-5 (IL-5) in

het perifere bloed.¹² Ook een toegenomen hoeveelheid IgE is bij het syndroom van Wells beschreven.³

Histologisch wordt een zeer dicht, diffuus dermaal eosinofiel infiltraat met oedeem gezien, dat zich kan uitbreiden tot in de subcutis en zelfs tot in de fascie en de spier. Er kan subepidermaal oedeem zijn, soms zelfs zo uitgesproken, dat subepidermale blaarvorming optreedt. Na ongeveer een week ontstaan vlamfiguren, doordat eosinofielen degranuleren en degenereren en neerslaan op de collageenvezels. Deze vlamfiguren kunnen worden omgegeven door histiocyten en reuscellen. Deze granulomateuze kenmerken kunnen in een latere fase zeer prominent zijn.¹³ Vlamfiguren zijn echter niet specifiek voor het syndroom van Wells, maar zijn ook beschreven bij schimmel- of parasitaire infecties, bulleus pemfigoïd, folliculaire mucinosis en herpes gestationis. Vasculitis wordt bij het syndroom van Wells nooit gezien. De diagnose syndroom van Wells dient gebaseerd te zijn op anamnese, klinisch beeld en histopathologisch onderzoek, gecorreleerd aan de verschillende fasen van ontwikkeling tijdens het beloop van de aandoening. Het beloop is door Mitchell et al. ingedeeld in drie fasen (tabel 1).¹⁴

De differentieële diagnose van erythemateuze en oedeemateuze plaques op de extremiteiten en/of de romp bij kinderen dient behalve het syndroom van Wells ook insectenbeten, het hypereosinofiel syndroom (HES) en het Churg-Strauss-syndroom te omvatten.

Bij beide hier gepresenteerde patiënten konden we de diagnose syndroom van Wells stellen op basis van anamnese, klinisch en histologisch beeld. De anamne-

se en het seizoen (winter) waren niet suggestief voor insectenbeten. De histologie van insectenbeten toont naast een prominent dermaal oedeem voornamelijk een lymfocytair - met name perivascuair - infiltraat, waarbij de eosinofilie veelal minder uitgesproken is. De afwezigheid van ernstige systemische symptomen (tr. respiratorius), het benigne beloop en het histopathologisch ontbreken van vasculitis sluiten de diagnose allergische granulomatose van Churg-Strauss uit. Bovendien worden bij deze diagnose histologisch extravasculaire granulomen gezien met collageen-degeneratie en -necrose. HES wordt gekenmerkt door een gevarieerd beeld aan huidafwijkingen, zoals urticaria of een erythemateus, jeukend papulonodulair beeld in combinatie met perifere eosinofilie ($>1,5 \times 10^9/L$) gedurende ten minste 6 maanden. Daarnaast zijn er tekenen of symptomen van systemische betrokkenheid (lever, milt, hart of longen). Histopathologisch ziet men een variabel eosinofiel infiltraat, dat voornamelijk perivascuair gelegen is (in plaats van diffuus dermaal) met bijmenging van lymfocyten, plasma- en mestcellen. Vlamfiguren zijn zeldzaam in tegenstelling tot bij het Wells-syndroom en soms worden microthrombi gezien.

Bij de behandeling van het syndroom van Wells kunnen laag gedoseerde systemische steroïden verlichting geven. Succesvolle behandeling met minocycline 100 mg per dag in combinatie met nicotinamide is beschreven in een casereport.¹⁵ Griseofulvine en PUVA-behandeling zijn ook in de literatuur genoemd als therapeutische opties.¹⁶ Vaak is echter geen behandeling nodig, omdat in de meeste gevallen spontaan herstel optreedt.^{3,4}

LITERATUUR

1. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57: 46-56.
2. Wells GC, Smith NP. Eosinophilic cellulitis. *Br J Dermatol* 1979; 100: 101-9.
3. Anderson CR, Jenkins D, Tron V, et al. Wells' syndrome in childhood: Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 857-64.
4. Moossavi M, Mehregan DR. Wells'syndrome: a clinical and histopathologic review of seven cases. *Int J Dermatol* 2003; 42: 62-7.
5. Canonne D, Dubost-Brama A, Segard M, et al. Wells' syndrome associated with recurrent giardiasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 425-7.
6. Ludwig RJ, Grundmann-Kollmann M, Holtmeier W, et al. Herpes simplex virus type-2 associated eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome). *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (5 Suppl): S60-1.
7. Hamamoto Y, Ichimaya M, Yoshikawa Y, et al. Eosinophilic cellulitis associated with mollusca contagiosum. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1279-80.
8. Bogenrieder T, Griese DP, Schiffner R, et al. Wells' syndrome associated with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 137: 978-82.
9. Schuttelaar ML, Jonkman MF. Bullous eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) associated with Churg-Strauss syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 91-3.
10. Correia S, Garcia e Silva L. Sindroma de Wells Infantil. *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana* 1988; 16: 221-4.
11. Weiss G, Shemer A, Confino Y, et al. Wells' syndrome: report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol* 2001; 40: 148-52.
12. Espana A, Sanz ML, Sola J, et al. Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophilic cation protein and Interleukin-5. *Br J Dermatol* 1999; 140: 127-30.
13. MacKee PH, Calonje E, Granter SR. Pathology of the skin, 3rd edition. Elsevier Mosby: Philadelphia, 2005, pp 697-99.
14. Mitchell AJ, Anderson TF, Headington JT, et al. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. Wells' syndrome. *Int J Dermatol* 1982; 23: 198-202.
15. Stam-Westerveld EB, Daenen S, Meer JB van der, Jonkman MF. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): treatment with minocycline. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 157.
16. Diridl E, Hönigsmann H, Tanew A. Wells' syndrome responsive to PUVA therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137: 479-81.

REFERAAT

Redactie: dr. R.L. van Leeuwen en dr. T.J. Stoof

Geactiveerde keratinocyten en cellen van het immuunsysteem zijn beide noodzakelijk voor de ontwikkeling van psoriasis: Stat3 als ‘missing link’?

Leslie van der Fits, Errol Prens

In de pathogenese van psoriasis is nog veel onduidelijk. Zo is het bijvoorbeeld controversieel of de inflammatoire huidlaesies het resultaat zijn van primaire afwijkingen van keratinocyten, van cellen van het immuunsysteem, of van beide. De laatste jaren is er veel immunodermatologisch onderzoek gedaan bij genetisch gemanipuleerde muizen, waarbij specifieke genen tot overexpressie werden gebracht (transgene muizen) of juist werden verwijderd (knockout-muizen). Het is dus technisch mogelijk om bepaalde groeifactoren of cytokinen specifiek in de epidermis van deze muizen tot overexpressie te brengen. Onlangs is dat bijvoorbeeld gedaan met vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- β 1 (TGF β 1) en interferon- γ . Deze transgene muizen vertoonden chronische op psoriasis gelijkende huidontstekingen. Bij geen van de muizen in de studies die tot nu toe gepubliceerd zijn, zijn echter alle klinische en histologische kenmerken van psoriasis waargenomen. Het artikel dat in dit referaat besproken wordt, beschrijft een transgene muis met overexpressie van actief Stat3-eiwit in de epidermis. Deze muis vertoont een huidfenotype dat sterke gelijkenissen vertoont met huidlaesies van psoriasispatiënten.

STAT 3: WAT IS HET, EN WAT DOET HET?

Stat3 is een transcriptiefactor, d.w.z. een eiwit dat de expressie van specifieke genen reguleert, zoals VEGF, TGF (en intercellulair adhesie-molecuul-1 (ICAM-1)). Het heeft een rol in verschillende biologische processen, zoals celdeling, celoverleving en celmigratie. Stat3 wordt geactiveerd door diverse groeifactoren en cytokinen zoals epidermal growth factor (EGF), interleukine-6 (IL-6) en IL-20.

Onderzoek naar de rol van Stat3 in de dermatologie heeft zich met name gericht op wondgenezingsprocessen. Muizen zonder Stat3 (Stat3-knockout-muizen) vertonen een vertraagde wondgenezing. Bij normale muizen blijkt in vivo dat de Stat3-activiteit verhoogd is na verwonding, vooral langs wondranden. Wondgenezing en psoriasis lijken in diverse opzichten sterk op elkaar. Psoriasis kan worden beschouwd als een continue wondgenezingsreactie. Vanwege deze gelijkenis hebben de auteurs van het in dit referaat besproken artikel de link gelegd tussen Stat3 en de pathogenese van psoriasis.

STAT3 IN HUMANE PSORIASIS

Immunohistochemische kleuringen voor Stat3 laten zien dat in laesionale en niet-laesionale huid van psoriasispatiënten meer actief Stat3-eiwit aanwezig is dan in huid van gezonde personen. Verhoogde Stat3-activiteit lijkt specifiek te zijn voor psoriasis; het werd niet aangetoond in andere hyperproliferatieve dermatosen zoals chronische dermatitis, prurigo en lichen planus.

KLINISCHE EN HISTOLOGISCHE KENMERKEN VAN MUIZEN MET EXPRESSIE VAN CONSTANT ACTIEF STAT3 IN KERATINOCYTEN

Om de functie van het geactiveerde Stat3 in de pathogenese van psoriasis te bestuderen werden transgene muizen gemaakt die actief Stat3-eiwit tot overexpressie brengen in keratinocyten van de basale laag van de epidermis. Bij de geboorte vertonen deze muizen geen huidafwijkingen. Na ongeveer 2 weken ontstaan er echter spontaan rode schilferende laesies rond de staart, die zich uitbreiden naar de onderkant van de rug van de muis. Klinisch en histologisch onderzoek van deze laesies laat vele kenmerken van psoriasis zien: hyperkeratose, verlengde retelijsten, acanthose, parakeratose, hyperproliferatieve keratinocyten, een toegenomen aantal en verwijde capillairen in de papillaire dermis, dermale

Correspondentie-adres: Leslie van der Fits en Errol Prens, Afdeling Dermatologie en Afdeling Immunologie, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam, E-mail: c.vanderfits@erasmusmc.nl

Besproken artikel:

Sano S, Chan KS, Carbajal S, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immune cells required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nature Medicine* 2005;11:43-49.

mononucleaire infiltraten en ophopingen van neutrofiële granulocyten in de epidermis ('Munro-abcessen'). Ook moleculaire analyse van de laesies van deze muizen laat erg veel gelijkenissen zien met laesionale huid van psoriasispatiënten met betrekking tot de expressie van diverse eiwitten zoals keratinen.

Verwonding van niet-laesionale huid van deze muizen, bijvoorbeeld door middel van tape-stripping, resulteert in de ontwikkeling van soortgelijke laesies. Dit verschijnsel toont opvallende gelijkenissen met het Koebner-fenomeen bij psoriasispatiënten.

Concluderend lijkt het erop dat overexpressie van actief Stat3 in de epidermis van muizen leidt tot een verhoogde gevoeligheid voor externe stimuli zoals mechanische druk of tape-stripping, uiteindelijk resulterend in op psoriasis gelijkende huidlaesies.

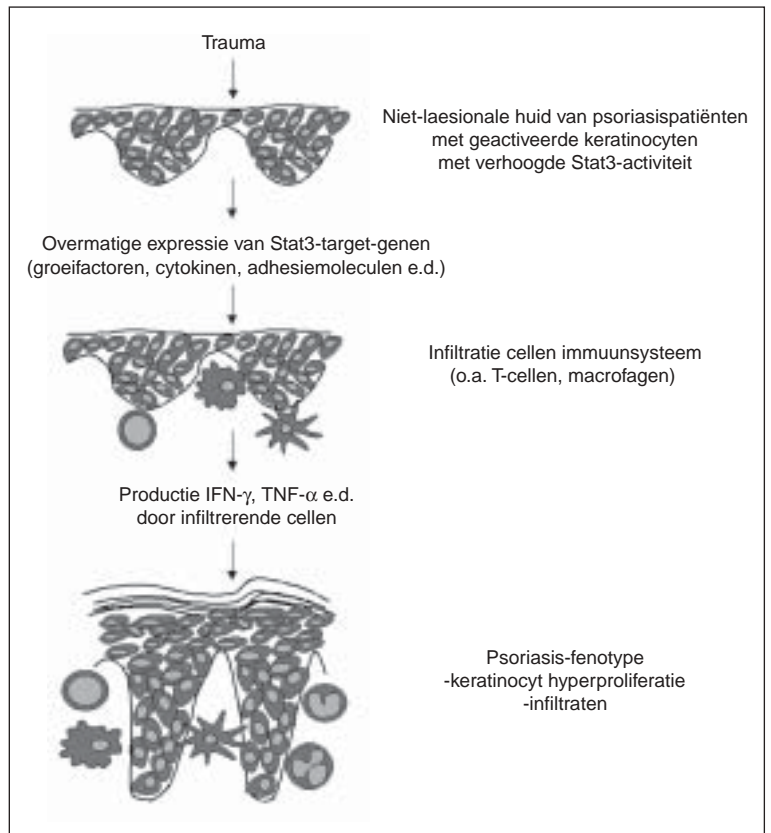
T-CELLEN ZIJN NOODZAKELIJK VOOR DE ONTWIKKELING VAN PSORIASIS IN STAT3 TRANSGENE MUIZEN

In de huidlaesies van Stat3 transgene muizen bevinden zich ook T-cel-infiltraten. Net als in psoriasis-huidlaesies bij mensen zitten CD4⁺ T-cellen vooral dermaal, en de CD8⁺ T-cellen epidermaal. Om de rol van T-cellen in dit psoriasis-model te onderzoeken werd de huid van de Stat3 transgene muizen getransplanteerd op muizen zonder eigen T-cellen. Na ingroei van deze transplantaten leidde tape-stripping van de getransplanteerde huid niet tot de ontwikkeling van huidlaesies. Deze konden dan echter wel weer worden geïnduceerd na injectie van geactiveerde T-cellen. Vergelijkbare transplantatie-experimenten met huid van niet-transgene muizen resulteerde niet in de inductie van het psoriasis-fenotype, ook niet na injectie van geactiveerde T-cellen.

Hieruit komt het beeld naar voren dat de ontwikkeling van psoriasis in het gepresenteerde muismodel het gevolg is van een samenspel tussen geactiveerde keratinocyten en T-cellen. Figuur 1 toont een samenvatting van het mogelijke werkingsmechanisme van het ontstaan van de huidlaesies in het beschreven muismodel, en mogelijk ook in psoriasispatiënten.

BETEKENIS VOOR DE KLINIEK

Constante activering van Stat3 wordt ook gevonden in diverse maligniteiten, waaronder plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied. Een manier om de Stat3-activiteit te remmen is om zogenaamde 'decoy oligonucleotiden' te gebruiken, kleine stukjes DNA die specifiek aan het Stat3-eiwit kunnen binden, en zo de werking van Stat3 remmen. Recente studies laten zien dat injectie van deze oligonucleotiden in de tumoren van muizen met plaveiselceltumoren een remming van de tumorgroei tot gevolg heeft.¹ Stat3 vormt dus een mogelijk therapeu-



Figuur 1. Schematische samenvatting van het mogelijke werkingsmechanisme van het ontstaan van huidlaesies in het beschreven muismodel.

tisch doelwit voor de behandeling van dit type tumoren.

Dat een dergelijke aanpak ook een therapeutisch effect kan hebben op psoriasis werd eveneens aangetoond in het besproken artikel. De auteurs hebben de Stat3 transgene muizen namelijk lokaal behandeld met de Stat3-remmende oligonucleotiden, na tape-stripping van de huid. Dit leidde tot vermindering van de klinische activiteit van de psoriasislaesies. Ook toediening van de oligonucleotiden na het ontstaan van de huidlaesies gaf herstel van de op psoriasis gelijkende huidafwijkingen. De penetratie van de Stat3-oligonucleotiden in huid van muizen lijkt probleemloos te verlopen en deze oligonucleotiden konden worden teruggevonden in de epidermis en in haarfollikels. Het mogelijke succes van de behandeling van psoriasispatiënten met dergelijke Stat3-remmende oligonucleotiden zal, in onze ogen, afhankelijk zijn van de penetratie van deze stoffen in de humane epidermis. Penetratie van oligonucleotiden in gezonde humane huid is vrij problematisch gebleken. Oligonucleotiden lijken echter beter te kunnen penetreren in psoriasis laesionale huid, mogelijk door de verstoorde barrièrefunctie in de laesies.²

Mede door de rol van geactiveerd Stat3 in diverse maligniteiten wordt er veel onderzoek gedaan naar moleculen die Stat3 kunnen remmen. Naast de hierboven beschreven oligonucleotiden zijn er nog andere moleculen geïdentificeerd die deze remmende werking hebben, en mogelijk bieden deze stoffen nieuwe therapeutische mogelijkheden voor psoriasis.

Samengevat toont het besproken artikel aan dat Stat3 een nieuw targetmolecuul is voor een potentieel succesvolle behandelingswijze van psoriasis. Door de vele gelijkenissen tussen de huidlaesies van de Stat3 transgene muizen en psoriasispatiënten vormt het beschreven muismodel tevens een goed diermodel voor verder psoriasisonderzoek.

LITERATUUR

1. Xi S, Gooding WE, Grandis JR. In vivo antitumor efficacy of STAT3 blockade using a transcription factor decoy approach: implications for cancer therapy. *Oncogene* 2005; 24:970-979.
2. White PJ, Atley LM, Wraight CJ. Antisense oligonucleotide treatments for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:75-81.

VERBEELDING VAN DE HUID

Sterker dan het vet

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Vel over been. Teveel huid voor te weinig lijf... 'In de laatste decennia is de belangstelling voor hongerkunstenaars zeer verminderd', aldus de openingszin van Kafka's *Een hongerkunstenaar*.¹ Deze laatste hongerkunstenaar blikt terug op zijn act: veertig dagen lang vasten, ten overstaan van gretig kaartjeskopend publiek. Wat de kijkers niet beseften, is hoe makkelijk hongerlijden in de ogen van de 'kunstenaar' zelf is. Elke voorstelling duurde veertig dagen. Dan 'werd de deur van de met bloemen versierde kooi geopend, een opgewonden menigte vulde het amfitheater, een militaire kapel speelde, twee dokters gingen de kooi binnen om de nodige metingen bij de hongerkunstenaar te doen, door een megafoon werden de uitkomsten aan de zaal meegedeeld'. Uiteindelijk kreeg hij 'zorgvuldig uitgekozen ziekenkost' voorgeschoteld. De prijs van het vasten was prikkelbaarheid, somberheid maar vooral eergevoel. Maar de glans van dit eerzame beroep verdween. Er kwam steeds minder publiek opdagen. In wanhoop verzucht hij 'Probeer maar eens iemand de kunst van het hongerlijden uit te leggen!' Een uitweg is er echter niet: hij moet vasten, hij kan niet anders. En hij vast door, zo lang dat zelfs alle verzorgers vergeten zijn dat hij dat doet. Totdat men hem ontdekt onder het vuile stro. Dan blijkt waarom hij vasten moet: hij kon geen eten vinden, dat hem smaakt. Het waren zijn laatste woorden.

FRITUURVET

Heel grote literatuur kan men – onder andere – lezen als allegorie, soms ook omdat de auteur dit bewust nastreefde: *Die Verwandlung* van Kafka, *Don Quichotte* van Cervantes of *Moby Dick* van Melville. Maar ook het omgekeerde komt voor: in retrospectief wil men soms fictie duiden op oneigenlijke wijze. Zo is Kafka's schets van de uiterste consequentie van een extreme keuze – 'meer' is het niet – uitgegroeid tot een icoon van anorexia nervosa (zie bijvoorbeeld Rebecca Dressers studie *Feeding the Hunger Artists*²). Kafka's hongerkunstenaar



Figuur 1.

is daarmee plotseling een gevalsbeschrijving geworden – in plaats van een gedachte-experiment in literaire vorm – en dreigt zelfs uit te groeien tot een gelijkenis of icoon. Hoewel literatuur uitnodigt tot vrijheid – in lezen, duiden en denken – valt verenging tot één interpretatie te betreuren.

De stapel Nederlandstalige bellettrie over anorexia is niet dik. *Het perpetuum mobile van de liefde* van Renate Dorrestein en Connie Palmens keukenmeidenroman *De vriendschap* schieten te binnen (al valt de term anorexia niet in dat laatste boek!). Het romandebuut *Ellen Ellen* van Remke van Veelen kan bovenop het leesstapelje (zie figuur 1).³ Het is het verhaal van twee vriendinnen, Elke en Ellen, die zozeer in elkaar opgaan dat zij wensen samen te vallen, als spiegelbeelden (de dubbele naam in de roman weerspiegelt dat). Ellen heeft daarbij de voorbeeldrol. Niet zonder reden zegt Ellen: 'ik wil perfect zijn', zonder dat duidelijk wordt wat deze perfectie inhoudt. Toch ontstaan minieme verschillen tus-

J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en adjunct-directeur medisch-specialistische kwaliteit van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht.

F. Meulenberg, publicist en in deeltijd verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam. Correspondentie-adres: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl

Het ideale lichaamsprofiel

Lengte > 170 cm; borstomvang < 82 cm; geen volledige borstontwikkeling; ruglengte = 40 cm; taille = 43 cm; heupen < 82 cm; lange en dunne armen van > 60 cm; lange dunne benen van > 100 cm, en lange dunne vingers/tenen. Tot aanbeveling strekt daarnaast: leeftijd < 28 jaar; onderontwikkelde secundaire geslachtskenmerken; afwezigheid okselhaar; verlies van hoofdhaar; spieren zichtbaar onder de huid, en kinderlijke uitstraling.

Aanbevolen karaktereigenschappen:

Ongebruikelijke eet- en drinkgewoonten; een gecontroleerd dag-schema; ten minste één praktische handicap; niet in staat om te gaan met stressvolle situaties, en moeite om beslissingen te nemen.



Figuur 2A.



Figuur 2B.

sen de vriendinnen. Zo eet Elke 'heel veel', in de ogen van Ellen. Dat bezorgt Elke een schuldgevoel, want zij wil op haar beurt 'perfect' voor Ellen zijn. Elke wordt meegezogen in de draaikolk van vriendschap, lotsverbondenheid en imitatie-drift als Ellen haar toespreekt: 'Niet meer eten.'

Hoewel Elke haar uiterste best doet, lukt het haar niet om nauwelijks te eten: 'Ellen zegt dat het komt door het vet. Het vet wil altijd meer, wil altijd uitgebreid worden. Wij moeten sterker zijn dan het vet.' En terwijl Ellen zieker en zieker wordt, ontstaan haarscheurtjes in de relatie tussen de vriendinnen. Ellen walgt van het stukje spierwit vel als een klasgenote zich vooroverbuigt. 'Frituurvet', noemt ze dit. Elke wil net als Ellen niet eten, maar dat lukt haar niet: 'Mijn maag gilt naar mij'. Maar haar bewondering voor haar vriendin is oprecht: 'Hoe sterk je bent als je het gegil kan weerstaan.' En Elke beseft dat het Ellen niet te doen is om 'aandacht' en ze weet heel zeker dat Ellen 'nooit, maar dan ook nooit idioot is'. Ellen sterft.

GEEN FOTOMODEL-ZIEKTE

Door dik en dun wordt beweerd dat het aantal anorexia nervosa-patiënten steeds toeneemt. Anorexia nervosa is bovendien een 'populair' ziektebeeld. De meeste leken hebben ervan gehoord, vooral via de media (van kranten tot en met speelfilms en televisie). Daar zit meteen het probleem. Want hoewel anorexia een uitstekende PR kent, is het een vertekend beeld. De belangrijkste oorzaak van de ziekte zou het slankheidsideaal zijn zoals dat in de media wordt gepresenteerd. 'Onzin', zegt Casper Schoemaker (psycholoog aan het Trimbos-instituut) in zijn pakkend getitelde boek *Anorexia bestaat niet*.⁴

Schoemaker gaat de vooroordelen te lijf in een uiterst heldere stijl en voorziet van een behoorlijke wetenschappelijke kennis van zaken. Natuurlijk, anorexia is een ernstig psychiatrisch ziektebeeld dat betrekkelijk weinig voorkomt. De weerlegging van de stelling 'anorexia een fotomodellenziekte' is eenvoudig: filmsterren hebben hooguit een licht ondergewicht, en dat is iets heel anders dan anorexia, want die zijn 'zó dun dat het pijn doet aan de ogen'. Hij schreef een mooi boek over de representatie van de anorexia in onze cultuur, waaruit blijkt dat in cultuuruitingen juist zeer vreemde en bizarre kanten van de ziekte aan bod komen, die in de media nauwelijks aandacht krijgen.

Een extreem geval vertegenwoordigt de tweeling Liesbeth en Angelique Raeven (1971). In 2000 verscheen een advertentie op de vacaturepagina van Het Parool. De firma L.A. Raeven Analyse & Research Service ging in die annonce op zoek naar iemand met een heel specifiek profiel (zie kader).

De advertentie omschrijft nauwgezet het profiel van een anorexia patiënt. De betreffende firma bestaat dan ook niet (Het Parool trapte in de list), maar was een verzinsel van kunstenaarscollectief 'L.A. Raeven'. Zij presenteren vooral video-installaties met henzelf in de hoofdrol. Zo zitten de zusjes in Wild Zone I op de grond, delen af en toe een crackertje, of drinken op hetzelfde moment een slokje water of wijn (zie figuur 2A en 2B). Af en toe valt een woord, de meeste tijd zwijgen ze. De galerie waar de video wordt vertoond, moet bovendien zorgen voor een penetrante lichaamsgeur. Hun werk is indringend en confronterend. Zij tonen het leven van een anorexia patiënt in alle elementaire naaktheid, overtuigd van de zinvolheid van een dergelijk leven. In hun beginwerken is nauwelijks distantie tot het onderwerp van hun kunstwerken: zij zijn de kunstwerken. Ironie – dat zovaak ademruimte verschaft – ontbreekt geheel. Pas in latere uitingen lijkt ironie binnen te sijpelen, want de titels van hun manifestatie zijn niet zonder grijns te lezen, zoals Thinspiration en The less calories, the longer you live.

Schoemaker ontmythologiseert eigenlijk de aandoe-ning, met een kien oog voor de bizarre kanten ervan. Anderen wensen op zijn minst een diepzinnigheid in anorexia gedrag, en liefst een soort ratio. Voor de broodmagere Italiaanse ethica Simona Giordano is dit gedrag niet 'gestoord' of zinloos, maar 'coherent en betekenisvol'.⁵ Welke betekenis blijft onduidelijk... Een honger-kunstenaar beoefent volgens haar geen kunst maar kiest voor een weloverwogen vorm van leven.

LITERATUUR

1. Kafka F. Een hongerkunstenaar. In: Verzameld werk. Amsterdam: Querido, 1981:789-97.
2. Dresser RS. Feeding the Hunger Artists: Legal Issues in Treating Anorexia Nervosa. *Wisconsin Law Review*; 1984:297-374.
3. Van Veelen R. Ellen Ellen. Amsterdam: Vassallucci, 2002.
4. Schoemaker C. Anorexia bestaat niet – Het beeld van anorexia nervosa in de media. Amsterdam: Arbeiderspers, 2002.
5. Giordano S. Qu'un souffle de vent: an exploration of anorexia nervosa. *J Med Ethics: Medical Humanities* 2002;28:3-8.

VERENIGINGSNIEUWS

Promotie Amber Goedkoop

Op 22 juni 2005 is collega Amber Y. Goedkoop aan de Universiteit van Amsterdam gepromoveerd op haar proefschrift getiteld: 'Effects of biological response modifiers in psoriasis and psoriatic arthritis'. Promotores waren prof.dr. J.D. Bos en prof. dr. P.P. Tak, copromotores waren dr. M.A. de Rie en dr. M.B.M. Teunissen. Amber schreef op ons verzoek de volgende samenvatting:

Het doel van het onderzoek, dat aan de basis lag van de thesis, was om de immunohistochemische veranderingen te onderzoeken in lesionale huid en gewrichten van patiënten met psoriasis vulgaris en artritis psoriatica (PsA) tijdens de behandeling met nieuwe biologische therapieën.

DIGITALE BEELDANALYSE

Door de ontwikkeling van nieuwe antipsoriatische therapieën, waarbij de evaluatie van de histologie van groot belang is, is er behoefte aan een beter reproduceerbare en meer tijdsefficiënte methode dan de huidige handmatige tellingen. Een voorbeeld van een nieuwe analysetechniek is de digitale beeldanalyse (DIA). Om DIA te testen werd de DIA-analyse van immunohistochemisch gekleurde huidcoupes (CD3⁺ T-cellen en E-selectine) vergeleken met handmatige tellingen (MQ) en met semi-kwantitatieve analyse (SQA). Er bleken significante correlaties te bestaan tussen de uitkomsten van DIA, MQ en SQA. De handmatige tellingen kostten aanzienlijk meer tijd dan DIA. Geconcludeerd werd dat de analyse van het inflammatoire infiltraat in lesionale psoriasis-huid door DIA ongeveer dezelfde resultaten geeft als de handmatige tellingen, maar dat DIA betrouwbaarder is en minder tijd kost.

INVLOED VAN ALEFACEPT OP ONTSTEKINGSINFILTRAAT

Vervolgens werd DIA gebruikt om veranderingen in het inflammatoire infiltraat in lesionale huid en synovium te evalueren na behandeling met alefacept, een LFA-3/IgG1 fusie-eiwit, in een open-label studie. Na afloop van de behandeling (12 weken) had het merendeel van de patiënten meer dan 50% reductie van de PASI vergeleken met die van voor de behandeling. Tevens werd

een geleidelijke reductie van het aantal CD8⁺-cellen in de epidermis en CD4⁺-cellen in de dermis gezien. Bij patiënten met een goede klinische respons verdwenen effector/memory T-cellen geheel uit de epidermis. Ook de gewrichtsklachten verbeterden na alefacept behandeling, met een significante afname van het aantal CD4⁺ T-cellen in het synovium na behandeling, en een significante reductie in effector/memory T-cellen in het synovium van patiënten die goed op de behandeling reageerden. Dit toont aan dat effector/memory T-cellen een belangrijke rol spelen in de pathogenese van psoriasis en PsA, en dat alefacept in staat is het aantal van deze cellen te reduceren in lesionale huid en gewrichten van patiënten met psoriasis en PsA.

EFFECTEN VAN ANTI-TNF- α THERAPIE OP LAESIONALE HUID EN GEWRICHTEN

In de overige studies van het proefschrift werden de effecten van anti-TNF- α therapie op laesionale huid en gewrichten van psoriasispatiënten onderzocht. In een



gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie onderzochten we of apoptose een rol speelt in het werkingsmechanisme van infliximab in de behandeling van psoriasis en PsA. Achtenveertig uur na de behandeling werd er geen toename van apoptotische cellen aangetroffen (caspase-3-kleuring en TUNEL-assay). Wel vonden we na 4 weken behandeling een significante afname van het aantal bloedvaten in de dermis en het synovium, een significante afname in neovascularisatie in de huid en het synovium, en een significante afname in de expressie van adhesiemoleculen op bloedvaten in huid en synovium. Tevens werd een licht verlaagde expressie van vascular endothelial growth factor (VEGF) in zowel huid als synovium gevonden. De klinische parameters waren na 16 weken significant verbeterd.

Een andere anti-TNF- α -behandeling is etanercept, een fusie-eiwit dat is opgebouwd uit twee identieke delen van een recombinante TNF-receptor (p75) monomeer en het Fc-gedeelte van humaan IgG1. Bij alle patiënten die werden behandeld met etanercept trad meer dan 50% reductie van de PASI op vergeleken met de PASI aan het begin van de behandeling en bij 1 patiënt trad meer dan 75% reductie van de PASI op. In de laesionale huid van patiënten die werden behandeld met etanercept zagen we een sterke afname van het aantal T-cellen in de epidermis en de dermis na 4 weken, terwijl dat bij patiënten die werden behandeld met placebo niet het geval was. Tevens werd een afname in de expressie van de adhesiemoleculen ICAM-1, VCAM-1 en E-selectine bij deze patiënten gezien.

CONCLUSIES

Met de komst van nieuwe 'biologische' therapieën voor psoriasis en PsA is het mogelijk het immuunsysteem selectief te beïnvloeden. Dit staat ons toe gericht

wetenschappelijk onderzoek te verrichten naar de factoren die van belang zijn in de immunopathogenese van psoriasis en arthritis psoriatica. De drie biologicals die wij bestudeerden (alefacept, infliximab en etanercept) induceren alle een afname van het aantal T-cellen in laesionale huid en synovium. Het mechanisme hierachter is nog niet geheel opgehelderd, maar berust mogelijk (deels) op een afname van de expressie van adhesiemoleculen, leidend tot een afname van influx van T-cellen naar huid en synovium.

BUKKEN OF IN JE HANDEN KNIJPEN

Zoals altijd heeft de redactie een blik geworpen op de Stellingen behorende bij het proefschrift. Stelling nummer 8 is grappig en luidt 'Gebukt gaan onder je huid-aandoening is niet gemakkelijk als je ook gewrichtsklachten hebt'. Daarbij moet overigens bedacht worden dat arthritis psoriatica van de gewrichten die gebruikt worden bij het bukken aanzienlijk minder vaak voorkomt dan arthritis van bijvoorbeeld de gewrichten in de handen. In dat kader dringt zich – meeliftend op Ambers werk – de volgende stelling op: 'Mensen met psoriasis kunnen zich in de handen knijpen wanneer ze geen gewrichtsklachten hebben' (toekomstige promovendi: gebruiken mag, graag zelfs, maar natuurlijk liefst wel met bronvermelding).

De redactie wil collega Goedkoop graag van harte feliciteren met haar promotie. Het onderzoek dat door haar en de Afdeling Dermatologie van het AMC/UvA is verricht vormt een belangrijke schakel in de zoektocht naar effectieve behandelingen voor en naar de ontrafeling van het mysterie dat psoriasis heet..

Anton C. de Groot, hoofdredacteur

Derde herziening richtlijn melanoom van de huid

Het melanoom van de huid is de meest agressive vorm van huidkanker. Deze tumor komt steeds vaker voor in Nederland en andere westerse landen. Belangrijke internationale wetenschappelijke ontwikkelingen zijn aanleiding geweest voor de Nederlandse Melanoom Werkgroep om de bestaande richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van het melanoom van de huid uit 1997 te herzien. Voor het eerst is deze richtlijn 'evidence based' tot stand gekomen. Tevens is bijzonder dat naast een team van medisch specialisten ook vertegenwoordigers van de Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen en de patiëntenvereniging Stichting Melanoom bij de richtlijnontwikkeling betrokken zijn geweest. De nieuwe richtlijn heeft inmiddels op de meeste punten landelijk een groot draagvlak verworven.

Een samenvatting van de richtlijn is recentelijk gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG 2005;149:1839-1844), de belangrijkste aanbevelingen zijn:

- a. Vroegdiagnostiek blijft van eminent belang om te voorkomen dat het melanoom zich ontwikkeld heeft tot een stadium waarin uitzaaiingen optreden. Aangezien het melanoom familiair kan voorkomen en hierbij lijkt te ontstaan uit onregelmatige moedervlekken is navraag naar melanomen in de familie van de patiënt essentieel.
- b. De nauwkeurigheid van de klinische diagnose kan aanzienlijk worden verhoogd door gebruik van een

dermoscoop. De kans om een melanoom te missen wordt hierdoor verkleind.

- c. Om een recidief na verwijdering van de oorspronkelijke tumor te voorkomen hebben chirurgen gedurende vele jaren zeer ruime excisies toegepast. Uit klinisch wetenschappelijk onderzoek is inmiddels gebleken dat deze ingreep beduidend krappere kan geschieden. Dit levert een veel kleiner litteken op met gelijke overlevingskansen.
- d. Voorlopige gegevens over de betekenis van de schildwachtprocedure (bekend geworden na de openbare verdediging van de richtlijn in juni 2004) zijn niet verwerkt. Ten aanzien van deze schildwachtprocedure verwacht de werkgroep het beschikbaar komen van belangrijke, meer definitieve wetenschappelijke resultaten in 2007.
- e. Patiënten met uitzaaiingen wordt aangeraden om deel te nemen aan gecontroleerd klinisch wetenschappelijk onderzoek in de grote kankercentra, omdat alleen langs deze weg verbetering van het behandelingsresultaat kan worden bereikt.

De volledige richtlijn is in te zien op de website van het CBO (www.cbo.nl), op Oncoline (www.oncoline.nl) en ook op onze eigen website www.nvdv.nl onder Richtlijnen. Voor nadere informatie: Prof.dr. Dirk Ruiten, voorzitter Richtlijnwerkgroep Melanoom, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen of Dr. Liesbeth Bergman, Hoofd Medische Zorg, Integraal Kankercentrum West, Leiden.

pag 372

3x bijsluiter / 1x stopper

cover III

adv Novartis Elidel fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc