

&

# Dermatologie & Venereologie

## Artikelen

Huidafwijkingen bij diabetes mellitus

Brooke-Spiegler-syndroom: kliniek en moleculaire achtergrond

Atypisch fibroxanthoom

## Leerzame ziektegeschiedenissen

- Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp: een niet-zeldzame en vaak niet-pustuleuze aandoening
- Gadolinium: een uitlokkende factor van nefrogene systemische fibrose?

## Clinicopathologische correlatie

- Langerhanscelhistiocytosis
- 'Indeterminate'-celhistiocytose

## Ingezonden brief

Allergenen in cosmetica: gerichte advisering voor patiënten

## Verbeelding van de huid

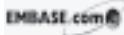
Het blootleggen van het onderhuidse



cover II

adv Wyeth Enbrel fc

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



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

**HOOFDREDACTIE**

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

**REDACTIE**

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

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

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

**RUBRIEK REFERAAT**

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

**RUBRIEK VERENIGING**

Dr. D. de Hoop

**RUBRIEK VERBEELDING VAN DE HUID**

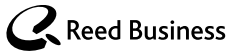
Dr. A.C. de Groot

**REDACTIEADRES**

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud  
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel.: 0243613724  
Fax: 024-3541184, E-mail: redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

**INZENDING VAN KOPIJ**

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



[www.elseviergezondheidszorg.nl](http://www.elseviergezondheidszorg.nl)

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

**ABONNEMENTEN**

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

**ADVERTENTIE-EXPLOITATIE**

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

**COPYRIGHT**

© 2007 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

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

**BIJLAGEN**

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

**ALGEMENE VOORWAARDEN**

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

ISSN 0925-8604



**INHOUD**

**ARTIKELN**

- 282 Huidafwijkingen bij diabetes mellitus**  
*A. de Groot, J. Toonstra, E. van Rijswijk*
- 292 Brooke-Spiegler-syndroom: kliniek en moleculaire achtergrond**  
*L.J.M.T. Parren, M.A.M. van Steensel, M. van Geel, A.M.W. van Marion, P.M. Steijlen, P. Poblete-Gutiérrez, J. Frank*
- 298 Atypisch fibroxanthoom**  
*M.I.A. Koetsier, W.A.M. Blokk, R.J. van Dooren-Greebe, R.W.A. Janssens*

**LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN**

- 303 Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp: een niet-zeldzame en vaak niet-pustuleuze aandoening**  
*S.M. Beukers, M.C. Pasch, T.J. Stoof, Th.M. Starink*
- 306 Gadolinium: een uitlokkende factor van nefrogene systemische fibrose?**  
*S.M. Franken, M. Vervloet, Th.M. Starink, T.J. Stoof*

**CLINICOPATHOLOGISCHE CORRELATIE**

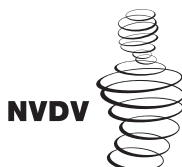
- 309 Langerhanscelhistiocytosis**  
*B. Peters, W.A.M. Blokk, M.M.B. Seyger*
- 313 'Indeterminate'-cellhistiocytose**  
*M.W.H. Timmermans, E.H. Jaspars, T.J. Stoof*

**INGEZONDEN BRIEF**

- 316 Allergenen in cosmetica: gerichte advisering voor patiënten**  
*R.T.H. van Welie, C. Simons*

**VERBEELDING VAN DE HUID**

- 318 Het blootleggen van het onderhuidse**  
*F. Meulenbergh, J. van Everdingen*



# Huidafwijkingen bij diabetes mellitus

Anton de Groot, Johan Toonstra<sup>1</sup>, Eric van Rijswijk<sup>2</sup>

## INLEIDING

Dermatologen zien met enige regelmaat huidafwijkingen die kunnen duiden op een onderliggende endocrinologische aandoening. Het herkennen daarvan is belangrijk, omdat de patiënt dan behandeld kan worden aan zijn endocrinopathie. Anderzijds vergemakkelijkt kennis over cutane manifestaties van deze aandoeningen de diagnostiek bij patiënten met een bekende endocrinologische afwijking, die bijvoorbeeld door de internist-endocrinoloog vanwege een huidafwijking verwezen zijn. In eerdere referaten in dit tijdschrift werden de cutane manifestaties van afwijkingen van de schildklier en de bijnierschiklieren, het syndroom van Cushing, de ziekte van Addison, hypofysaire insufficiëntie, acromegalie en hyperandrogenisme besproken.<sup>1,2</sup> In dit artikel worden de huidmanifestaties van diabetes mellitus, verreweg de meest voorkomende endocrinologische aandoening, gepresenteerd.

## DIABETES MELLITUS<sup>3,4</sup>

Diabetes mellitus is een metabole aandoening die wordt gekenmerkt door verhoogde glucosespiegels in het bloed (zowel na het eten als bij vasten) en een groot aantal complicaties, vooral in de bloedvaten, de ogen, de nieren en het zenuwstelsel. Diabetes heeft twee vormen, type 1 en type 2. Meer dan 90% van de patiënten heeft diabetes type 2, dat vooral gezien wordt bij ouderen met overgewicht. Hierbij ontstaat de diabetes door een complexe pathofysiologie met resistentie tegen de werking van insuline in het lichaam en onvoldoende secretie van insuline in de pancreas. Type 1 diabetes, dat voorkomt bij 5-10% van de totale groep en dat vaak al op jonge leeftijd wordt gediagnosticeerd, ontstaat door een auto-immuunproces, waardoor de insulineproducerende cellen in de eilandjes van Langerhans in de pancreas vernietigd worden. In een enkel geval heeft diabetes een andere oorzaak, zoals medicamenteuze therapie met prednisolon of zwangerschap.

Diabetes mellitus is een zeer veel voorkomende endo-

## Samenvatting

In dit artikel worden de cutane manifestaties van diabetes mellitus besproken. De vasculaire afwijkingen bij diabetes kunnen aanleiding geven tot erysipelas-achtig erytheem, rubeosis, diabetische dermopathie, gangreen en ulcera van de voet. Patiënten met diabetes zijn - vooral wanneer slecht op therapie ingesteld - gevoeliger voor infecties met streptokokken, stafylokokken en *Candida albicans*. Ernstige tot potentieel dodelijke infecties zijn maligne otitis externa en necrotiserende fasciitis. De behandeling met insuline kan aanleiding geven tot allergische reacties en lipoatrofie en -hypertrofie. Orale antidiabetica veroorzaken soms exanthemen van de huid. Resistentie tegen endogeen insuline kan zich uiten als acanthosis nigricans. Daarnaast zijn er nog diverse andere huidafwijkingen die specifiek zijn voor diabetes (bullosis diabetorum) of frequenter bij patiënten met diabetes lijken voor te komen zoals necrobiosis lipoidica, scleroedema, vitiligo en skin tags.

## Summary

In this article the cutaneous manifestations of diabetes mellitus are discussed. The diabetic vascular abnormalities may give rise to erysipelas-like erythema, diabetic rubeosis, diabetic dermopathy, gangrene, and foot ulcers. Patients with diabetes - especially when not properly managed - are more susceptible to skin infections with *Staphylococcus aureus*, group A *Streptococcus haemolyticus* and *Candida albicans*. Serious to potentially life-threatening infections include malignant otitis externa and necrotising fasciitis. Treatment with insulin may give rise to allergic reactions and lipoatrophy and -hypertrophy. Oral antidiabetics may induce exanthematous skin reactions. Tissue resistance to insulin is a major feature underlying the development of acanthosis nigricans. In addition, various other skin manifestations appear to occur exclusively (diabetic bullae) or more frequently in diabetics including necrobiosis lipoidica, scleredema, vitiligo, and skin tags.

**diabetes mellitus - huidafwijking -  
endocrinopathie - endocrinologische  
afwijking**

**diabetes - skin disorder - endocrinopathy -  
endocrinological disorder**

<sup>1</sup> dermatoloog, Meander Medisch Centrum, Baarn

<sup>2</sup> huisarts, Afdeling Huisartsgeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. A.C. de Groot, arts, Schipslootweg 5, 8351 HV Wapserveen, tel.: 0521-320332,

E-mail: antondegroot@planet.nl.

crinologische aandoening. In 2003 hadden ruim 600.000 mensen in Nederland diabetes mellitus: 292.500 mannen en 316.400 vrouwen (schattingen op basis van huisartsenregistraties); momenteel lijden 850.000 mensen

in Nederland aan diabetes. Jaarlijks wordt bij circa 560 kinderen van 0-14 jaar de diagnose type 1 diabetes mellitus gesteld. Het aantal patiënten met diabetes is sinds de tweede helft van de jaren negentig sterk gestegen, dit geldt zowel voor type 1 als voor type 2 diabetes. Type 2 diabetes komt ook op steeds jongere leeftijd voor, bijvoorbeeld bij dertigers en veertigers.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van type 2 diabetes zijn een genetische aanleg, ernstig overgewicht, een abdominale vetverdeling, gebrek aan lichamelijke activiteit en voedingsfactoren. Met name een hoge inname van energie en verzadigd vet en een lage inname van onverzadigd vet en vezels verhogen het risico op diabetes. De toename van het aantal patiënten met type 2 diabetes is het gevolg van de sterke toename van het aantal mensen met ernstig overgewicht en een gerichte vroege opsporing van onbekende diabetes.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van type 1 diabetes zijn naast een genetische aanleg niet bekend, maar waarschijnlijk spelen virussen en voeding ook een rol. Het is onduidelijk waarom het aantal gevallen van type 1 diabetes is toegenomen.

Op basis van alleen demografische ontwikkelingen zal het absolute aantal personen met diabetes mellitus tussen 2005 en 2025 met 32,5% stijgen. Daarnaast is het waarschijnlijk dat dit aantal nog harder stijgt door de toename van het aantal mensen met overgewicht. Diabetes neemt daarmee epidemische vormen aan en kan over 15 jaar 1 op de 20 Nederlanders treffen.

## CUTANE MANIFESTATIES VAN DIABETES MELLITUS<sup>3,5,9</sup>

Huidafwijkingen komen bij patiënten met diabetes frequent voor; meer dan 50% van de patiënten met diabetes ontwikkelt in de loop van zijn ziekte één of meer cutane aandoeningen of symptomen. Zoals te verwachten worden bij diabetes type 1 wat vaker huidziekten met een auto-immuunogenese gezien, terwijl infectieuze processen van de huid frequenter voorkomen bij type 2. Over het algemeen treden de dermatosen op bij patiënten die al bekend zijn met diabetes, maar ze kunnen ook het presenterende symptoom zijn of zelfs al jaren voordat de diagnose diabetes wordt gesteld ontstaan. De cutane manifestaties van diabetes, waartoe ook complicaties van de behandeling ervan gerekend worden, zijn samengevat in tabel 1.

### Huidsymptomen van diabetische vasculaire afwijkingen<sup>10</sup>

Bij diabetes kunnen zowel de kleine als de grote bloedvaten zijn aangedaan. Diabetische microangiopathie ontstaat door proliferatie van endotheelcellen en deposities van PAS-positief materiaal in de basaalmembranen van arteriolen, capillairen en venulen, resulterend in kleinere vaatlumina. Deze microangiopathie is mogelijk de primaire expressie van diabetes en gaat vooraf aan manifeste

Tabel 1. Huidmanifestaties van diabetes mellitus

#### Huidsymptomen van diabetische vasculaire afwijkingen

- Op erysipelas gelijkend erytheem
- Gangreen van de voet
- Ruberosis
- Diabetische dermatopathie
- Diabetische ulcera
- Neuropathische ulcera
- Diabetische voet

#### Huidinfecties bij diabetes mellitus

- Huidinfecties met *Candida albicans*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*
- Necrotiserende fasciitis
- Maligne otitis externa
- Erythrasma

#### Dermatologische complicaties van de behandeling van diabetes mellitus

- Allergische reacties
- Lipoatrofie
- Lipo hypertrofie
- Complicaties van continue subcutane insuline-infusie (insulinepomp)
- Reacties op orale antidiabetica

#### Overige (mogelijke) manifestaties van diabetes mellitus

- Acanthosis nigricans
- Necrobiosis lipoidica
- Scleroedema
- Granuloma annulare
- Carotenodermie (gele huid)
- Diabetische bullae
- Skin tags (acrochordon)
- Stijve gewrichten en wasachtige huid
- Eruptieve xanthomen
- Vitiligo
- Lichen planus
- Pruritus (gegeneraliseerd, anogenitaal)
- Verworven perforerende dermatose
- Nagelafwijkingen (onychomycose, dystrofie, onycholyse, verkleuring, paronychia)

afwijkingen daarvan. Microangiopathie is verantwoordelijk voor de retinopathie, nefropathie en mogelijk ook voor de neuropathie en diabetische dermatopathie. Een late manifestatie is nat gangreen van de voeten.

Atherosclerosis is de tweede vorm van diabetische vaatziekte. Deze manifesteert zich als claudicatio intermittens en een bleke en koude huid distaal op de extremiteiten. Mogelijke gevolgen zijn myocardinfarct, cerebrale trombose, nefrosclerose en ischemisch gangreen van de benen en voeten.

#### *Op erysipelas gelijkend erytheem*

Deze diabetische manifestatie wordt vooral gezien bij oudere patiënten. Het wordt gekenmerkt door scherp begrensd gebieden van erytheem op de benen of voeten. Sommige patiënten hebben een onderliggende botdestructie door insufficiëntie van de kleine bloedvaten.

*Rubeosis*

Bij patiënten met langjarig bestaande diabetes kan soms een roze-rode verkleuring van het gezicht (rubeosis faciei) en incidenteel van de handen en voeten gezien worden. Deze afwijkingen zijn wel toegeschreven aan verminderde vaattonus of aan diabetische microangiopathie.

*Diabetische dermopathie*

Deze complicatie van diabetes treedt bij 40-55% van de patiënten op. De frequentie neemt toe met de leeftijd en de duur van het bestaan van de diabetes, maar wordt ook veel gezien bij jonge mensen met langjarig bestaande type 1 diabetes. De laesies van dermopathie zijn meestal op de voorzijde van de onderbenen gelokaliseerd en soms op de onderarmen, de dijen en over botuitsteeksels. In een periode van ongeveer een week ontstaan in aanvallen vier of vijf dofrode maculae of papels met een diameter van 5-12 mm. Deze kunnen blijven bestaan of geleidelijk verdwijnen. De persisterende afwijkingen evolueren tot gehyperpigmenteerde iets verzonken littekens (figuur 1). Diabetische dermopathie komt tweemaal zo vaak bij mannen als bij vrouwen voor en vooral bij patiënten die al andere orgaanschade door de diabetes hebben zoals retinopathie, neuropathie<sup>11</sup> en nierbeschadiging. De afwijking lijkt niet te worden veroorzaakt door lokale ischemie.<sup>12</sup>

Identieke afwijkingen worden ook bij mensen die geen diabetes hebben gezien, maar de aanwezigheid van vier of meer laesies duidt op diabetes. Er zijn geen effectieve behandelingen bekend.

*Diabetische ulcera*<sup>13</sup>

Van alle huidaandoeningen die geassocieerd zijn met diabetes mellitus, hebben huidulcera verreweg de meeste klinische betekenis. Ongeveer 15% van de patiënten met diabetes zal ooit een ulcus aan de voet krijgen en deze ulcera zijn tezamen met gangreen de belangrijkste redenen voor klinische opnames van patiënten met diabetes. Diabetes is de belangrijkste oorzaak van niet-traumatische amputaties; in ongeveer 85% van deze gevallen gaat hier een voetulcus aan vooraf. Bij het ontstaan van diabetische huidulcera spelen microangiopathie, macroangiopathie alsmede neuropathie een belangrijke rol.

*Neuropathische ulcera*

Pijnloze langzaam dieper wordende ulcera van de voetzool en andere drukpunten zijn verdacht voor het bestaan van diabetische neuropathie. De afwijking kan beginnen als een subepidermale hemorrhagische bulla en ontwikkelt zich tot een rond uitgeponst ulcus, meestal in het midden van een callusplek (malum perforans) (figuur 2). De patiënten kunnen sensorische afwijkingen van de benen hebben zoals een dof gevoel, tintelingen, pijn en branderigheid. 'Burning feet' en 'restless legs' komen vaak voor en verergeren 's nachts. De neuropathische origine kan worden vastgesteld aan de hand van verminderde sensibiliteit. Voor het testen van oppervlakkige aanrakingszin wordt vooral gebruik gemaakt van

(Semms-Weinstein) monofilamenten, en in mindere mate van de klassieke stemvork. Dit onderzoek behoort tot het jaarlijkse onderzoek dat een patiënt met diabetes behoort te ondergaan.

*Diabetische voet*

De diabetische voet heeft een multifactoriële etiologie. Perifere neuropathie veroorzaakt ulcera, verminderde spierbewegingen en afname van gevoelszin. De voet heeft een verhoogd voetgewelf en hamertenen en er is interdigitale maceratie die tot bacteriële en schimmelinfecties aanleiding geeft. Diabetische angiopathie leidt tot ulceratie, die gecompliceerd kan worden door necrose, gangreen en osteomyelitis. De diagnostiek en behandeling van diabetische ulcera werd onlangs in dit tijdschrift beschreven door Loots en Mekkes.<sup>14</sup> Het spectrum van infecties aan de diabetische voet en hun behandeling werd onlangs in overzichtsartikelen gepresenteerd.<sup>15,16</sup>

**Huidinfecties bij diabetes mellitus**<sup>17</sup>

Huidinfecties komen bij 20-50% van de patiënten met diabetes voor, vaker bij patiënten met type 2. Een slechte instelling van de diabetes is vaak geassocieerd met infecties, maar het kan moeilijk zijn om te bepalen of de hyperglykemie de oorzaak of het gevolg is van de infecties. De verhoogde gevoeligheid voor huidinfecties lijkt te berusten op vele factoren, waaronder slechte microcirculatie, hypohidrosis, perifere vaakziekte, perifere neuropathie en de verminderde immunrespons bij patiënten met diabetes.

Patiënten die slecht op therapie zijn ingesteld zijn vaker op de huid gekoloniseerd met *Candida albicans*, stafylokokken en streptokokken en neigen ook meer tot huidinfecties met deze micro-organismen. Candida-infecties van de mond (door een hoog glucosegehalte in het speeksel), van de nagelriemen, genitalia en van de plooien kunnen het presenterende symptoom van diabetes zijn. Ook komt het vaak voor bij bekende maar slecht ingestelde mensen met diabetes. Vrouwen met hyperglykemie hebben een verhoogde kans op candidiasis vaginalis. Bij mannen is hardnekkige balanitis soms een probleem, waarbij recidiverende candidiasis aanleiding kan geven tot phimosis.

*Necrotiserende fasciitis*<sup>18</sup>

Necrotiserende fasciitis is een weinig voorkomende, maar potentieel dodelijke infectie van de weke delen die frequenter optreedt bij patiënten met diabetes. Er is vaak sprake van een menginfectie met *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, anaërobe streptokokken en *Bacteroides*. In ongeveer 80% van de gevallen ontstaat een necrotiserende fasciitis in aansluiting aan een op zich onschuldige huidlaesie zoals een steenpuist, een insectenbeet of een injectiewondje. Ook decubitus ulcera kunnen als porte d'entrée voor de bacteriën fungeren. De infectie kan overal optreden, maar wordt vooral gezien op de extremiteiten en het perineum.

Het beeld begint als een cellulitis met roodheid, zwelling en pijn. Binnen 24 tot 48 uur wordt de kleur van



Figuur 1. Diabetische dermopathie.

de huid donkerder en ontstaan er blaren. Blaren kunnen ook op normaal uitziende huid optreden. In dit stadium is er vaak al een uitgebreide beschadiging van het onderliggende weefsel zoals de fascie en de spieren (myonecrose). Crepitaties kunnen bij ongeveer 10% van de patiënten gehoord worden en in deze fase zijn ze vaak al ernstig ziek met hoge koorts. Zelfs wanneer de patiënten snel gehospitaliseerd en behandeld worden met hoge doses intraveneuze antibiotica en chirurgische débridement, is er een grote kans op verlies van een geïnfecteerde ledemaat of zelfs op het overlijden van de patiënt (20-30%).

Bij patiënten met diabetes dient de mogelijkheid van een necrotiserende fasciitis te worden overwogen wanneer er sprake is van cellulitis en de patiënten hebben ook systemische tekenen van infectie zoals tachycardie, leukocytose, forse hyperglykemie of acidose. Helaas zijn de symptomen van een systemisch infectieus proces bij veel mensen met diabetes initieel niet erg duidelijk en pijn kan verminderd of afwezig zijn door perifere neuropathie.

#### *Maligne otitis externa*

Maligne otitis externa is een invasieve infectie van de uitwendige gehoorgang en de schedelbasis, die optreedt bij immuungestoorde patiënten en oudere patiënten met diabetes.<sup>19</sup> Hierbij spelen microangiopathie van de gehoorgang met slechte doorbloeding van de pinna en een toename van de pH in het cerumen bij diabetische patiënten een rol. Er is geen relatie met hyperglykemie. In meer dan 95% van de gevallen wordt maligne otitis externa veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*.



Figuur 2. Malum perforans.



Figuur 3. Door IgE gemedieerde allergische reactie op insuline.

De infectie begint met pijn in het oor en purulente afscheiding. De uitwendige gehoorgang, de pinna en de huid rond het oor zijn rood, gezwollen en drukpijnlijk. In de gehoorgang is soms granulatieweefsel aanwezig. Indien niet adequaat behandeld wordt kan de infectie zich uitbreiden naar de schedelbasis en voortschrijden tot meningitis, cerebritis en trombose van de intracraniele aderen.

#### **Dermatologische complicaties van de behandeling van diabetes mellitus<sup>20</sup>**

##### *Allergische reacties<sup>21</sup>*

Vijfentwintig jaar geleden zouden allergische reacties nog bij ongeveer de helft van alle patiënten zijn voorgekomen. Tegenwoordig zijn ze veel minder frequent, maar de meeste patiënten hebben nog wel een of andere immunologische reactie op insuline, vooral het ontstaan van lage titers van aan insuline bindende antilichamen. Minder dan 3% van diegenen die behandeld worden met gezuiverde humane insuline ontwikkelt lokale reacties en slechts 0,01% krijgt een systemische allergische reactie. Reacties kunnen ook optreden op toevoegingen zoals protamine.

Lokale allergische reacties treden op op de injectieplaats, jeuken, zijn erythemateus en soms geïndureerd. Soms ontstaan urticariële ('wheal-and-flare') reacties die na een uur weer verdwenen zijn en veroorzaakt worden door IgE-antilichamen tegen insuline (figuur 3). Dergelijke reacties ontstaan doorgaans ongeveer een week na aanvang van de behandeling met insuline.

Frequenter zijn door IgG gemedieerde bifasische reacties, eerst een 'wheal-and-flare,' gevolgd door een versterkte reactie na 4-6 uur. Deze allergische manifestaties verdwijnen binnen 24 uur, maar induratie kan langer blijven bestaan. Ook kunnen vertraagd-type (IV) allergische reacties optreden, die 8-12 uur na de injectie ontstaan, na 24 uur maximaal zijn en na enkele dagen weer verdwijnen. Systemische allergische reacties met gegeneraliseerde urticaria, angio-oedeem en collaps zijn zeer zeldzaam.

#### *Lipoatrofie*

Lipoatrofie wordt gekenmerkt door verlies van subcutaan vet op de plaats van de insuline-injectie (figuur 4). Deze aandoening komt vooral voor bij jonge vrouwen 6-24 maanden na het starten van de behandeling met insuline. Vóór de introductie van de gezuiverde humane insuline kwam deze bijwerking bij 25-55% van de patiënten voor. Tegenwoordig ontwikkelt minder dan 10% van de patiënten met diabetes lipoatrofie.

De pathogenese van deze complicatie is niet bekend. Mogelijkheden zijn lipolytische componenten in bepaalde insulinepreparaten of een immunologisch bepaalde ontstekingsreactie, waarbij lysosomale enzymen vrijkomen die lipoatrofie veroorzaken. Voor deze laatste



Figuur 4. Lipoatrofie door injectie van insuline.



Figuur 5. Lipohypertrofie door injectie van insuline.

hypothese pleit, dat bij deze patiënten hoge titers van circulerende anti-insuline antilichamen zijn gevonden, evenals deposities van IgM, C3 of fibrine-fibrinogeen in de randen van de atrofische laesies. Bij het optreden van lipoatrofie wordt doorgaans het advies gegeven geen insuline meer op die plaats te injecteren. Spontaan herstel treedt echter zelden op.

#### *Lipohypertrofie*

Lipohypertrofie is de meest gerapporteerde cutane complicatie van insulinetherapie. Sinds de introductie van de hooggezuiverde humane insulinepreparaten is de prevalentie gedaald tot <30% bij patiënten met diabetes type 1 en tot <5% bij type 2. Het optreden van lipohypertrofie is geassocieerd met recente aanvang van behandeling met insuline, jonge leeftijd, laag gewicht, injecties in de huid van het abdomen en herhaalde insuline-injecties in een klein omschreven gebied.

Lipohypertrofie wordt gekenmerkt door zachte dermale noduli in een overigens normale huid, die ontstaan door hypertrofie van de vetcellen (adipocyten), een rechtstreeks gevolg van het lipogene effect van insuline (figuur 5). Er is verminderde vascularisatie in deze noduli, zodat de absorptie van insuline ook verlaagd is. Bij het optreden van lipohypertrofie moet de patiënt volgens een rotatieschema op andere plaatsen gaan injecteren, in de hoop dat de hypertrofie vanzelf verdwijnt. Helaas blijven de patiënten vaak op dezelfde plaats hun insuline toedienen, omdat die plek relatief gevoelloos is geworden.

#### *Complicaties van continue subcutane insuline-infusie (insulinepomp)*

Ongeveer 10% van de patiënten met diabetes type 1 heeft inmiddels een insulinepomp. De meest voorkomende indicaties hiervoor zijn wisselende glucosewaarden, ernstige hypo's, een onregelmatig leven, onregelmatige werktijden en een lage insulinebehoefte. De meest voorkomende complicatie van de insulinepomp is infectie op de infusieplaats, vooral met stafylokokken. Huidabscessen (die later aanleiding kunnen geven tot littekens) of cellulitis als gevolg van de pomp zijn de meest voorkomende redenen om weer met de pomp te stoppen. Andere beschreven complicaties zijn pigmentatie, keloïden en gelokaliseerde amyloidosis.

#### *Reacties op orale antidiabetica*

Orale antidiabetica kunnen aanleiding geven tot jeuk en verschillende huidrupties, waaronder erythema multiforme, erythema nodosum, urticaria, morbilliforme exanthenen, lichenoïde erupties en lichtgevoeligheid. De sulfonyleureumderivaten geven het meest frequent aanleiding tot deze cutane bijwerkingen.

#### **Overige (mogelijke) manifestaties van diabetes mellitus**

##### *Acanthosis nigricans*

Acanthosis nigricans (AN) wordt gekenmerkt door hypertrofische, gehyperpigmenteerde fluweelachtige



plaques in de plooiën, vooral de oksels en de nek. Ook in de liezen, de navel, op de areolae, onder de borsten en zelfs op de handen kan acanthosis nigricans optreden. AN kan zich beperken tot een milde gelokaliseerde verkleuring, maar ook gegeneraliseerd zijn. Meestal is de aandoening asymptomatisch, maar wanneer de huid gemacereerd raakt zijn de laesies vaak pijnlijk en kunnen onaangenaam ruiken.

AN wordt onderverdeeld in een benigne en een maligne variant. De benigne variant, die ook wel eens pseudo-acanthosis genoemd wordt, komt het meest frequent voor bij patiënten met diabetes type 2. Daarnaast kan het optreden bij obesitas<sup>22</sup>, polycysteus ovarieel syndroom<sup>23</sup>, acromegalie en bij het syndroom van Cushing. Bij al deze aandoeningen bestaat er resistentie tegen endogeen insuline. De pathogenese van AN hangt waarschijnlijk samen met de hierbij optredende hoge spiegels van circulerend insuline, dat kruisreageert met en zich bindt aan de receptoren van de structureel verwante insuline-achtige groeifactor (insuline-like growth factor) op keratinocyten en dermale fibroblasten, waardoor de groei van deze cellen gestimuleerd wordt.<sup>24</sup>

De – vrij zeldzame – maligne vorm van AN treedt als paraneoplastisch verschijnsel bij een interne maligniteit op, meestal een adenocarcinoom van de maag. De afwijkingen zijn uitgebreider en ernstiger dan bij de benigne variant en de pigmentatie is meer uitgesproken. De handpalmen zijn vaak verdikt en de nagels kunnen broos of geribbeld zijn.

Bij verdenking op acanthosis nigricans wordt eerst gezocht naar diabetes en andere mogelijke oorzaken van insulineresistentie. Zijn deze aandoeningen uitgesloten, dan moet de mogelijkheid van een geneesmiddel als oorzaak worden overwogen (vooral nicotinezuur) of naar een mogelijk onderliggende interne maligniteit onderzoek worden gedaan. De behandeling bestaat uit het opheffen van de onderliggende oorzaak. Er is geen bewezen effectieve symptomatische therapie bekend.

#### *Necrobiosis lipoidica*

Necrobiosis lipoidica (NL) is een vrij zeldzame aandoening van de huid die gekenmerkt wordt door degeneratie van collageen ('necrobiosis'). Tussen de 42% en 62% van de gevallen (maar volgens sommige auteurs veel minder<sup>25</sup>) zou de patiënt insulineafhankelijke diabetes hebben (necrobiosis lipoidica diabetorum). Omgekeerd zal van alle patiënten met diabetes slechts 0,3%-1,2% necrobiosis lipoidica ontwikkelen.<sup>26</sup> De huidafwijkingen kunnen jaren voor het manifest worden van de diabetes ontstaan.

#### *Scleroedema*<sup>27</sup>

Scleroedema is een weinig voorkomende huidaandoening die wordt gekenmerkt door een niet wegdrubbare ('nonpitting') verdikking en verharding (induratie) van de huid, die zowel bij patiënten met diabetes (meer bij mannen) als bij mensen die geen diabetes hebben (meer bij vrouwen) optreedt. De oorzaak is onbekend.



Figuur 6. Carotenodermie.

Bij mensen zonder diabetes ontwikkelt scleroedema zich vaak relatief snel enkele dagen tot 6 weken na een infectie, vooral na infecties met streptokokken. Bij scleroedema als manifestatie van diabetes evolueert het beeld zich doorgaans veel langzamer. Een derde type van scleroedema is geassocieerd met zich ontwikkelende paraproteïnemieën, waaronder multipel myeloom.

De induratie begint meestal symmetrisch aan de zijkanalen of de achterzijde van de nek of in het gelaat. Het gezicht kan zijn uitdrukking verliezen en de patiënt heeft moeite met fronsen, glimlachen en soms met het openen van de mond. Later raken ook de schouders, de armen, handen en het bovenste deel van de romp in het proces betrokken. Pigmentatie wordt in de verharde gebieden vaak gezien. Soms is er stijfheid en bewegingsbeperking van de gewrichten. Scleroedema zal vaak na maanden tot jaren vanzelf verdwijnen. Bij patiënten met diabetes is het beloop meestal langduriger. Er is geen effectieve behandeling bekend.

#### *Granuloma annulare*

De mogelijke associatie tussen granuloma annulare en diabetes is omstrepen. In een retrospectief onderzoek had 12% van de patiënten met multipel laesies of gedissemineerde granuloma annulare diabetes mellitus. Deze patiënten hadden aanzienlijk vaker last van chronische en terugkerende vormen van granuloma annulare dan mensen zonder diabetes.<sup>28</sup>

In een case-control studie kon echter geen statistisch significante correlatie tussen granuloma annulare en diabetes type 2 worden aangetoond.<sup>29</sup> Patiënten met type 1 waren niet in het onderzoek betrokken.

#### *Carotenodermie*

In incidentele gevallen kan de huid van patiënten met diabetes een gele teint hebben als gevolg van afzetting van carotenoïden in het bindweefsel van de huid (figuur 6). Carotenoïden zijn pigmenten die aanwezig zijn in groene en gele groenten; hun bloedspiegels zijn bij patiënten met diabetes vaak verhoogd. Een gele verkleuring van de huid kan ook voorkomen bij hypothyreoïdie, hypogonadisme, hypopituitarisme, boulimia en anorexia nervosa.



Figuur 7. Bullosis diabeticorum.

#### *Diabetische bullae*

Diabetische bullae zijn blaren die snel en zonder voorafgaand trauma ontstaan, die eenzijdig of bilateraal optreden en gelokaliseerd zijn op de voetzolen of de zijkant van de voeten en minder frequent op de handen of de benen. Ze komen alleen voor bij patiënten met lang bestaande diabetes mellitus, meer bij mannen dan bij vrouwen. Het zou een zeldzame complicatie van diabetes zijn. Tot 1985 waren slechts 44 gevallen beschreven<sup>30</sup>, maar in een kliniek in de VS werden in een periode van 8 jaar 12 gevallen van diabetische bullae gezien.<sup>31</sup> De bullae zijn pijnloos, strakgespannen en gevuld met sereus vocht en hebben een diameter die varieert tussen de 0,5 en 3-10 centimeter (figuur 7). Wanneer geen infectie optreedt en de huid intact blijft, genezen de blaren na 2-6 weken spontaan zonder littekenvorming. De oorzaak is niet bekend. Doorprikken is alleen geïndiceerd wanneer de blaren – bijvoorbeeld door hun lokalisatie – last veroorzaken.

#### *Acrochordon (skin tags)*

Volgens diverse onderzoekers heeft 25-75% van de patiënten met uitgebreide erupties van skin tags diabetes mellitus type 2 en bij dergelijke patiënten lijkt onderzoek daarnaar dan ook geïndiceerd.<sup>32,33</sup>

#### *Stijve gewrichten en wasachtige huid*

Bij veel patiënten met type 1 (insuline-afhankelijke) diabetes mellitus kan de huid van de handruggen strak en verdikt worden en ziet er wasachtig uit. De gewrichten van de vingers kunnen daarbij een beperkte beweeglijkheid hebben.<sup>34</sup> De huid over de knokkels en de dorsale interfalangeale gewrichten is bij hen ook vaak verdikt en heeft het aspect van kiezelen ('skin pebbling').

Vooral bij lang bestaande diabetes treedt verharding van bindweefsel op, dat zich bijvoorbeeld uit in gewrichtsklachten zoals schouderproblemen ('limited joint mobility'). Typisch voor de limited joint mobility is het 'prayer's sign', het onvermogen om de handpalmen plat op elkaar te kunnen leggen. Ook komt bij patiënten met diabetes mellitus de contractuur van Dupuytren veel vaker voor, zowel in de handpalmen als de voetzolen.



Figuur 8. Eruptieve xanthomen bij diabetes mellitus.



Figuur 9. Verworven perforerende dermatose.

#### *Eruptieve xanthomen*<sup>35</sup>

Eruptieve xanthomen van de huid kunnen ontstaan in diabetische patiënten met hyperlipidemie (figuur 8). De afwijkingen verdwijnen geleidelijk aan spontaan wanneer de diabetes adequaat wordt behandeld.

#### *Vitiligo*<sup>36</sup>

Vitiligo komt bij patiënten met diabetes type 1 frequenter voor. In een Italiaans onderzoek had 9% van de patiënten met insuline-afhankelijke diabetes tevens vitiligo.<sup>37</sup>

*Lichen planus*

Een verhoogde frequentie van abnormale glucosetolerantie tests is gevonden bij patiënten met lichen planus, vooral bij afwijkingen van het mondslijmvlies.<sup>38</sup> Van 62 patiënten met orale lichen planus in Spanje hadden er 17 (27%) diabetes mellitus en 11 (18%) hadden een gestoorde glucosetolerantietest. Het advies van de auteurs was om bij alle nieuwe patiënten met orale lichen planus onderzoek te doen naar het bestaan van diabetes.<sup>39</sup>

*Pruritus*

Gegeneraliseerde jeuk werd vroeger beschouwd als een typisch kenmerk van diabetes mellitus. De frequentie daarvan onder patiënten met diabetes is waarschijnlijk echter niet hoger dan bij mensen zonder diabetes.<sup>40</sup> Anogenitale pruritus kan worden veroorzaakt door candidiasis of door streptokokken.

*Verworven perforerende dermatose*

Verworven perforerende dermatose (door sommige auteurs als identiek met de ziekte van Kyrle beschouwd) wordt gezien bij patiënten met nierfalen ten gevolge van

diabetes, maar ook bij onder meer andere vormen van nierziekte.<sup>41</sup>

De laesies zijn vooral gelokaliseerd op de voorzijde van de onderbenen, maar kunnen ook op het gelaat en de romp voorkomen en jeuken sterk. Het zijn papuleuze afwijkingen met een keratotische plug, enkele millimeters groot (figuur 9). De oorzaak wordt toegeschreven aan diabetische microangiopathie en krabben. Sterk werkende dermatocorticosteroiden en tretinoïne kunnen verbetering geven.

*Nagelafwijkingen*

Er zijn geen nagelafwijkingen die specifiek zijn voor diabetes mellitus. De prevalentie van onychomycose is verhoogd (25-35%), vooral bij oudere mannen.<sup>42,43</sup> Er is een associatie met vasculaire afwijkingen. Diabetische angiopathie kan ook aanleiding geven tot subunguale splinterbloedingen,<sup>44</sup> onycholysis, onychodystrofie, en zelfs irreversibele destructie van de nagel.<sup>45</sup> Ook gele teennagels, paronychia (zowel bacterieel als door *Candida albicans*) en bruine (streperige) verkleuring kunnen bij patiënten met diabetes worden geobserveerd.<sup>7</sup>

## LITERATUUR

- De Groot AC, Lucker GPH. Huidafwijkingen bij endocrinologische aandoeningen (deel I). *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2004;14:166-8.
- De Groot AC, Lucker GPH, Lips P. Huidafwijkingen bij endocrinologische aandoeningen (II). *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2004;14:250-2.
- Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol* 2006;24:237-46.
- Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, geraadpleegd 26-1-2007 [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o1473n17502.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1473n17502.html)
- Ferringer T, Miller F 3rd. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin* 2002;20:483-92.
- Weismann K. Skin disorders in diabetes mellitus. In: T Burns, S Breathnach, N Cox, C Griffiths, red. *Rook's Textbook of Dermatology*, 7e editie. Oxford: Blackwell, 2004:57.106-9.
- Kostler E, Porst H, Wollina U. Cutaneous manifestations of metabolic diseases: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005;23:457-64.
- Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologist. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:315-31.
- Meurer M, Stumvoll M, Szeimies R-M. Hautveränderungen bei Diabetes mellitus. *Hautarzt* 2004;55:428-35.
- Ngo BT, Hayes KD, Dimiao DJ, et al. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:225-37.
- Kizillan ME, Benbir G, Akalin MA. Is diabetic dermopathy a sign for severe neuropathy in patients with diabetes mellitus? Nerve conduction studies and symptom analysis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1862-9.
- Wigington G, Ngo B, Rendell M. Skin blood flow in diabetic dermopathy. *Arch Dermatol* 2004;140:1248-50.
- Dinh TL, Veves A. Treatment of diabetic ulcers. *Dermatol Ther* 2006;19:348-55.
- Loots MAM, Mekkes JR. De diagnostiek en behandeling van diabetische ulcera. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2005;15:254-61.
- Rao N, Lipsky BA. Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections. *Drugs* 2007;67:195-214.
- Matthews PC, Berendt AR, Lipsky BA. Clinical management of diabetic foot infection: diagnostics, therapeutics and the future. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:117-27.
- Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycemic control. *Diabetes Meta Res Rev* 2007;23:3-13.
- Vinh DC, Embil JM. Severe skin and soft tissue infections and associated critical illness. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:375-83.
- Rubin Granbis J, Branstetter BF 4th, Yu VL. The changing face of malignant (necrotizing) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis* 2004;4:34-9.
- Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy. Epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:661-7.
- Wonders J, Eekhoff EMW, Heine R, Bruynzeel DP, Rustemeyer T. Insulineallergie; achtergrond, diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2783-8.
- Hahler B. An overview of dermatological conditions commonly associated with the obese patient. *Ostomy Wound Management* 2006;52:34-6,38,40.
- Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006;19:210-23.
- Hermanns-Le T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:199-203.
- O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. *Necrobiosis lipoidica*: only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1999;140:283-6.
- Shall L, Millard LG, Stevens A et al. *Necrobiosis lipoidica*: 'the footprint not the footstep'. *Br J Dermatol* 1990;123:47.
- Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:355-9.
- Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology* 1996;193:364-8.

29. Nebesio CL, Lewis C, Chuang TY. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes. *Br J Dermatol* 2002;146:122-4.
30. Toonstra J. Bullosis diabeticorum. Report of a case with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:799-805.
31. Lipsky BA, Baker PD, Ahroni JH. Diabetic bullae: 12 cases of a purportedly rare cutaneous disorder. *Int J Dermatol* 2000;39:196-200.
32. Demir S, Demir Y. Acrochordon and impaired carbohydrate metabolism. *Acta Diabetol* 2002;39:57-9.
33. Kahana M, Grossman E, Feinstein A, Ronnen M, Cohen M, Millet MS. Skin tags: a cutaneous marker for diabetes mellitus. *Acta Derm Venereol* 1987;76:175-7.
34. Rosenbloom AL. Limited joint mobility in insulin dependent childhood diabetes. *Eur J Pediatr* 1990;149:380-8.
35. Otto AI, Horvath I, Feldmann J. Multiple firm, painless erythematous papules with a yellowish hue. *Arch Dermatol* 2005;141:1595-1600.
36. Mohrenslager M, Ring J, Kohn FM. Diabetes mellitus: cutaneous and mucosal marker lesions. *MMW Fortschr Med* 2005;147:34-6.
37. Romano G, Moretti G, Dibenedetto A et al. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39:101-6.
38. Halevy S, Feuerman EJ. Abnormal glucose tolerance associated with lichen planus. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1979;59:167-70.
39. Romero MA, Seoane J, Varela-Telles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. *Clinical and pathological characteristics. Med Oral* 2002;7:121-9.
40. Neilly JB, Martin A, Simpson N, MacCuish AC. Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 1986;9:273-5.
41. Saray Y, Seckin D, Bilezikci B. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:679-88.
42. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998;139:665-71.
43. Saunte DM, Holgersen JB, Haedersdal M et al. Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients. *Acta Derm Venereol* 2006;86:425-8.
44. Iglesias P, Olmos O, Sastre J et al. Subungual hemorrhages. A primary manifestation of diabetes mellitus. *Arch Fam Med* 1996;5:169-71.
45. Greene RA, Scher RK. Nail changes associated with diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1015-21.

pag 291

adv Vichy Neovadiol fc

# Brooke-Spiegler-syndroom: kliniek en moleculaire achtergrond

Lizelotte J.M.T. Parren<sup>1,4</sup>, Maurice A.M. van Steensel<sup>1,2,4</sup>, Michel van Geel<sup>1,2,4</sup>, Ariënne M.W. van Marion<sup>3</sup>, Peter M. Steijlen<sup>1,2,4</sup>, Pamela Poblete-Gutiérrez<sup>1,2,4</sup>, Jorge Frank<sup>1,2,4</sup>

## KLINISCH BEELD

Het Brooke-Spiegler-syndroom (BSS) (OMIM 132700) is een autosomaal dominante aandoening die gekarakteriseerd wordt door de ontwikkeling van multipele goedaardige huidadnextumoren, met name cilindromen, trichoepitheliomen en spiradenomen.

Ancell beschreef de ziekte voor het eerst in 1842.<sup>1</sup> In eerste instantie werden de tumoren Ancell-Spiegler-cylindromen en Brooke-Fordyce-trichoepitheliomen genoemd.<sup>1-4</sup> In 1968 toonden Welch et al. echter aan dat cilindromen en trichoepitheliomen beide in dezelfde patiënt kunnen voorkomen en zij suggerereerden dat één gen verantwoordelijk was voor beide tumoren.<sup>5</sup> In 1974 beschreef Gottschalk voor de eerste maal de associatie van spiradenomen met cilindromen en trichoepitheliomen in het kader van BSS.<sup>6</sup>

Hoewel er nog steeds discussie over is of cilindromen een eerdere of apocriene oorsprong hebben,<sup>7</sup> laat recent onderzoek zien dat deze tumoren uitgaan van het haarfollikelepitheel.<sup>8</sup> Ze manifesteren zich voornamelijk op de behaarde hoofdhuid, en in mindere mate in het gelaat, op de romp of op de extremiteiten als stevige roze tot rode noduli die enkele millimeters tot centimeters groot kunnen zijn (figuur 1a). De tumoren kunnen in elkaar overgaan en tevens de hele schedel bedekken. Dan worden ze ook wel 'tulbandtumoren' genoemd.<sup>9</sup> Hoewel cilindromen voornamelijk op de huid voorkomen, zijn ze ook in de speekselklier en longen gevonden.<sup>10,11</sup> Histologisch betreft het een niet-omkapselde tumor, die is opgebouwd uit multipele scherpbegrensde lobuli van epitheliale cellen, die variabel van grootte kunnen zijn. Deze lobuli worden omgeven door een basale

## Samenvatting

Brooke-Spiegler-syndroom (BSS) is een zeldzame autosomaal dominante aandoening, die wordt gekenmerkt door de ontwikkeling van multipele goedaardige huidadnextumoren, met name cilindromen, trichoepitheliomen en spiradenomen. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het *CYLD*-gen, gelegen op chromosoom 16q12-13. *CYLD* codeert voor een de-ubiquitinase en remt de activatie van de transcriptiefactor NF-κB. Verlies van *CYLD* leidt tot NF-κB-hyperactiviteit en verstoort het normale evenwicht tussen celdood en groei in huidadnexen.

## Summary

Brooke-Spiegler syndrome (BSS) is a rare autosomal dominant disorder characterized by the development of multiple benign adnexal skin tumors, comprising cylindromas, trichoepitheliomas, and spiradenomas. The disease is caused by mutations in the *CYLD* gene on chromosome 16q12-13. *CYLD* is a de-ubiquitinating enzyme that inhibits activation of the transcription factor NF-κB. Loss of *CYLD* function results in NF-κB hyperactivity and disturbs the delicate balance between apoptosis and growth in epidermal appendages such as hair follicles and sweat glands.

## Brooke-Spiegler-syndroom - cilindroom - trichoepitheliom - spiradenom - CYLD

membraan en worden gerangschikt in een karakteristiek "figuurzaag"-patroon, waarmee een rangschikking van irregulair, naast elkaar gevormde nesten van tumorcellen bedoeld wordt, die als puzzelstukjes in elkaar passen. Centraal in deze lobuli kunnen hyaliene druppels worden gevormd. Twee celtypen kunnen geïdentificeerd worden in de lobuli: i) grote, centraal in het eilandje gelokaliseerde cellen met bleke celkernen en een matige hoeveelheid cytoplasma; en ii) perifeer gelokaliseerde, kleine basaloïde cellen met een donkere celkern en weinig cytoplasma (figuur 1d).<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie en <sup>2</sup> Maastricht Universitair Centrum voor Moleculaire Dermatologie (MUCMD) en <sup>3</sup> Afdeling Pathologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht (AZM)

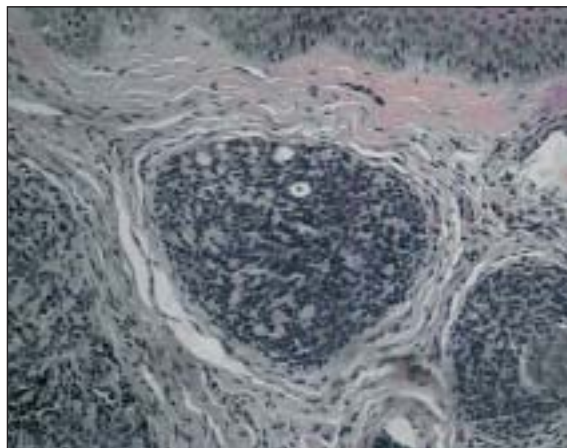
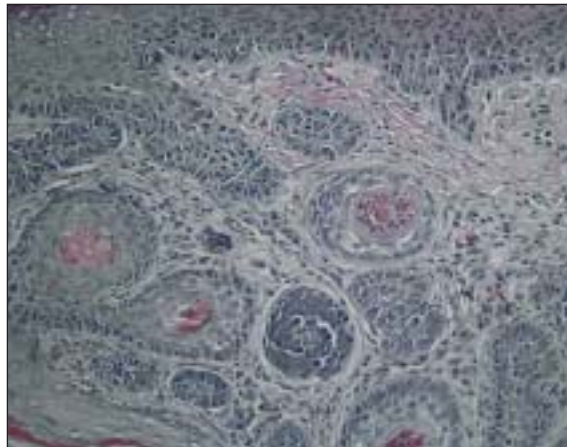
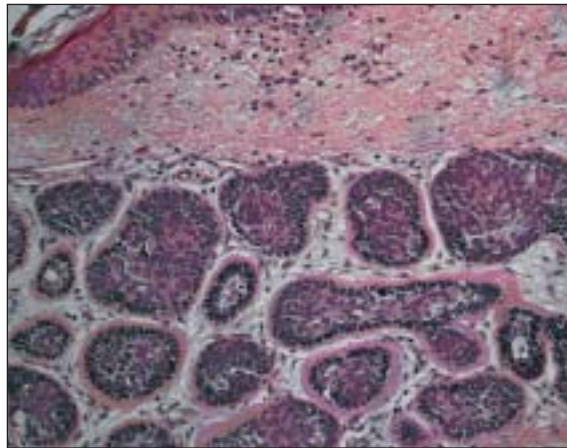
<sup>4</sup> Onderzoeksschool GROW, Universiteit van Maastricht

### Correspondentieadres:

Prof.dr. Jorge Frank, Maastricht Universitair Centrum voor Moleculaire Dermatologie (MUCMD), Afdeling Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, P. Debyelaan 25, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel.: 043-3877292, fax: 043-3877293, E-mail: jfra@sder.azm.nl.

## AFKORTINGEN

BSS	Brooke-Spiegler-syndroom
IKKγ	IκB-kinase-γ
NF-κB	Nuclear factor-κB
TRAF-2	Tumour necrosis factor receptor associated factor-2
TRIP	TRAF interacting protein

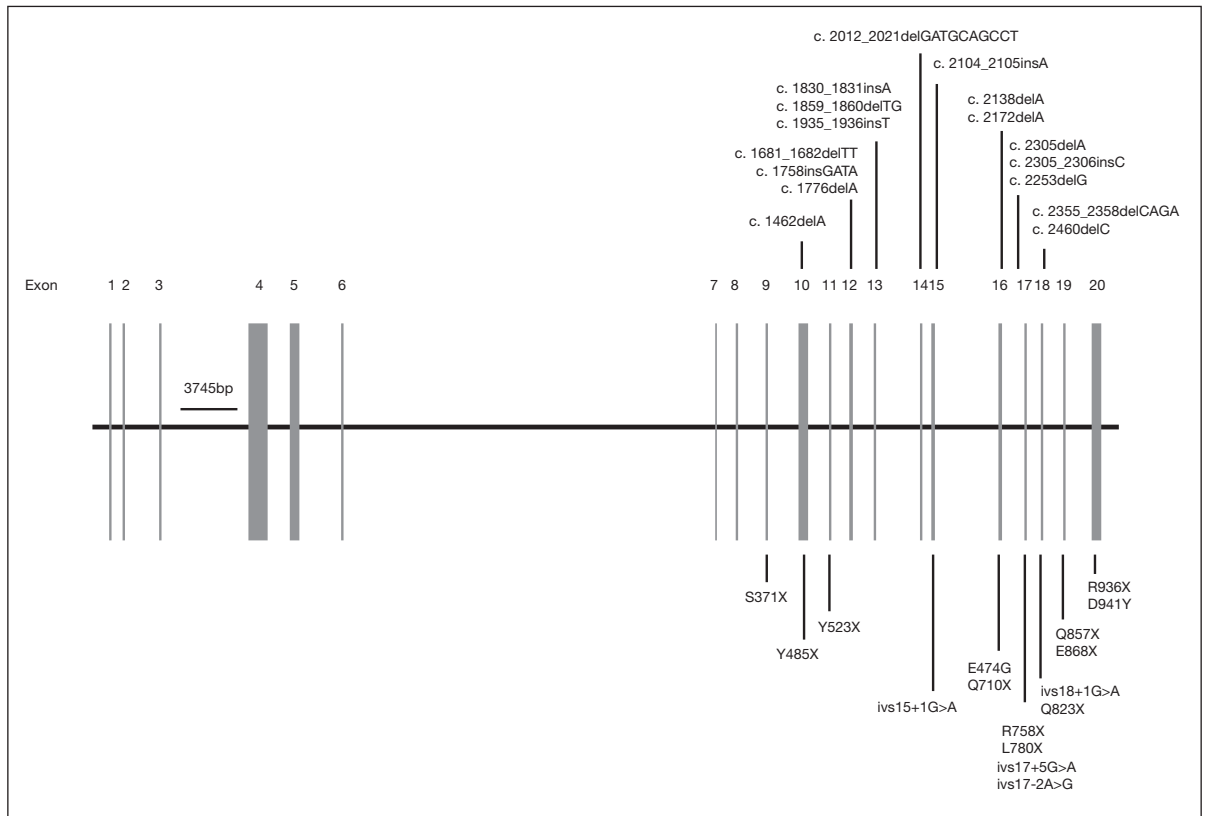


Figuur 1a. Klinisch beeld van cylindromen op het hoofd; en b. De bijhorende histologie; c. Trichoepitheliomen in de nasolabiale plooi; d. Histopathologisch beeld van deze trichoepitheliom; e. Klinische presentatie van een spiradenoom op de romp; f. Histologie van een spiradenoom.

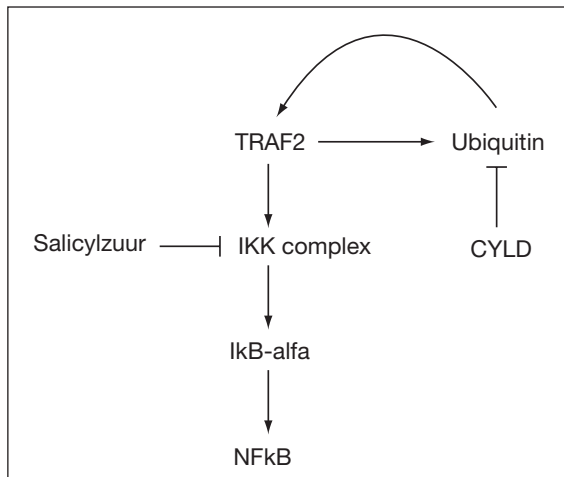
Trichoepitheliomen gaan ook uit van het haarfollikel-epitheel. Voorkeurslokalisaties zijn de neus, nasolabiale plooien, bovenlip, nek en het bovenste deel van de romp. De tumoren presenteren zich als ronde, huidkleurige, stevige papels met een diameter van 2 tot 8 millimeter (figuur 1b). Histologie toont een scherpbegrensd symmetrisch letsel dat niet altijd contact hoeft te hebben met de epidermis. Het bestaat voornamelijk uit unifor-

me basaloïde cellen met perifere palisadering, geordend in groepjes van verschillende grootte. De tumorcellen worden omgeven door folliculaire papillen en stroma dat fibroblasten bevat (figuur 1e).<sup>13</sup>

Spiradenomen zijn goedaardige tumoren die afstammen van zweetklieren. Ze presenteren zich als solitaire, pijnlijke, rode, grijze of blauwe nodi meestal op de romp en bovenste extremiteiten (figuur 1c). Microscopie



Figuur 2. *CYLD*-gen met de tot op heden door andere auteurs beschreven mutaties. De in rood geschreven sequentie afwijkingen zijn nieuwe mutaties bij twee Nederlands patiënten met BSS die nog niet gepubliceerd zijn.



Figuur 3. NF-κB signaleringsroute; *CYLD* de-ubiquitineert TRAF-2, waardoor het IKK complex en IκB-α geremd worden. Als gevolg hiervan wordt NF-κB onderdrukt. Verlies van *CYLD*-functie leidt tot overactivatie van TRAF-2 en dus tot overactivatie van NF-κB.

toont een scherpbegrensde multinodulaire intradermale tumor, omkapseld door fibreus materiaal. Er is geen verbinding met de epidermis. De noduli hebben een variabele grootte en worden karakteristiek gevormd door twee soorten epitheliale cellen: i) grote cellen met een ronde vesiculaire nucleus en overvloedig bleek cytoplasma, gelokaliseerd in het centrum van de neoplastische

nodules, afgewisseld met ii) kleine cellen met hyperchromatische nuclei en weinig cytoplasma, dat de periferie van de neoplastische nodules omringt. De cellen kunnen worden gerangschikt in strengen, maar kunnen ook tubulaire of alveolaire patronen tonen (figuur 1f).<sup>12</sup>

Hoewel cylindromen, trichoepitheliomen en spiradenomen goedaardige tumoren zijn, is maligne transformatie met lokaal invasieve groei en metastasering naar lymfeklieren, maag, lever, longen en botten beschreven. Teken van maligne transformatie zijn snelle groei, ulceratie, bloeden en blauw tot paarse verkleuring van de noduli.<sup>14,15</sup> Patiënten met BSS hebben ook een verhoogd risico om adenomen en adenocarcinomen van de speekselklieren te ontwikkelen.<sup>10,16</sup>

## EPIDEMIOLOGIE

BSS is een zeldzame ziekte. In Nederland zijn 4 families met 45 aangedane individuen bekend.<sup>17</sup> Naast Nederland zijn in Turkije, China, Ierland, Scandinavië, Algerije, Duitsland, Japan, Spanje, Italië, Frankrijk, Engeland, Amerika en Zwitserland families met BSS beschreven.<sup>18-31</sup> De huidadnextumoren in het kader van BSS ontstaan meestal tussen het 20<sup>ste</sup> en 30<sup>ste</sup> levensjaar. Vrouwen zijn vaker aangedaan dan mannen. De tumoren groeien en nemen in de loop van het leven in aantal toe.



## DIAGNOSTIEK

Bij verdenking op BSS dient een uitgebreide familiaanamnese afgenomen te worden. De gouden standaard voor diagnostiek van cilindromen, trichoepitheliomen en spiradenomen is het nemen van een biopsie voor histopathologisch onderzoek. Definitieve bevestiging van de diagnose moet volgen uit de mutatie-analyse. De Klinische Genetica van de Erasmus Universiteit Rotterdam kan deze analyse als reguliere diagnostiek uitvoeren. Daarnaast biedt het laboratorium van de afdeling Dermatologie in het Academisch Ziekenhuis Maastricht (azM) de analyse op experimentele basis aan. In het azM screenen wij alle coderende exonen van het gen, inclusief de intron-exon-overgangen, op mutaties door middel van directe sequencing.

## BEHANDELING

Gezien de (kleine) kans op maligne ontaarding heeft excisie van de tumor de voorkeur. Een alternatieve behandeling in het geval van multipole tumoren is laser ablatie.<sup>32,33</sup> Recentelijk beschreven Brummelkamp et al. de topische behandeling met salicylzuur als een nieuwe behandelingsoptie voor cilindromen in het kader van BSS.<sup>34</sup>

Salicylzuur remt IKK $\gamma$  en kan zo inwerken op de NF- $\kappa$ B-signaleringsroute (zie moleculaire achtergrond) en het ontbreken van CYLD deels compenseren, al werkt het niet curatief.<sup>17</sup>

## MOLECULAIRE ACHTERGROND

In 1995 werd ontdekt dat mutaties in het *CYLD*-gen, gelegen op chromosoom 16q12-13, verantwoordelijk zijn voor het BSS.<sup>35</sup> Het gen beslaat 56 kilobasen en bestaat uit 20 exonen, waarvan er 17 coderend zijn.<sup>19</sup> Hoewel Welch et al. reeds in 1968 stelden dat één enkel gen defect verantwoordelijk zou zijn voor de tumoren bij BSS,<sup>5</sup> hebben Poblete-Gutiérrez et al. pas in 2002 voor het eerst moleculair kunnen tonen dat één kiembaanmutatie in het *CYLD*-gen, 2253delG, zowel tot cilindro-

men als tot trichoepitheliomen kan leiden.<sup>36</sup>

Aangetoond is dat er bij BSS sprake kan zijn van verlies van heterozygotie ("loss of heterozygosity"; LOH) op 16q. In dat geval gaat in de tumor het wild-type allel, dat overgeërfd wordt van de ouder die geen drager is van de mutatie, verloren. Tot op heden lijkt *CYLD* het enige gen dat betrokken is bij het ontstaan van cilindromen.<sup>37</sup>

Tot nu toe zijn 32 mutaties in het *CYLD*-gen beschreven, die zich voornamelijk in het middelste gedeelte en de C-terminale regio (exon 16-20) bevinden en bestaan in nonsense, frameshift en splice-site mutaties (figuur 2).<sup>19-30,36</sup> Deze leiden tot een prematuur terminatiecodon met als gevolg een eiwit-truncatie of nonsense-gemedieerde mRNA-degradatie. Tot op heden zijn er geen mutaties in de N-terminale regio van *CYLD* gerapporteerd.

Het *CYLD*-gen codeert voor het gelijknamige eiwit CYLD. Het is een de-ubiquitinase. Normaliter verwijderen de-ubiquitinases ubiquitine van eiwitten en grijpen zo onder andere aan op de eiwit-degradatie in de cel. Echter, in het geval van *CYLD* dient de de-ubiquitinering een ander doel, namelijk het remmen van enzymactiviteit. *CYLD* heeft een molecuulgewicht van 107 kDa en bestaat uit 956 aminozuren.<sup>38</sup>

Het *CYLD*-eiwit speelt een belangrijke rol in de nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)-signaleringsroute, een cellulair communicatiesysteem. NF- $\kappa$ B is een transcriptiefactorcomplex dat de expressie van een groot aantal genen reguleert. Deze genen zijn essentieel voor de regulatie van apoptose, virale replicatie, tumorgenese, inflammatie en verschillende auto-immuunziekten.<sup>9</sup> *CYLD* reguleert de NF- $\kappa$ B signaleringsroute door in te werken op onder andere tumour necrosis factor receptor associated factor-2 (TRAF-2), TRAF interacting protein (TRIP) en I $\kappa$ B kinase  $\gamma$  (IKK $\gamma$ ) (figuur 3).<sup>38-40</sup> Op cellulair niveau activeren de twee ubiquitine ligases TRAF2 en TRAF6 na zelf-ubiquitinering onder andere IKK $\gamma$ , een complex dat op zijn beurt I $\kappa$ B- $\alpha$  fosforyleert, waardoor NF- $\kappa$ B wordt geactiveerd. *CYLD* de-ubiquitineert TRAF2 en TRAF6, maar vooral TRAF2.<sup>40</sup> Derhalve leidt een *CYLD*-dysfunctie of -knockdown tot overactivatie van TRAF2, wat onder andere een anti-apoptotisch effect tot gevolg heeft. Dit effect wordt nog versterkt door het feit dat *CYLD* een negatieve regulator is van de Jun N-terminal kinase signaleringsroute, die ook via TRAF2 loopt.

## LITERATUUR

1. Ancell H. History of a remarkable case of tumours developed on the head and face; accompanied with a similar disease in the abdomen. *Med Chir Trans* 1842;25:227-46.
2. Spiegler E. Ueber endoteliome der haut. *AMA Arch Dermatol Syphilis* 1899;50:163-76.
3. Brooke H. Epithelioma adenoids cysticum. *Br J Dermatol Syphilis* 1892;10:459-73.
4. Fordyce J. Multiple benign cystic epithelioma of the skin. *J Cutan Dis* 1892;10:459-73.
5. Welch J, Wells R, Kerr C. Ancell-Spiegler cylindromas (turban tumours) and Brooke-Fordyce trichoepitheliomas: evidence for a single genetic entity. *J Med Genet* 1968;5:29-35.
6. Gottschalk HR. Proceedings: dermal eccrine cylindroma, epithelioma adenoides cysticum of Brooke, and eccrine spiradenoma. *Arch Dermatol* 1974;110:473-4.
7. Ishihara M, Mehregan DR, Hashimoto K, et al. Staining of eccrine and apocrine neoplasms and metastatic adenocarcinoma with IKH-4, a monoclonal antibody specific for the eccrine gland. *J Cutan Pathol* 1998;25:100-5.
8. Massoumi R, Podda M, Fassler R, Paus R. Cylindroma as tumor of hair follicle origin. *J Invest Dermatol* 2006;126:1182-4.
9. Lee DA, Grossman ME, Schneidman P, Celebi JT. Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. *J Med Genet* 2005;42:811-9.

10. Jungehulsing M, Wagner M, Damm M. Turban tumour with involvement of the parotid gland. *J Laryngol Otol* 1999;113:779-83.
11. Vernon HJ, Olsen AE, Volmer RT. Autosomal dominant multiple cylindromas associated with solitary lung cylindroma. *J Am Acad Dermatol* 1988;127:83-7.
12. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms - part 2: An approach to tumors of cutaneous sweat glands. *J Clin Pathol* 2007;60:145-59.
13. Alsaad KO, Obaidat NA, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms - part 1: An approach to tumours of the pilosebaceous unit. *J Clin Pathol* 2007;60:129-44.
14. Durani BK, Kurzen H, Jaeckel A, Kuner N, Nacher H, Hartschuh W. Malignant transformation of multiple dermal cylindromas. *Br J Dermatol* 2001;145:653-6.
15. Hantash BM, Chan JL, Egbert BM, Gladstone HB. De novo malignant eccrine spiradenoma: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2006;32:1189-98.
16. Antonescu CR, Terzakis JA. Multiple malignant cylindromas of skin in association with basal cell adenocarcinoma with adenoid cystic features of minor salivary gland. *J Cutan Pathol* 1997;24:449-53.
17. Oosterkamp HM, Neering H, Nijman SMB, et al. An evaluation of the efficacy of topical application of salicylic acid for the treatment of familial cylindromatosis. *Br J Dermatol* 2006;155:182-5.
18. Gerretsen AL, Beemer FA, Deenstra W, Hennekam FA, Vloten WA van. Familial cutaneous cylindromas: investigations in five generations of a family. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:199-206.
19. Bignell GR, Warren W, Seal S, et al. Identification of the familial cylindromatosis tumour-suppressor gene. *Nat Genet* 2000;25:160-5.
20. Bowen S, Gill M, Lee DA, et al. Mutations in the CYLD gene in Brooke-Spiegler Syndrome, Familial Cylindromatosis, and Multiple Familial Trichoepithelioma: Lack of genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol* 2005;124:919-20.
21. Zhang GL, Huang YJ, Yan KL, et al. Diverse phenotype of Brooke-Spiegler syndrome associated with a nonsense mutation in the CYLD tumor suppressor gene. *Exp Dermatol* 2006;15:966-70.
22. Zhang XJ, Liang YH, He PP, et al. Identification of the cylindromatosis tumor suppressor gene responsible for multiple familial trichoepithelioma. *J Invest Dermatol* 2004;122:658-64.
23. Scheinfeld N, Hu G, Gill M, Austin C, Celebi JT. Identification of a recurrent mutation in the CYLD gene in Brooke-Spiegler syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:539-41.
24. Hu G, Onder M, Gill M, Aksakal B, Oztas M, Gurer MA. A novel missense mutation in CYLD in a family with Brooke-Spiegler syndrome. *J Invest Dermatol* 2003;121:732-4.
25. Zheng G, Hu L, Huang W, et al. CYLD mutation causes multiple familial trichoepithelioma in three Chinese families. *Hum Mutat* 2004;23:400.
26. Salhi A, Bornholdt D, Oeffner F, et al. Multiple familial trichoepithelioma caused by mutations in the cylindromatosis tumor suppressor gene. *Cancer Res* 2004;64:5113-7.
27. Liang YH, Gao M, Sun LD, et al. Two novel CYLD gene mutations in Chinese families with trichoepithelioma and a literature review of 16 families with trichoepithelioma reported in China. *Br J Dermatol* 2005;153:1213-5.
28. Young AL, Kellermayer R, Szigeti R, Teszas A, Azmi S, Celebi JT. CYLD mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. *Clin Genet* 2006;70:246-9.
29. Heinritz W, Grunewald S, Strenge S, et al. A case of Brooke-Spiegler syndrome with a new mutation in the CYLD-gene. *Br J Dermatol* 2006;154:992-4.
30. Oiso N, Mizuno N, Fukai K, Nakagawa K, Ishii M. Mild phenotype of familial cylindromatosis associated with an R758X nonsense mutation in the CYLD tumour suppressor gene. *Br J Dermatol* 2004;151:1084-6.
31. Takahashi M, Rapley E, Biggs PJ, et al. Linkage and LOH studies in 19 cylindromatosis families show no evidence of genetic heterogeneity and refine the CYLD locus on chromosome 16q12-13. *Hum Genet* 2000;106:58-65.
32. Martins c, Bartolo E. Brooke-Spiegler Syndrome: treatment of cylindromas with CO2 laser. *Dermatol Surg* 2000;26:877-82.
33. Rallan D, Harland CC. Brooke-Spiegler Syndrome: treatment with laser ablation. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:355-7.
34. Brummelkamp TR, Nijman AMB, Dirac AMG, Bernards R. Loss of the cylindromatosis tumour suppressor inhibits apoptosis by activating NF-kB. *Nature* 2003;424:797-801.
35. Biggs PJ, Wooster R, Ford D, et al. Familial cylindromatosis (turban tumour syndrome) gene localised to chromosome 16q12-q13: evidence for its role as a tumour suppressor gene. *Nat-Genet* 1995;11:441-3.
36. Poblete Gutierrez P, Eggermann T, Holler D, et al. Phenotype diversity in familial cylindromatosis: a frameshift mutation in the tumor suppressor gene CYLD underlies different tumors of skin appendages. *J Invest Dermatol* 2002;119:527-31.
37. Biggs PJ, Chapman P, Lakhani SR, et al. The cylindromatosis gene (*cyld1*) on chromosome 16q may be the only tumour suppressor gene involved in the development of cylindromas. *Oncogene* 1996;12:1375-7.
38. Massoumi R, Chmielarska K, Hennecke K, et al. Cyld inhibits tumor cell proliferation by blocking Bcl-3-dependent NF-kB signaling. *Cell* 2006;125:665-77.
39. Kovalenko A, Chable-Bessia C, Cantarella G, Israel A, Wallach D, Courtois G. The tumour suppressor CYLD negatively regulates NF-kB signalling by deubiquitination. *Nature* 2003;424:801-5.
40. Reiley W, Zhang M, Wu X, et al. Regulation of the deubiquitinating enzyme CYLD by I $\kappa$ K kinase Kinase Gamma-Dependent Phosphorylation. *Mol Cell Biol* 2005;25:3886-95.

pag 297

adv Galderma Clobex fc

# Atypisch fibroxanthoom

M.I.A. Koetsier,<sup>1</sup> W.A.M. Blokx,<sup>2</sup>  
R.J. van Dooren- Greebe,<sup>3</sup> R.W.A. Janssens<sup>3</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### Patiënt A

#### Anamnese

Een 70-jarige man presenteerde zich op onze polikliniek met een huidafwijking op zijn voorhoofd, die al geruime tijd aanwezig was. Hij had hiervan geen klachten en vijfde het eelt van de laesie af. Behoudens hypertensie was zijn medische voorgeschiedenis blanco.

#### Dermatologisch onderzoek

Op het voorhoofd rechts bevond zich een roze papel met een egaal oppervlak, doorsnede 6 mm.

#### Histopathologisch onderzoek

De histologie van het excisiebiopt van de laesie toonde een dermaal gelegen tumor met aan het oppervlak bekleding door een smalle intacte epidermis met aan de rand collerettevorming. De tumorcellen waren spoelvormig en fors pleiomorf, met verspreid meerkernige tumorcellen. Talrijke deels atypische mitosen waren aanwezig. Er was geen subcutane uitbreiding, geen invasie in de vaten en geen necrose (figuur 1 en 2). De tumorcellen waren immunohistochemisch positief voor vimentine (diffuse en sterke aankleuring), gering en focaal positief voor actine en CD68. De tumorcellen waren negatief voor pankeratine, CEA, S100, melan A, CD34, CD31 en desmine.

#### Diagnose

Atypisch fibroxanthoom.

#### Behandeling

Radicale excisie.

#### Beloop

Na 12 maanden geen recidief.

### Patiënt B

#### Anamnese

Een 71-jarige man werd door ons gezien in verband met een zwelling op zijn hoofd, die vier maanden daarvoor was ontstaan na stoten. De afwijking leek te groeien.

## Samenvatting

Het atypisch fibroxanthoom is een zeldzaam voorkomende dermale tumor van spoelvormige cellen, die zowel klinisch als histopathologisch moeilijk te onderscheiden is van een plaveiselcelcarcinoom, pleiomorf sarcoom, maligne fibroos histiocytoom, melanoom en een metastase. Er is in de literatuur, dermatopathologische handboeken en de betreffende CBO-richtlijn geen consensus over het biologisch gedrag van deze tumor. In zeldzame gevallen is metastasering beschreven. Uitgaande van dit (laaggradig) maligne gedrag is radicale excisie en follow-up gewenst.

## Summary

An atypical fibroxanthoma is a rare dermal tumor of spindle-shaped cells. The clinical and histopathological diagnosis with squamous cell carcinoma, pleomorphic sarcoma, malignant fibrous histiocytoma, melanoma and a metastasis is difficult. There is no consensus about the biological behaviour found in the literature, dermatopathological handbooks and the guidelines of the Dutch Quality Institute for Health Care. In rare cases metastasis has been observed. Considering the (low-grade) malignant potential, we advise radical excision and follow-up.

## atypisch fibroxanthoom - histologie - biologisch gedrag - therapie - follow-up

## atypical fibroxanthoma - histology - biological behaviour - therapy - follow-up

De zwelling was asymptomatisch. De medische voorgeschiedenis vermeldde longemfyseem.

#### Dermatologisch onderzoek

Op de scalp zagen wij een hyperkeratotische nodus van 2 cm doorsnede op een actinisch beschadigde huid (figuur 3).

#### Histopathologisch onderzoek

Histologisch onderzoek van het excisiebiopt toonde een in de dermis gelegen tumor die bedekt werd door een smalle epidermis met hyperkeratose. De tumor was opgebouwd uit spoelcellen met duidelijk polymorfe kernen en vele mitosen, weinig reuscellen en geen opvallende schuimcellen. De tumor reikte diep dermaal, maar toont geen subcutane uitbreiding en is basaal relatief afgerond. Immunohistochemisch werd een vergelijkbaar patroon gezien als beschreven bij patiënt A.

#### Diagnose

Atypisch fibroxanthoom.

Afdeling Dermatologie,<sup>1</sup> Pathologie<sup>2</sup> UMC St Radboud, Afdeling Dermatologie Jeroen Bosch Ziekenhuis.<sup>3</sup>

Correspondentieadres:

Drs. M.I.A. Koetsier, Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024-3613724, E-mail: m.koetsier@derma.umcn.nl.

**Behandeling**

Radicale excisie.

**Beloop**

Na 8 maanden geen recidief.

**BESPREKING**

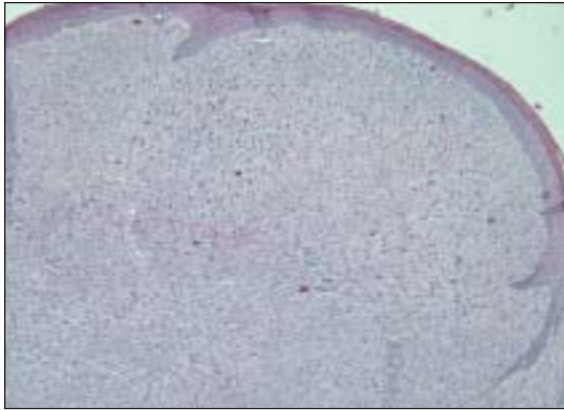
Atypische fibroxanthomen zijn zeldzaam voorkomende meestal solitaire tumoren van de huid met een voornamelijk dermale lokalisatie. Zij presenteren zich als een roze tot rode nodus, soms met ulceratie, in het hoofd-halsgebied bij ouderen. Dit betreft dan vooral blanken van 70 jaar en ouder in actinisch beschadigde huid. De tumor komt vaker bij mannen voor dan bij vrouwen. Er is meestal sprake van snelle groei. De tumoren worden over het algemeen niet groter dan drie centimeter. Een andere, minder vaak voorkomende klinische variant, wordt beschreven bij jongere personen op romp of extremiteiten. Hierbij is de groei veel trager en zijn de tumoren groter in doorsnede. In de klinische differentiele diagnose staan epidermoidcyste, basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, melanoom of een metastase.

Bij histopathologisch onderzoek wordt een symmetrische, goed afgrensbare, poliepvormige, niet-omkapselde tumor gezien met voornamelijk dermale ligging met zeer zelden oppervlakkige invasie in het subcutane vetweefsel. De epidermis is vaak smal, soms met ulceratie en vaak een epidermale colleretteschilfering. De adnexen kunnen door de tumor worden gededuceerd. In de tumor worden met name spoelvormige cellen gezien, die chaotisch gerangschikt zijn. Daarnaast komen (meerkernige) reuscellen en histiocyttaire cellen voor. Er is opvallend pleiomorfisme, hyperchromasie en mitotische activiteit in deze cellen, al of niet met atypische mitosen. Er is zelden necrose of vasculaire invasie. Histopathologisch is het onderscheid met melanoom, plaveiselcelcarcinoom, pleiomorfe sarcomen en metastasen lastig. Immunohistochemische kleuringen zijn behulpzaam in het onderscheid hiertussen (voor een overzicht hiervan zie tabel 1). Deze kunnen worden gebruikt om genoemde differentiele diagnoses uit te sluiten.

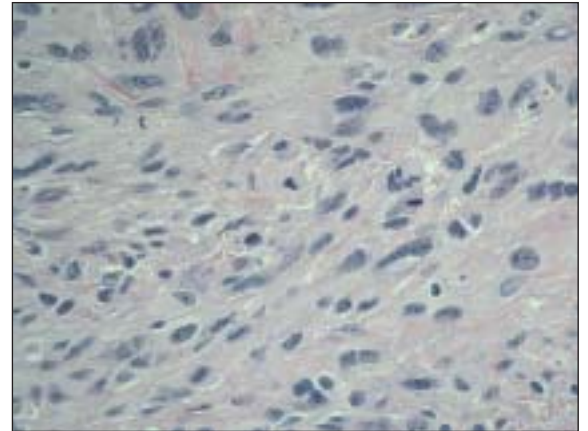
De etiologie van atypische fibroxanthomen is niet opgehelderd. Er lijkt een relatie met (cumulatieve) UV-blootstelling, onder andere gezien de locatie van voorkomen. Dit werd nog eens onderstreept met de bevinding van

Tabel 1. **Overzicht histologische kenmerken belangrijkste dermatopathologische handboeken.**

	<b>P.H. McKee</b>	<b>R.L. Barnhill</b>	<b>D. Weedon</b>
Histologische kenmerken	Goed omschreven dermale tumoren, soms oppervlakkige invasie in subcutis. Vaak ulceratie. Mix van spoelcellige-, histiocytachtige-, xanthomateuze- en meerkernige reuscellen. Opvallend pleiomorfisme, hyperchromasie en (atypische) mitotische activiteit.	Symmetrische, goed omschreven dermale tumor met soms enige uitbreiding in epidermis en subcutis. Opvallend pleiomorfisme, prominente nucleoli, hyperchromasie en vaak meerkernige reuscellen. Vele mitosen, vaak atypisch. Geen necrosis of vasculaire of neurale invasie.	Goed omschreven niet-omkapselde dermale tumor, epidermis vaak atrofisch/ ulcererend met soms perifere acanthosis. Er is sterk pleiomorfisme, polymorfisme met vele atypische cellen (spoelvormige, grote polyhedrale en reuscellen). Zelden necrosis, adnexen meestal gespaard.
Immunohistochemie	Positief voor: vimentine en zelden SMA. Negatief voor s-100, keratine en desmine.	Positief voor: vimentine, $\alpha$ 1-antitrypsine, $\alpha$ 1-antichymotrypsine (niet-specifieke markers). Uitsluiten overige diagnose met behulp van s-100, Melan-A, HMB45, keratines en CD31.	Positief voor: $\alpha$ 1-antitrypsine en $\alpha$ 1-antichymotrypsine (in 50%), vimentine, soms voor factor XIIIa, zwak voor CD74. Spaarzaam cellen positief voor s-100. Negatief voor cytokeratine, epitheliaal membraan antigeen en CD34.
Differentiële diagnose	Plaveiselcelcarcinoom, metastase, melanoom, superficiael pleiomorf sarcoom.	Plaveiselcelcarcinoom, melanoom, pleiomorfe sarcomen, metastasen.	Maligne fibreus histiocytoom, melanoom, plaveiselcelcarcinoom
Biologisch gedrag	Benigne tumor, nooit metastaserend. Diagnose o.b.v. exclusie.	Benigne gedrag, diagnose op basis van exclusie. Misschien is metastasering mogelijk. Atypische varianten beschouwen als potentieel maligne.	Benigne aard, 10 gevallen van metastasering beschreven.
Voorspellers maligne biologisch gedrag	Indien er necrosis, vasculaire- of perineurale invasie is dan is het geen AFX.	Significante uitbreiding in subcutis, necrosis en vasculaire invasie.	Vasculaire invasie, diepe weefselinvasie, necrosis, immunosuppressie.



Figuur 1. Dermaal gelegen tumor opgebouwd uit spoelvormige, polymorfe cellen met (atypische) mitosen reikend tot aan de subcutis (vergroting 50x)



Figuur 2. Detail spoelvormige, polymorfe cellen (vergroting 400x)

p53-UV-gerelateerde mutaties in zeven van tien atypische fibroxanthomen.<sup>1</sup>

De literatuur is eenduidig in het behandeladvies. Ruime excisie is de standaard (marge wordt nergens genoemd). Lokale recidiefpercentages variëren van 5 tot 10% en hangt samen met niet radicale excisie en invasie tot in de subcutis.<sup>2</sup> Er zijn studies verschenen over de behandeling van het atypisch fibroxanthoom met Mohs' micrografische chirurgie. Hierbij werden lagere recidiefpercentages gevonden in vergelijking met conventionele chirurgie.<sup>3</sup>

Aanvankelijk werden atypische fibroxanthomen in de literatuur beschreven met benigne beloop. Toch zijn er de laatste jaren in de literatuur ook enkele casuïstieken verschenen waarbij metastasering werd gezien van een atypisch fibroxanthoom, zowel lokaal, in de regionale lymfeklieren, als in de long, lever en in het peritoneum.<sup>4,5,6</sup> Dit zou in minder dan 1% van de gevallen voorkomen. Het merendeel ontstond 12 tot 18 maanden na het stellen van de diagnose. Echter, ook langere perioden zijn beschreven. Factoren die geassocieerd zijn met metastasering zijn lokale recidieven, vasculaire invasie, necrose en invasie tot in het subcutane vet. In de literatuur wordt door verschillende auteurs het idee geopperd dat het atypisch fibroxanthoom een (superficiële) variant is van het maligne fibreus histiocytoom. Andere onderzoekers suggereren dat op basis van immunohistochemische kleuring met CD74 deze twee van elkaar te onderscheiden zijn.<sup>2</sup> Over dit punt bestaat dus geen eenduidigheid.

Een vergelijking van de beschrijving van het biologisch gedrag van het atypisch fibroxanthoom in de belangrijkste dermatopathologische handboeken toont eveneens geen eenduidigheid (tabel 1).<sup>7,8,9</sup> Hoewel in de handboeken van Barnhill en Weedon erkend wordt dat metastasering van het atypisch fibroxanthoom voorkomt, wordt dit als zeer zeldzaam gezien. Hierbij wordt in twijfel getrokken of het in die gevallen wel om deze diagnose zou gaan. Algemeen kan gezegd worden dat



Figuur 3. Nodus met hyperkeratose op actinisch beschadigde hoofdhuid.

bij diepe invasie, vaatinvase en necrose een tumor beter geclassificeerd moet worden als een maligne fibreus histiocytoom en dat er dan wel risico van recidief en metastasen aanwezig is.

De richtlijn 'Diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen' van het CBO plaatst het atypisch fibroxanthoom in de groep tumoren met variabel biologisch gedrag, waarvoor ook geen graderingscriteria zijn vastgesteld.

Concluderend kan worden gesteld dat er nog vele vragen omtrent het atypisch fibroxanthoom en het biologisch gedrag van deze dermale tumor blijven bestaan. Immunohistochemische kleuringen zijn belangrijke hulpmiddelen in het onderscheid met het plaveiselcelcarcinoom, melanoom, pleiomorf sarcoom en maligne fibreus histiocytoom. Met name het onderscheid met laatst genoemde staat nog ter discussie. Op grond van bovengenoemde bevindingen in de literatuur, de dermatopathologische handboeken en de CBO-richtlijn kan het atypisch fibroxanthoom nog het beste als laaggradig maligne beschouwd worden. Radicale excisie met follow-up zijn op zijn plaats, daar er geen consensus is over het biologisch gedrag van het atypisch fibroxanthoom.

## LITERATUUR

1. Cooper JZ, Newman SR, Scott GA, Brown MD. Metastasizing atypical fibroxanthoma (cutaneous malignant histiocytoma): report of five cases. *Dermatol Surg* 2005;31:221-5.
2. Dettrick A, Strutton G. Atypical fibroxanthoma with perineural or intraneural invasion: report of two cases. *J Cutan Pathol* 2006;33:318-322.
3. Seavolt M, Mc Call M. Atypical fibroxanthoma: review of literature and summary of 13 patients treated with Mohs Micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2006;32:435-41.
4. Giuffrida TJ, Kligora CJ, Goldstein GD. Localized cutaneous metastases from an atypical fibroxanthoma. *Dermatol Surg* 2004;30:1561-4.
5. Cooper JZ, Newman SR, Scott GA, Brown MD. Metastasizing atypical fibroxanthoma (cutaneous malignant histiocytoma): report of five cases. *Dermatol Surg* 2005;31:221-5.
6. Lum DJ, King AR. Peritoneal metastases from an atypical fibroxanthoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1041-6.
7. Weedon, D. Skin Pathology (second edition). Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002; 936-938.
8. Mc Kee, PH, Colonje E, Granter SR. Pathology of the skin with clinical correlations (third edition). Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005, 1757-1759.
9. Barnhill, RL, Crowson, AN. Textbook of dermatopathology (second edition). New York: McGraw-Hill, 2004, 798-800.
10. Richtlijn diagnostiek bij weke delen tumoren en behandeling van weke delen sarcomen (herziening). Nederlandse werkgroep Weke Delen Tumoren (NWWDT). Alphen a/d Rijn: Van Zuiden, 2003.

---

2x bijsluiter

pag 302

adv Roche Possay Lipikar fc



## LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

# Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp: een niet-zeldzame en vaak niet-pustuleuze aandoening

S.M. Beukers<sup>1</sup>, M.C. Pasch<sup>2</sup>, T.J. Stoof<sup>1</sup>, Th.M. Starink<sup>1</sup>

## INLEIDING

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp wordt beschouwd als een zeldzame inflammatoire dermatose met onbekende etiologie, die nogal eens niet wordt herkend. De huidafwijkingen worden gekenmerkt door oppervlakkige ulcera, crustae, cicatriciële alopecie en steriele pustels op de scalp. De afwijking ontstaat in het algemeen in een atrofische, zonbeschadigde huid en wordt vaak voorafgegaan door een mechanisch of chemisch trauma, zoals cryotherapie of 5-fluorouracil. We beschrijven zeven patiënten (waarvan twee uitgebreid en vijf in tabelvorm) met erosieve pustuleuze dermatose van de scalp en willen de aandacht vestigen op deze naar onze mening niet zo zeldzame aandoening (tabel 1).

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

### Patiënt 1

#### Anamnese

Bij een 89-jarige vrouw was na excochleatie van verrucae seborrhoeicae links temporaal een erosieve huidafwijking met crustae en pustels ontstaan. Vervolgens ontstond ook rechts temporaal een korstvormende afwijking. Een afgenomen kaliloogpreparaat was negatief en een banale kweek toonde *E. coli*. Het werd als een 'infectieus proces' behandeld met zowel lokale als systemische antibiotica. Dit gaf geen verbetering.

#### Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek werd een niet-zieke vrouw gezien met links en rechts temporaal twee handpalm-grote gebieden met gele crustae, cicatriciële alopecie en teangiectasieën (figuur 1).

### Samenvatting

Wij beschrijven zeven patiënten met erosieve pustuleuze dermatose van de scalp. Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp wordt beschouwd als een vrij zeldzame inflammatoire huidziekte waarbij steriele pustels, erosies, crustae en cicatriciële alopecie op de voorgrond staan. Recente ervaringen van ons en anderen doen echter vermoeden dat de aandoening niet zeldzaam is en dat de aanwezigheid van pustels niet essentieel is. De etiologie is onbekend. Het ontstaat in het algemeen op een atrofische, zonbeschadigde huid. Het histologisch beeld is niet specifiek. De behandeling bestaat uit lokale corticosteroiden of tacrolimus.

### Summary

We present seven patients with erosive pustular dermatosis of the scalp. Erosive pustular dermatosis of the scalp is considered as a relatively rare inflammatory entity characterized by pustular, erosive and crusted lesions and scarring alopecia. However, in our experience and others the condition is not rare and its name is misleading, as pustules may be absent. The aetiology is unknown. Most commonly it occurs on atrophic sun-damaged skin. Histopathology is not diagnostic. Topical corticosteroids and tacrolimus can be effective.

### erosieve pustuleuze dermatose - scalp

### erosive pustular dermatosis - scalp

### Histologisch onderzoek

Een huidbiopt liet een intacte epidermis zonder pustelvorming maar met partiële (artificiële?) loslating van de dermis zien. In de dermis werd een gemengdcellig ontstekingsinfiltraat gezien evenals een sterk in aantal afgenomen haarfollikels en duidelijke fibrosering (figuur 2). Immunofluorescentie-onderzoek liet geen bijzonderheden zien.

### Diagnose

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp.

### Behandeling en beloop

De behandeling werd gestart met clobetasoldipropionaatcrème (Dermovate®-crème), naderhand werd dit veranderd in tacrolimuszalf 0,1% (Protopic®-zalf). De huidafwijkingen namen langzaam af.

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

<sup>2</sup> Afdeling Dermatologie, UMC St. Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres: S.M. Beukers, Afdeling Dermatologie, VUmc, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, E-mail: sm.beukers@vumc.nl



Figuur 1. Patiënt 1 met links temporaal een atrofisch gebied met erosies, crustae, alopecia en teleangiectasieën.

### Patiënt 2

#### Anamnese

Een 68-jarige man werd in verband met actinische keratosen op zijn onbehaarde scalp behandeld met cryotherapie en 5-fluorouracilcrème (Efudix®-crème). Na behandeling met 5-fluorouracilcrème ontwikkelde de patiënt forse purulente crustae op de scalp. Deze werden behandeld met tal van lokale antibiotica, antimycotica, Duoderm®, desinfectantia, systemische antibiotica en antimycotica. Dit alles gaf geen verbetering.

#### Dermatologisch onderzoek

Op de onbehaarde scalp werd een atrofische huid gezien met oppervlakkige ulcera en gele crustae. Enkele pustels waren te zien.

#### Histologisch onderzoek

Een huidbiopt toonde een spongiotische epidermis met lokaal intra-epidermaal gelegen neutrofiële granulocyten. De dermis toonde een afname van het aantal haarfollikels en een gering perivascuair lymfocytair infiltraat met bijmenging van neutrofiële granulocyten. Bij immunofluorescentie-onderzoek werden geen specifieke deposities van immunoglobuline- of complementdeposities gezien.

#### Diagnose

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp.

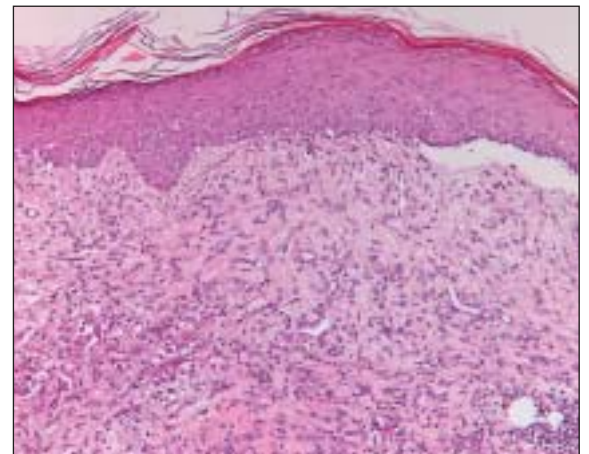
#### Behandeling en beloop

Behandeling met betamethasonzalf en tacrolimuszalf 0,1% gaf een goede klinische verbetering. Omdat de patiënt bang was voor de bijwerkingen van betamethasonzalf werd de behandeling gecontinueerd met tacrolimuszalf 0,1%.

De patiënten worden besproken in tabel 1. De huidafwijkingen traden op in het zesde tot het negende levensdecennium. Alleen patiënt zes was jonger. Bij alle patiënten, met uitzondering van patiënt zes, waren actinische beschadiging op de scalp te zien. Bij alle patiënten trad verbetering (patiënt 1, 2, 6, 7) of genezing (3, 4, 5) op na de genoemde therapie. Patiënt 1, 2, 6, en 7 zijn momenteel nog onder behandeling.

## BESPREKING

Erosieve pustuleuze dermatose van de scalp is een inflammatoire huidziekte die ontstaat in een atrofische huid waarbij oppervlakkige ulcera, crustae, cicatriciele alopecia en steriele pustels op de voorgrond staan.<sup>1-3</sup> Pustels worden echter ook vaak niet gezien en zijn meestal afgeplat en bevatten weinig of geen inhoud. Jeuk en pijn kunnen aanwezig zijn. De aandoening wordt in veel publicaties beschouwd als een zeldzame ziekte hoewel een recente publicatie van Patton et al.<sup>4</sup> de frequentie van voorkomen omschrijft als vrij regelmatig. Dat is ook onze ervaring en vier van onze patiënten werden gezien over een periode van één jaar. De ziekte wordt bijna uitsluitend bij oudere patiënten gezien.<sup>2,4</sup> Eén jongen van 15 jaar wordt beschreven, waarbij een congenitale naevus op de scalp werd geëxideerd en primair gesloten. Atrofie ontstond door de rek op de huid die werd veroorzaakt door de primaire sluiting en hij ontwikkelde een erosieve pustuleuze dermatose van de scalp.<sup>4</sup> Vrouwen zijn twee- tot driemaal zo vaak aangedaan als mannen.<sup>1,3</sup> Erosieve pustuleuze dermatose lijkt niet alleen voor te komen op de scalp, maar is ook beschreven op onderste en bovenste extremiteiten.<sup>4</sup> De histologie toont niet-specifieke chronische inflammatoire veranderingen met epidermale atrofie en epidermale erosies. Een verminderd aantal haarfollikels en dermale fibrose is vaak te zien. Neutrofielen kunnen aanwezig zijn en kleine subcorneale of mid-epidermale pustels vormen. Kweken zijn meestal negatief of tonen een secundaire superinfectie aan.<sup>5</sup> De etiologie is onbekend.<sup>6</sup> Erosieve pustuleuze dermatose ontwikkelt zich vaak in langer bestaande atrofische huid. De atrofie wordt meestal veroorzaakt door zonbeschadiging, maar kan ook ontstaan bij atrofie door andere oorzaken zoals langdurig oedeem of littekens.<sup>6</sup> Volgens de literatuur speelt bij de meerderheid van de gevallen een voorafgaand mechanisch of chemisch trauma of gebeurtenis een rol zoals cryotherapie, cremor tretinoïne, 5-fluorouracilcrème, chirurgie, lasertherapie, radiotherapie,



Figuur 2. Huidbiopt afgenomen van patiënt 1. Originele vergroting 10x. Intacte epidermis met partiële loslating van de dermis met een dermaal gelegen gemengdcellig ontstekingsinfiltraat en fibrosering.



Figuur 3. Klinisch beeld van patiënt 3 met een groot gebied met atrofie, alopecia en gele crustae op de scalp.

herpes zoster, huidtransplantatie en synthetische vezel-implantatie.<sup>2,4,7</sup> Differentiaaldiagnostisch kan gedacht worden aan een chronische bacteriële of schimmelinfectie, actinische keratosen, plaveiselcelcarcinoom, psoriasis pustulosa, pyoderma gangrenosum, folliculitis decalvans, pemphigus foliaceus en dermatitis artefacta.<sup>1,4</sup>

Behandeling bestaat uit locale therapie met sterke corticosteroiden.<sup>1,3,5,6,8</sup> Een opmerkelijke verbetering na deze therapie kan al gezien worden na enkele weken. Langdurig gebruik door corticosteroiden kan de al bestaande atrofie doen toenemen en om die reden wordt soms gekozen voor behandeling met lokaal tacrolimus. Hiermee zijn goede resultaten beschreven.<sup>3,4,7</sup> Zinksulfaat, dapson en isotretinoïne zijn met wisselend succes toegepast.<sup>1,3,5,6,8,10</sup> Het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom in een litteken ontstaan na erosieve pustuleuze dermatose is beschreven.<sup>3</sup>

Onze ervaring en die van Patton et al.<sup>4</sup> leveren twee belangrijke leerpunten op. In de eerste plaats blijkt de aandoening niet zeldzaam te zijn. In de tweede plaats

is voor het stellen van de diagnose de aanwezigheid van pustels niet essentieel. Bij chronische afwijkingen op de hoofdhuid met alopecia, erosies en crustae dient dan ook altijd aan de mogelijkheid van erosieve pustuleuze dermatose te worden gedacht en kan na het uitsluiten van andere specifieke oorzaken (ook ondanks de afwezigheid van pustels) de eindiagnose erosieve (pustuleuze) dermatose van de scalp gesteld worden.

LITERATUUR

1. Mastroianni A, Cota C, Ardigò, Minutilli E, Berardesca E. Erosive pustular dermatosis of the scalp: a case report and review of the literature. *Dermatology* 2005;211:273-6.
2. Laffitte E, Panizzon RG, Saurat J. Delayed wound healing on the scalp following treatment of actinic keratoses: erosive pustular dermatosis of the scalp. *Dermatol Surg* 2004;30:1610.
3. Laffitte E, Kaya G, Piguët V, Saurat J. Erosive pustular dermatosis of the scalp. Treatment with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003;139:712-4.
4. Patton D, Lynch PJ, Fung MA, Fazel N. Chronic atrophic erosive dermatosis of the scalp and extremities: A recharacterization of erosive pustular dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;24: Epub ahead of print.
5. Rongioletti F, Delmonte S, Rossi ME, Strani GF, Rebora A. Erosive pustular dermatosis of the scalp following cryotherapy and topical tretinoin for actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:499-500.
6. Trüeb RM, Krasovec M. Erosive pustular dermatosis of the scalp following radiation therapy for solar keratoses. *Br J Dermatol* 1999;141:763-5.
7. Sáez M, Rodríguez-Martin M, Sidro M, Carnerero A, García-Bustinduy, Noda A. Successful treatment of erosive pustular dermatosis of the scalp with topical tacrolimus. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:578-602.
8. Martin FJ, Herrera A, Ríos JJ, Moreno JC, Camacho F. Erosive pustular dermatosis of the scalp after skin grafting. *Dermatol Surg* 2001;27:766-7.
9. Caputo R, Veraldi S. Erosive pustular dermatosis of the scalp. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:96-8.
10. Ikeda M, Arata J, Isaka H. Erosive pustular dermatosis of the scalp successfully treated with oral zinc sulphate. *Br J Dermatol* 1984;106:742-3.

Tabel 1. Patiëntbeschrijvingen.

Pat. nr.	Leeftijd (jaren)	Sex (m/v)	Locatie	Actinische beschadiging	Trauma	Pustels aanwezig	Therapie
1.	89	V	Scalp	Ja	Excochleatie verruca seborrhöica	Nee	Clobetasolcrème, tacrolimuszalf
2.	68	M	Scalp	Ja	Cryotherapie, 5-flourouracilcrème	Ja	Betamethasonzalf, tacrolimuszalf 0,1%
3. <sup>1</sup>	81	V	Scalp	Ja	Geen	Nee	Clobetasol hydrogel, prednison 5 mg per dag
4.	80	V	Scalp	Ja	Stoten van hoofd tegen kastdeur	Ja	Clobetasolcrème <sup>2</sup>
5.	71	M	Scalp	Ja	Cryotherapie, craniotomie in de voorgeschiedenis	Ja	Betamethason-valeraatcrème
6.	40	M	Scalp	Nee <sup>3</sup>	Blok gips op hoofd gekregen	Nee	Clobetasolcrème
7.	90	V	Voorhoofd	Ja	Geen	Nee	Clobetasolcrème

<sup>1</sup> De klinische afwijkingen zijn te zien in figuur 3.

<sup>2</sup> Een recidief ontstaan vier maanden na genezing van de eerste huidafwijkingen werd behandeld met klasse III lokaal corticosteroidcrème, met goed resultaat.

<sup>3</sup> Aτροφische huid door litteken.

# Gadolinium: een uitlokkende factor van nefrogene systemische fibrose?

S.M. Franken<sup>1</sup>, M. Vervloet<sup>2</sup>, Th.M. Starink<sup>1</sup>, T.J. Stoof<sup>1</sup>

## INLEIDING

Nefrogene systemische fibrose (NSF) is een weinig beschreven en op dit moment sterk in de belangstelling staand ziektebeeld, dat voornamelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie voorkomt. Een deel van de patiënten heeft een snel progressieve en invaliderende variant van dit ziektebeeld, dat kan leiden tot sterke sclerose van de huid met het ontwikkelen van flexiecontracturen, binnen een opvallend kort tijdsbestek van enkele weken.<sup>1,2</sup> Er zijn sterke aanwijzingen dat het gebruik van gadolinium-bevattende contrastmiddelen bij beeldvormend onderzoek een oorzakelijke factor is.<sup>1-3</sup>

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 69-jarige patiënte meldde zich in februari 2007 op de polikliniek dermatologie van het VUmc. Zij werd verwezen door de nefroloog in verband met een sinds vier weken strakker wordende huid van de onderbenen met jeuk. De patiënte is bekend met terminale nierinsufficiëntie (waarvoor hemodialyse) en onder andere een juxtarenaal aneurysma, waarvoor zij herhaalde malen MRI- en MRA-onderzoeken kreeg. Het laatste MRA-onderzoek was in januari 2007, dus ongeveer 1 maand voor het ontstaan van de klachten. Bij dit onderzoek werd gebruikgemaakt van gadodiamide (Omniscan®), een gadolinium-houdend contrastmateriaal.

### Dermatologisch onderzoek

Aan de onderbenen oedeem en een vast aanvoelende, sclerotische huid. De huid heeft een wat fijn rimpelig aspect (figuur 1).

### Histologisch onderzoek

Histologisch onderzoek van een huidbiopt uit het onderbeen liet een normale epidermis zien. De dermis

## Samenvatting

Een 69-jarige hemodialysepatiënte ontwikkelde een sclerotisch aanvoelende huid met jeukklachten aan de benen, twee weken na het ondergaan van MRI-scanning, waarbij een gadolinium-bevattend contrastmiddel werd gebruikt. De diagnose nefrogene systemische fibrose (NSF) werd gesteld. NSF is een progressieve aandoening die tot significante morbiditeit en mortaliteit leidt. Het wordt waarschijnlijk veroorzaakt door gadolinium-houdende contrastmiddelen die bij beeldvormend onderzoek (MRI/MRA) worden gebruikt. Het ziektebeeld treedt vrijwel uitsluitend op bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie, waarbij het contrastmiddel onvoldoende snel wordt geklaard en gadolinium neerslaat in de weefsels, waaronder de huid.

## Summary

A 69-year-old female haemodialysis patient developed a sclerotic skin on the legs with pruritus. Two weeks before she underwent MRI scanning with a gadolinium containing contrast agent. She was diagnosed with nephrogenic systemic fibrosis (NSF). NSF is a progressive disease with significant morbidity and mortality. It is most likely caused by gadolinium containing contrast agents used in imaging studies (MRI/MRA). The disease occurs almost exclusively in patients with strongly diminished renal function, in whom the contrast agent is not eliminated fast enough and gadolinium is deposited in the skin.

## nefrogene systemische fibrose

## nephrogenic systemic fibrosis - gadolinium

toonde een wat ijel aspect met over de gehele breedte en zich uitbreidend in de bindweefselsepten van de subcutis een diffuse proliferatie van spoelvormige fibroblastaire cellen met langgerekte en golvend verlopende kernen. Deze spoelvormige cellen waren gedeeltelijk positief voor CD68 en factor XIIIa, waarbij ook een aantal aankleuring voor CD34 liet zien. Voorts werd een gering perivasculair mononucleair infiltraat gezien. Dit beeld paste goed bij NSF (figuur 2).

## Diagnose

Op basis van het klinisch beeld, de voorafgaande MRI's (al dan niet gericht op angiografie) met gadodiamidegebruik en het histologisch onderzoek werd de diagnose NSF gesteld.

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie, VUmc, Amsterdam

<sup>2</sup> Afdeling Nefrologie, VUmc, Amsterdam

Correspondentieadres: S.M. Franken, Afdeling Dermatologie VUmc, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, E-mail: s.franken@vumc.nl.



Figuur 1. Foto kliniek. Oedemateuze, sclerotisch aanvoelende onderbenen van een patiënte met NSF.

### Therapie en beloop

Voor NSF bestaat (nog) geen behandeling. De patiënte kreeg uitleg over het ziektebeeld. Het gebruik van gadolinium-houdende contrastmiddelen dient bij haar zoveel mogelijk vermeden te worden. Tot op heden lijken de klachten van patiënte niet uitgebeeld te zijn.

## BESPREKING

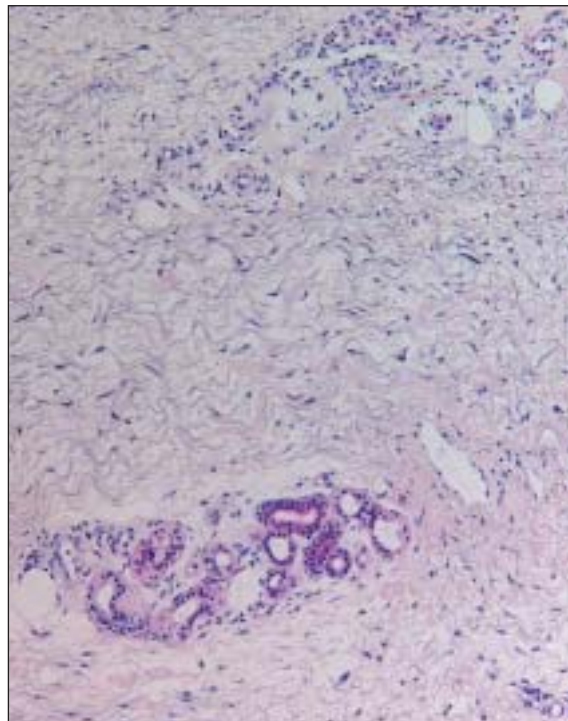
NSF, ook wel nefrogene fibroserende dermopathie genaamd, is een ziektebeeld, dat pas in 1997 als zodanig werd onderkend.<sup>1,2,4,5</sup> Het komt in alle leeftijdscategorieën voor en is gelijkelijk verdeeld over mannen en vrouwen.<sup>2</sup> In 2006 waren er wereldwijd nog maar slechts 215 gevallen beschreven.<sup>1,4</sup> Eerder stond het ziektebeeld bekend als 'scleromyxoedema-like illness of renal dialysis'.<sup>6</sup>

Het huidbeeld kenmerkt zich vooral door sclerosering en induratie van de huid, met name van de extremiteiten. Soms worden ook papels, noduli en hyperpigmentaties gezien.<sup>2</sup> In latere fasen kunnen de huidafwijkingen naar de romp uitbreiden en uiteindelijk kunnen er flexiecontracturen ontstaan door toenemende fibrosering van de huid rondom de gewrichten.<sup>1,2</sup> Bij lichamelijk onderzoek worden bij een groot deel van deze patiënten tevens gele plaques van de sclerae gezien.<sup>2</sup> De betekenis hiervan is nog onduidelijk.

De klachten die gepaard gaan met deze aandoening zijn jeuk, paresthesieën en pijn.<sup>2,3</sup> De flexiecontracturen veroorzaken bewegingsbeperking.

Hoewel er lange tijd onduidelijkheid heeft bestaan omtrent de oorzakelijke factor(en) van deze aandoening, valt op dat dit ziektebeeld vrijwel uitsluitend wordt gezien bij patiënten met een terminale nierinsufficiëntie. Na de eerste beschrijvingen van Grobner et al.<sup>7</sup> van een serie patiënten die allen beeldvormend onderzoek (MRI c.q. MRA) hadden ondergaan met gadolinium-houdend contrastmateriaal, is duidelijk geworden dat dit waarschijnlijk de oorzakelijke factor is. Het feit dat in (een deel van de) huidbiopten van patiënten met NSF gadolinium (Gd) is aangetoond door middel van spectroscopische technieken, lijkt het verband tussen deze contrastmiddelen en het ontwikkelen van NSF te ondersteunen.<sup>4</sup>

Gadolinium-houdende contrastmaterialen bestaan in diverse verbindingen. In de nu bestaande literatuur lijkt bij het gebruik van gadodiamide vaker nefrogene systemische fibrose op te treden dan bij de andere verbindingen.<sup>1,3,5</sup> Bij de klinische presentatie van nefrogene systemische fibrose staat het huidbeeld op de voorgrond. Naast de fibrosering van de huid kunnen er echter ook systemische manifestaties voorkomen. Hierbij treedt fibrosering op van lever, longen, spieren en myocard.<sup>3,8</sup> Over de pathogenese van NSF wordt in de literatuur veel gespeculeerd. Het beeld dat zich hierbij vooral opdringt is dat Gd, afkomstig uit de mono-ionische gadodiamideverbinding, neerslaat in de weefsels, waaronder de huid.<sup>8</sup> De gadoliniumionen ( $Gd^{3+}$ ) worden hierbij uitgewisseld tegen andere in de weefsels aanwezige metaalionen (zoals zink en ijzer) en slaan vervolgens neer als gadoliniumzouten (bijv. als fosfaat, dat vaak verhoogd is bij patiënten met een slechte nierfunctie).<sup>5</sup> Dit proces van uitwisseling van ionen wordt in de Engelstalige literatuur 'transmetalation' genoemd.<sup>8</sup> In tegenstelling tot andere gadolinium-bevattende contrastmiddelen die worden gebruikt is gadodiamide berucht voor de ontwikkeling van NSF.<sup>1,5</sup> De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is, dat in gadodiamide het  $Gd^{3+}$  chemisch minder sterk is gebonden dan in de andere gadolinium-bevattende verbindingen; derhalve gemakkelijker uitwisselbaar is tegen andere positieve ionen en neerslaat in de weefsels.<sup>5</sup> Hoewel gadodiamide vaker deze klachten lijken te veroorzaken heeft zowel de FDA als het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ook voor andere gadolinium-bevattende contrastmaterialen een waarschuwing uit doen gaan.



Figuur 2. Diffuse proliferatie van spoelvormige fibroblastaire cellen met minimaal perivasculair ontstekingsinfiltraat. Het zweetkliertje wordt omgeven door enkele vetcellen (H&E-kleuring, originele vergroting 10x).

Bij een normale nierfunctie wordt gadolinium-bevatend contrastmiddel snel en effectief door de nieren geklaard met een halfwaardetijd van rond de twee uur.<sup>1</sup> Bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie, zonder regelmatige dialyse, kan dit echter wel oplopen tot 30-120 uur.<sup>1,8</sup> Tussen de 2 tot 75 dagen (gemiddeld na 25 dagen) na blootstelling aan het contrastmiddel worden de eerste tekenen van de ziekte gezien.<sup>5</sup> Veel is nog onduidelijk over de ontwikkeling van dit ziektebeeld, aangezien niet alle patiënten met nierinsufficiëntie die blootgesteld worden aan gadolinium-houdende contrastmiddelen dit ziektebeeld ook daadwerkelijk ontwikkelen.

Andere, goedgevoelde nog onbekende, factoren zullen waarschijnlijk hierbij een rol spelen. In de literatuur worden in dit verband een hoog calciumgehalte, een hoog fosfaatgehalte en acidose genoemd.<sup>1,3,5</sup>

Differentieeldiagnostisch zouden klinisch sclerodermie en morfea overwogen kunnen worden; maar histologisch onderzoek leidt al snel tot de juiste diagnose. Het histologisch beeld van NSF wordt gekenmerkt door een toename van elastine en de proliferatie van CD34-positieve spoelvormige cellen. Opvallend is de afwezigheid van een duidelijk ontstekingsinfiltraat.<sup>1,3,9</sup> De herkomst van de (deels CD34-positieve) spoelvormige cellen in de dermis is nog niet duidelijk. Het soms uiterst snel progressieve beloop suggereert een mobilisatie van cellen uit de bloedbaan en geen proliferatie van cellen van dermale oorsprong.

Over het algemeen wordt NSF als een progressief ziektebeeld beschreven, dat in ongeveer 28% van de gevallen tot vroegtijdig overlijden leidt.<sup>8</sup> Een even groot deel raakt uiteindelijk door het ziektebeeld rolstoelgebonden. De snelheid waarmee de huidafwijkingen zich ontwikkelen en de ernst ervan correleren met een slechtere prognose.

Uitzondering hierop zijn patiënten met acute nierinsufficiëntie en een vlot herstel van de nierfunctie. Bij deze groep patiënten is enige klinische verbetering beschreven.

Diverse behandelingen zijn reeds beschreven bij dit ziektebeeld; onder andere fysiotherapie, thalidomide, prednison, intralesionale steroïden, lokale steroïden, PUVA en plasmaferese.<sup>2</sup> Geen van deze behandelingen lijken een duidelijke verbetering van het klinisch beeld en de klachten te geven.<sup>2,8</sup>

Het is van essentieel belang dat bij patiënten met een sterk gecompromitteerde nierfunctie die beeldvormend onderzoek met een gadolinium-bevatend contrastmiddel ondergaan zo veel mogelijk te mijden. Wanneer dit niet mogelijk is, lijkt het zo snel mogelijk dialyseren van deze patiënten na het onderzoek de beste manier om de gadolinium-‘load’ (en zo ook het potentiële risico op NSF) in het lichaam te verminderen.

#### LITERATUUR

1. Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2007;16:1-5.
2. Introcaso CE, Hivnor C, Cowper S, Werth VP. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: a case series of nine patients and review of the literature. *Int J Dermatol* 2007;46:447-52.
3. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148-57.
4. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:21-6.
5. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Goya Heaf J, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;4:Epub ahead of print.
6. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1.
7. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-8.
8. Lim YL, Lee HY, Low SC, Chan LP, Goh NS, Pang SM. Possible role of gadolinium in nephrogenic systemic fibrosis: report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:353-8.
9. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposit in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:27-30.

## CLINICOPATHOLOGISCHE CORRELATIE

## Langerhanscelhistiocytosis

B. Peters<sup>1</sup>, W.A.M. Blokk<sup>2</sup>, M.M.B. Seyger<sup>1</sup>

Langerhanscelhistiocytosis (LCH) is een niet vaak voorkomende aandoening, waarvan de etiologie onbekend is. De klinische presentatie varieert van een zichzelf beperkend 'single-system' aandoening, waarbij geïsoleerde bot en/of huidlaesies voorkomen tot een levensbedreigende uitgebreide 'multi-system' ziekte. Wij beschrijven een vijf maanden oude zuigeling met een geïsoleerde vorm van LCH.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

## Anamnese

Op onze polikliniek zagen wij een vijf maanden oude zuigeling van gezonde niet-consanguine ouders. Hij werd geboren na een ongecompliceerde zwangerschap en vertoonde een normale ontwikkeling. Op de leeftijd van drie maanden ontstond een rode huiduitslag op de nates en de romp, en nadien ook in de flexuren en retroauriculair. In eerste instantie werd dit geduid als atopisch eczeem, mede gezien het familiair voorkomen hiervan. Behandeling met hydrocortisonacetaatzalf en emolliëntia had geen effect. Na het ontstaan van de huidafwijkingen ontwikkelde patiënt tevens een recidiverende middenoorontsteking.

## Dermatologisch onderzoek

Wij zagen op de romp multipale miliaire tot lenticulaire, deels confluërende, erythemateuze papels en plaques met enkele petechiën (figuur 1). Axillair, retroauriculair en in de liezen werden symmetrisch erythemateuze plaques met crustae gezien (figuur 2 en 3). Slijmvliefsafwijkingen werden niet gezien. Lever en milt waren beide niet palpabel.

## Histopathologisch onderzoek

Toont een normaal brede epidermis met epidermotropie. In de papillaire dermis wordt een proliferatie van atypische histiocytoïde cellen gezien met boonvormige kernen, en tevens een gemengd inflammatoir infiltraat met eosinofielen en neutrofielen. Immunohistochemisch kleuren de histiocyten aan met S-100 en CD1a.

## Samenvatting

Langerhanscelhistiocytose (LCH) is een zeldzaam ziektebeeld dat zich klinisch op uiteenlopende wijze kan presenteren. Voor de behandeling en de prognose van de aandoening is het belangrijk om te weten of er sprake is van een 'single-system' dan wel een gedissemineerd 'multi-system' proces. In een casus wordt een vijf maanden oude zuigeling beschreven met LCH, waarbij sprake bleek te zijn van geïsoleerde huidafwijkingen. Hoewel huidafwijkingen de enige manifestatie van LCH kunnen zijn, is uitgebreid stadiëringsonderzoek noodzakelijk om de betrokkenheid van andere orgaansystemen uit te sluiten. Tevens moet men bedacht zijn op reactivatie van de ziekte om ernstige late complicaties te voorkomen.

## Summary

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disorder. It is characterized by an extremely heterogeneous clinical spectrum. For the treatment and prognosis it is important to know whether a single-system or disseminated multi-system disease is present. This case report describes a five-month-old infant with a cutaneous form of LCH. Although isolated cutaneous involvement might be the only manifestation of LCH, detailed staging is necessary to rule out multi-system disease. Beside this, one should be cautious for disease reactivation in order to avoid long-term complications.

Langerhanscelhistiocytosis -  
cutane afwijkingen - stadiëringLangerhans cell histiocytosis -  
cutaneous lesions - staging

## Aanvullend onderzoek

De patiënt werd voor stadiëring verwezen naar de afdeling kinderoncologie. Aanvullend hematologisch onderzoek en een beenmergpunctie toonden geen afwijkingen. Een botsctigrafie, CT-thorax en CT-cerebrum toonden geen pathologische verdichtingen of pathologisch vergrote klieren. Ook werden er geen ossale afwijkingen gevonden.

Op een MRI van het aangezicht en de parotis werd bilateraal sluiëring van het mastoïd gezien. Nadere exploratie van het mastoïd en het middenoor liet echter geen pathogene bevindingen zien.

## Therapie en beloop

In eerste instantie werd betamethasondipropionaat-crème (klasse III steroïd) voorgeschreven in combinatie

<sup>1</sup> Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud

<sup>2</sup> Afdeling Pathologie, UMC St Radboud

Correspondentieadres:

B. Peters, Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB

Nijmegen, tel.: 024-3617245, fax: 024-3541184, E-mail: b.peters@derma.umcn.nl.

met fusidinezuur 2% zalf. Tijdens een vervolfbezoek op de polikliniek was het huidbeeld van patiënt rustiger. De bovengenoemde uitwendige behandeling werd hierop omgezet in alleen een behandeling met vettende externa. Er is nog geen sprake van volledige remissie.

### Conclusie

Een zuigeling van vijf maanden met een geïsoleerde vorm van LCH die zich lijkt te beperken tot de huid.

## BESPREKING

LCH is een aandoening die wordt gekenmerkt door een clonale proliferatie van histiocytoïde cellen, de langerhanscellen.<sup>1</sup> De pathogenese van de LCH is nog onbegrepen. De aangetoonde monoklonale celproliferatie<sup>1</sup> en orgaaninfiltratie door afwijkende cellen doen een oncogeen mechanisme vermoeden. Echter, het is duidelijk dat LCH zich niet gedraagt zoals andere maligniteiten. Het voorkomen van spontane remissies en het benigne histopathologische aspect suggereren dat het zou gaan om een cytokine-gemedieerd reactief cellulair proces.<sup>2-7</sup> LCH wordt vaak beschouwd als een kinderziekte; echter, de diagnose wordt ook dikwijls op volwassen leeftijd gesteld.<sup>2,5,8</sup>

De incidentie van LCH bedraagt twee tot vijf gevallen per miljoen kinderen per jaar<sup>3,9,10</sup> met een piekincidentie bij kinderen van één tot vier jaar.<sup>11,12</sup>

De klinische presentatie van LCH is zeer heterogeen en varieert van milde gelokaliseerde bot- of huidafwijkingen die spontaan in regressie gaan tot en met een acuut

levensbedreigende aandoening, waarbij meerdere organen betrokken zijn.<sup>9</sup> Afhankelijk van het aantal organen dat betrokken is, wordt er onderscheid gemaakt tussen een 'single-system' (SS) dan wel een 'multi-system' (MS) aandoening.<sup>10</sup> Bij ongeveer 60% van de LCH-patiënten is sprake van een SS-ziekte. Hierbij zijn voornamelijk de botten aangedaan en in mindere mate de huid en lymfeklieren.<sup>10,13</sup> Unifocale botlaesies zijn met 40-60% de meest voorkomende afwijkingen bij SS-LCH.<sup>10</sup> Er is een voorkeur voor het femur, mandibula, ribben en de schedelbeenderen.<sup>14</sup> Hoewel bij MS-LCH osteolytische botlaesies minder vaak worden beschreven, kan het mastoïd wel betrokken zijn. Een klinisch beeld van otitis media met otorroe alsmede gehoorsverlies en postauriculaire zwelling is beschreven.<sup>10,13,14</sup>

Geïsoleerde huidafwijkingen worden in ongeveer 10% van de patiënten met SS-LCH gezien.<sup>10,11</sup> Bij MS-LCH-patiënten komen huidafwijkingen tot zesmaal vaker voor<sup>8,13</sup>, en zijn deze vaak de eerste tekenen van de ziekte.<sup>10</sup> Naast cutane en ossale laesies presenteren MS-LCH-patiënten zich dikwijls met koorts, anemie en celinfiltraten in de longen, lever en milt.<sup>10</sup> Deze fulminante, gedissemineerde vorm komt voornamelijk voor bij kinderen jonger dan twee jaar.<sup>4</sup> De huidafwijkingen die worden gezien omvatten een heterogeen beeld met geïndureerde erythemateuze tot huidkleurige papels met squamae en crustae, veelal confluërend tot plaques. Ook petechiën en nodulo-ulceratieve erupties zijn beschreven.<sup>8-11</sup> De huidlaesies komen bij voorkeur op de scalp, nek, romp, perineum, externe genitalia en in de flexuren voor. De intertrigineuze laesies zijn vaak exsudatief. Hier komen secundaire infecties frequent voor. Tot de klinische dif-



Figuur 1. Erythemateuze miliaire papels op de rug van een 3 maanden oude zuigeling.

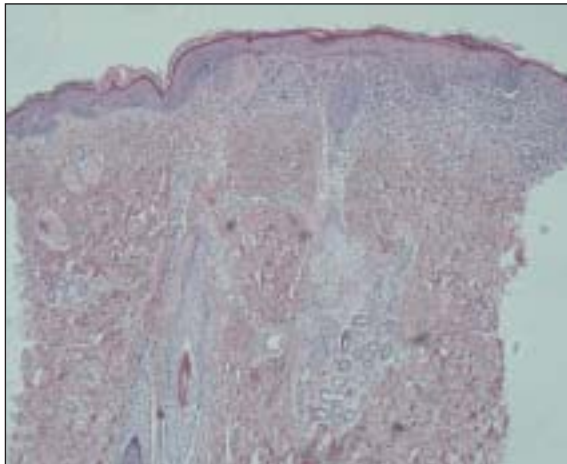


Figuur 2. Papulocrusteuze plaque retroauriculaire.

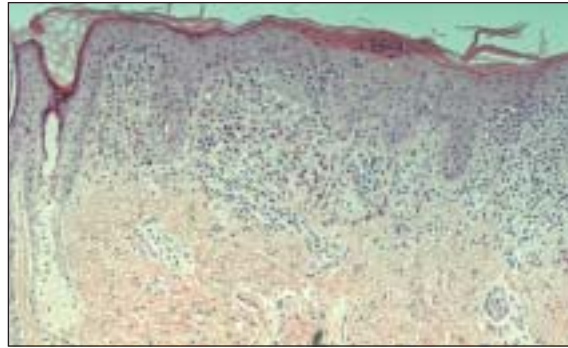




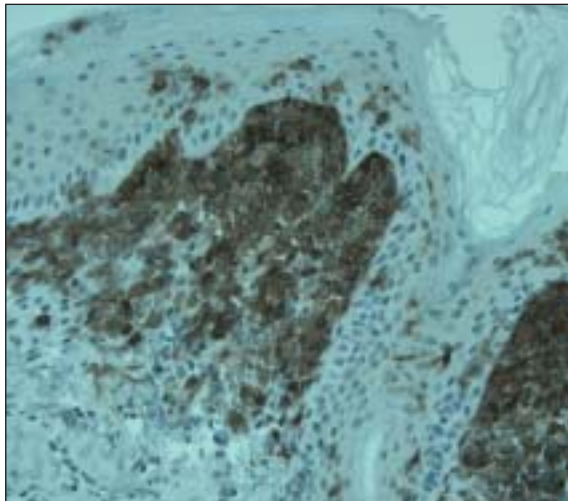
Figuur 3. Erythemateuze plaques symmetrisch in de liezen.



Figuur 4. Histologisch overzicht van huidbiopt.



Figuur 5. Gemengd infiltraat met histiocyten en eosinofielen (vergroting 200x)



Figuur 6. Positieve CD1a-kleuring (vergroting 200x).

ferentiële diagnose van LCH behoren onder andere; seborrhoïsch eczeem, scabiës, varicella en candidiasis.

De diagnose LCH wordt gesteld op grond van immunohistochemisch en eventueel elektronenmicroscopisch onderzoek. Histologisch presenteert LCH zich door een proliferatie van boonvormige histiocytoïde cellen in de papillaire dermis. Epidermotropisme is frequent aanwezig. Er is sprake van een gemengd infiltraat waarin voornamelijk eosinofielen opvallen. Neutrofielen, lymfocyten en plasmacellen kunnen hierbij aanwezig zijn. Bij oudere laesies worden tevens granulomateuze en fibreuze veranderingen waargenomen. Bij immunohistochemisch onderzoek tonen de histiocyten expressie van CD1a en S100. Elektronenmicroscopisch onderzoek toont in 50% 'Birbeck granules'.<sup>13</sup>

Al naar gelang de locatie en de uitgebreidheid van de aandoening lopen de therapeutische behandelopties uiteen van conservatieve behandelingen bij SS-LCH tot agressieve chemotherapie bij MS-LCH.<sup>2,10</sup> Gardner et al.<sup>15</sup> meldden dat bij patiënten met een geïsoleerde cutane SS-LCH een lokale behandeling niet noodzakelijk is. In veel gevallen gaan de laesies spontaan in regressie. Indien bij SS-LCH toch een behandeling geïndiceerd is, dan komen voor cutane laesies topicale corticosteroidpreparaten en topicaal stikstofmosterd in aanmerking.<sup>2,10</sup> Botlaesies kunnen worden behandeld met intralesionaal

corticosteroiden, curettage of lokale radiotherapie.

Wanneer meerdere orgaansystemen zijn aangedaan, zal afhankelijk van het risicoprofiel, gedurende zes tot 12 maanden worden behandeld met chemotherapeutica (prednison, vinblastine en/of 6-mercaptopurine). Bij MS-LCH wordt een mortaliteit van 20% beschreven.<sup>11</sup> Kinderen jonger dan twee jaar bij diagnose, betrokkenheid van risico-organen (longen, lever en milt) en slechte reactie op initiële therapie gelden als belangrijkste negatieve prognostische factoren.<sup>11</sup>

Het beloop van geïsoleerde cutane SS-LCH is onvoorspelbaar. Naast spontane regressie<sup>10</sup> is ook een chronisch beloop beschreven met multiële reactivaties en progressie tot MS-LCH met een fatale afloop.<sup>9,10</sup> Lau et al.<sup>11</sup> beschrijven dat in 30-40% progressie naar MS-LCH voorkomt. Dit wordt vooral beschreven in de eerste twee jaar na het stellen van de diagnose.<sup>10</sup>

Hoewel de prognose van een 'echte' SS-LCH goed is, worden er desondanks bij een klein aantal van de patiënten op latere leeftijd complicaties gemeld.<sup>15-17</sup> Deze late gevolgen kunnen jaren na beëindiging van de behandeling manifest worden. Het gaat hierbij onder andere om diabetes insipidus, orthopedische problemen en gehoorproblemen.<sup>6-8,18</sup>

Men kan zich hierbij afvragen of aanvankelijk werkelijk sprake was van alleen maar een geïsoleerde SS-LCH.

In de literatuur worden nauwelijks aanbevelingen teruggevonden met betrekking tot de follow-up van patiënten met een SS-LCH. Longaker et al. stellen dat huidlaesies echter zelden de enige manifestatie van LCH zijn.<sup>4</sup> Derhalve lijkt follow-up bij jonge kinderen met geïsoleerde huidafwijkingen geïndiceerd om reactivatie en progressie naar MS-LCH op te sporen en zo de morbiditeit en mortaliteit te verminderen.<sup>11</sup> Titgemeyer et al. beschrijven gedurende de eerste twee jaar een drie

maandelijks follow-up-periode door de kinderoncoloog en vervolgens een halfjaarlijks follow-up gedurende de daaropvolgende drie jaar.<sup>10</sup>

Bij onze casus is tot op heden sprake van een wisselend actief huidbeeld. Tevens maakte patiëntje perioden door met klachten van het middenoor gepaard gaande met otorroe. Focale ossale ziekteactiviteit werd vooralsnog echter niet aangetoond.

#### LITERATUUR

1. Willman CL, Busque L, Griffith BB et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)--a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994 Jul 21;331:154-60.
2. Howarth MD, Gilchrist G, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans Cell Histiocytosis. Diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;15:2278-90.
3. Broadbent V, Egeler RM, Nesbit Jr. ME. Langerhans cell histiocytosis. Clinical and epidemiological aspects. *Br J Cancer* 1994;135:11-6.
4. Longaker MA, Frieden IJ, LeBoit PE, Sherertz EF. Congenital "self-healing" Langerhans cell histiocytosis: the need for long term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:910-6.
5. Grois N, Flucher-Wolfram B, Heitger A, Mostbeck GH, Hofmann J, Gadner H. Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: Results from the DAL-HX 83 study. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:248-56.
6. Malpas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:379-84.
7. Egeler M, Annels NE, Hogendoorn PC. Langerhans cell histiocytosis: A pathological combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:401-3.
8. Mejia R, Dana JA, Roberts R, Wiley E, Cockerell CJ, Cruz PD Jr. Langerhans cell histiocytosis in adults. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:314-7.
9. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127:1-11.
10. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 3- and 90-study. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:10-114.
11. Lau L, Krafchik B, Trebo MM, Weitzman S. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:66-71.
12. Minkov M, Prosch H, Steiner M, et al. Langerhans cell histiocytosis in neonates. *Pediatr Blood Cancer*;45:802-7.
13. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:269-86.
14. Nanduri VR, Barielle P, Pritchard J, Stanhope R. Growth and endocrine disorders in multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Clin Endocrinol* 2000;53:509-15.
15. Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-3 Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:72-80.
16. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004 May;42:438-44.
17. Mittheisz E, Seidl R, Prayer D, et al. Central nervous system-related permanent consequences in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Jan;48:50-6.
18. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: A population-based study. *J Pediatr* 2004;144:344-50.

# 'Indeterminate'-celhistiocytose

M.W.H. Timmermans, E.H. Jaspars, T.J. Stoof

## INLEIDING

'Indeterminate'-celhistiocytose is een zeer zeldzame histiocytair aandoening met onbekende etiologie. Klinisch laat deze aandoening zich niet onderscheiden van de rode, multipole, vast aanvoelende papels op romp, armen en gezicht, zoals die gezien worden bij bijvoorbeeld een gegeneraliseerd eruptief histiocytoom. Histomorfologisch en immunofenotypisch zijn er kenmerken van zowel Langerhans- (S100-, CD1a-expressie) als van non-Langerhanscellen (o.a. CD68-expressie).

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 60-jarige Nederlandse man presenteerde zich op onze polikliniek met sinds 3 jaar zich langzaam progressief ontwikkelende papeltjes op het bovenlichaam en in het gelaat. De patiënt had geen jeuk of pijnklachten. De voorgeschiedenis vermeldde behoudens een tweetal basaalcelcarcinomen in het gelaat geen bijzonderheden. Patiënt is niet atopisch en gebruikt geen medicijnen. De papeltjes ontstonden destijds op beide schouders en breidden langzaam uit naar beide bovenarmen, romp en gelaat. Er was geen sprake van algehele malaise, gewichtsverlies, nachtzweeten of koortsperiodes.

### Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek werden symmetrisch verspreid over romp, bovenarmen, rug, voorhoofd en in de baardstreek rode gladde vast aanvoelende scherp begrensde papeltjes gezien, 3-5 mm in doorsnede (figuur 1A & B). Geen squamae of vesikels, geen excoriaties.

### Histologisch onderzoek

Huidbiopten van papels op de rug en het gelaat tonen in de dermis een diffuus, celdicht infiltraat van overwegend histiocytair cellen met grillig gevormde kernen en isochroom, helder chromatine. Er zijn kleine nucleoli en soms een duidelijke kerngroeve (figuur 2).

## Samenvatting

Beschreven wordt een patiënt met een 'indeterminate'-celhistiocytose (ICH): een zeer zeldzame ziekte gekarakteriseerd door de proliferatie van 'indeterminate'-histiocyten, die morfologisch en immunofenotypisch lijken op Langerhanscellen maar geen Birbeckse granules bevatten. ICH is mogelijk het gevolg van een voortijdige stagnatie in het differentiatieproces van de antigeen-presenterende cellen. Hierdoor zou een ophoping van dit type cel optreden in de huid, daar waar zij normaal gesproken (na binding van het antigeen) via de dermale lymfebanen naar de drainerende lymfeklier migreren.<sup>1,2</sup> In zeldzame gevallen is overgang naar acute mest-celleukemie beschreven.<sup>3-5</sup>

## Summary

A patient with indeterminate cell histiocytosis (ICH) is presented: a very rare disease, characterized by a proliferation of indeterminate histiocytes, that morphologically and immunophenotypically resemble Langerhans cells but lack Birbeck granules. ICH may be considered as a disease caused by an early arrest in the differentiation of antigen-presenting cells with accumulation of these cells in the skin. Normally, they migrate to the lymph nodes (after antigen-binding).<sup>1,2</sup> Rarely, there has been evolution into acute mast cell leukemia.<sup>3-5</sup>

## histiocytose - 'indeterminate'-cel - immunohistochemie

## histiocytosis - indeterminate cell - immunohistochemistry

Het cytoplasma is bleek en onscherp begrensd, er is nagenoeg geen mitotische activiteit. Verspreid ertussen is een wisselend dicht lymfoïd infiltraat. Onder de epidermis zien we een smalle bandvrije zone, er is geen epidermotropie. Bij immunohistochemisch onderzoek blijken de histiocytair cellen positief voor CD1a, S100, CD68 en CD4.

Het histologisch beeld past differentiaaldiagnostisch bij één der vormen van histiocytose (zie tabel 1).

Middels aanvullend elektronenmicroscopisch onderzoek konden geen Birbeckse granulae worden aangetoond in de histiocytair cellen.

## Aanvullend onderzoek

Algemeen lichamelijk onderzoek liet geen bijzonderheden zien, er was geen sprake van koorts of anderszins afwijkende vitale functies. Screenend laboratoriumonderzoek toonde geen bijzonderheden.

Afdeling Dermatologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum  
Correspondentieadres:

Drs. M.W.H. Timmermans, AIOS-dermatologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam,  
E-mail: M.W.H.Timmermans@vumc.nl

Tabel 1. Differentiële diagnose histiocytosen.<sup>1,2,6-8</sup>

Histiocytosen	Antigeen-markers	Extracutane kenmerken	Birbeckse granulae
Langerhanscelhistiocytose (= histiocytose-X) o.a. morbus Letterer-Siwe, morbus Hand-Schuller-Christian, eosinofiel granuloom	S100, CD1a	Botlaesies, viscerale aantasting, diabetes	+
Non-Langerhanscelhistiocytose (= histiocytose non-X) o.a. (juvenile) xanthogranuloom, xanthoma disseminatum, reticulohistiocytoom, papuleus xanthoom	o.a. CD68	Meestal geen, spontane remissie	-
'Indeterminate'-celhistiocytose (zeldzame variant)	S100, CD1a en CD68	Zeer zelden acute leukemie of viscerale laesies	-



Figuur 1 A. Klinisch beeld bij presentatie.

**Diagnose**

'Indeterminate'-celhistiocytose.

**Therapie en beloop**

Gezien het asymptomatische karakter, het ontbreken van enige systemische verschijnselen en het meestal spontaan in remissie gaan van de aandoening, werd een expectatief beleid gevoerd. Vanwege de weliswaar zeer geringe kans op leukemie of systematisatie wordt controle van de patiënt geadviseerd.<sup>1,3-5</sup> In de literatuur werd in een heel enkel geval bij uitgebreide huidafwijkingen behandeld met cyclofosfamide en vinblastine.<sup>3</sup>

**BESPREKING**

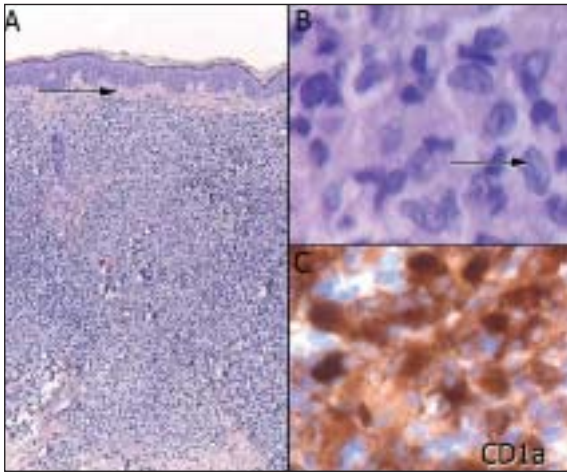
Histiocytosen zijn proliferatieve huidafwijkingen, gerelateerd aan de histiocyt met een gemeenschappelijke voorlopercel in het beenmerg.<sup>1,2,4,6,7</sup> In de literatuur worden vele histiocytosen genoemd onder verschillende namen, hetgeen aangeeft dat er een gebrek aan kennis en consensus is aangaande hun origine. De komst van elektronenmicroscopie en immunohistochemisch onderzoek



Figuur 1 B. Klinisch beeld bij presentatie.

heeft echter wat meer inzicht verschaft.<sup>7</sup> In de meest recente literatuur<sup>6,8</sup> vinden we op grond hiervan een onderverdeling in 4 typen histiocyten: de (epidermale) Langerhanscel, de mononucleaire cel of macrofaag, de dermale dendrocyt en de 'indeterminate'-cel.

Langerhanscelhistiocytosen kenmerken zich door het (veelal) ontstaan op jonge leeftijd, naast huidafwijkingen kans op osteolytische bothaarden, systemische uitbreiding anderszins en de kans op ontwikkeling van diabetes insipidus. De cellen tonen immunohistochemisch expressie van S100 en CD1a- en bevatten Birbeckse granulae (aantoonbaar met elektronenmicroscopisch onderzoek). Kenmerken van non-Langerhanscelhistiocytosen zijn: het (meestal) ontstaan op oudere leeftijd, meestal geen systemische uiting en vaak spontane remissie. Immunohistochemisch zien we kenmerken van macrofagen, o.a. CD68-positieve cellen, op ultrastructureel niveau zijn geen Birbeckse granulae aantoonbaar. De zeldzame klinische variant ICH heeft immunohistochemisch zowel kenmerken van Langerhanscellen als van non-Langerhanscellen, d.w.z. zonder de aanwezigheid van Birbeckse granulae (zie tabel 1).



Figuur 2A. Het huidbiopt in overzicht toont een dicht dermaal gelegen infiltraat met smalle bandvrije zone onder de epidermis (pijl); B: celdetail: grillige isochrome kernen, met kleine nucleoli en soms duidelijke kerngroeve (pijl); C: de cellen zijn immunohistochemisch positief voor CD1a.

ICH is klinisch niet te onderscheiden van een gegeneraliseerd eruptief histiocytoom of van een juveniel xanthogranuloom.<sup>1,2,7</sup> Het is een zeer zeldzaam ziektebeeld gekarakteriseerd door de proliferatie van 'indeterminate'-histiocyten die morfologisch en immunofenotypisch lijken op Langerhanscellen maar geen Birbeckse granulae bevatten. Deze cellen tonen geen epidermotropie i.t.t. Langerhanscellen.

Immunofenotypisch zijn zowel kenmerken van Langerhanscelhistiocytose (S100, CD1a+) als van non-Langer-

hanscelhistiocytose (CD68+) aanwezig. Vermoed wordt dat de ziekte het gevolg is van een stagnatie in de uitrijping van antigeen-presenterende cellen, waardoor 'indeterminate'-histiocyten zich ophopen, die onder fysiologische omstandigheden (o.i.v. antigene binding) via de dermale lymfebanen naar de drainerende lymfeklier migreren, maar zich nu ophopen in de dermis.<sup>1,2</sup> In zeldzame gevallen is evolutie in acute mestcelleukemie beschreven.<sup>3-5</sup>

#### LITERATUUR

1. Sidoroff A, Zelger B, Steiner H, Smith N. Indeterminate cell histiocytosis- a clinicopathological entity with features of both X-and non-X histiocytosis. *Br J Dermatol* 1996;134:525-32.
2. Manente L, Cotellessa C, Schmitt I, et al. Indeterminate cell histiocytosis: a rare histiocytic disorder. *Am J Dermatopathol* 1997;19:276-833.
3. Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Bellinva M. Chemotherapeutic experience in indeterminate cell histiocytosis. *Br J Dermatol* 2005;153:206-7.
4. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:256-64.
5. Kolde G, Brocker EB. Multiple skin tumors of indeterminate cells in an adult. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:591-7.
6. Lufll M, Seybold H, Simon M jr, Burgdorf W. Progressive nodular histiocytosis-rare variant of cutaneous non-Langerhans cell histiocytosis. *Journal Deutsche Dermatologie Ges* 2006;4:236-8.
7. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Histiocytoses in dermatology* 2003;91:1429-45.
8. Ratzinger G, Burgdorf WH, Metz D, Zelger BG, Zelger B. Indeterminate cell histiocytosis: fact or fiction? *J Cutaneous Pathol* 2005;32:552-60.

# Allergenen in cosmetica: gerichte advisering voor patiënten

R.T.H. van Welie<sup>1</sup>, C. Simons<sup>2</sup>

**A**lle cosmeticaproducten die verkrijgbaar zijn op de Europese markt zijn voorzien van een ingrediëntendeclaratie. Deze declaratie voorziet consument, arts en patiënt van kwalitatieve informatie over de samenstelling van een product. De ingrediëntendeclaratie is volgens internationale wettelijke eisen opgesteld. Hierin is ondermeer vastgelegd dat de ingrediënten in volgorde van afnemend gehalte staan vermeld in

Tabel 1. INCI-namen van 26 parfumallergenen.

## INCI-naam

Alpha-isomethyl ionone  
Amyl cinnamal\*  
Amylcinnamyl alcohol  
Anise alcohol  
Benzyl alcohol  
Benzyl benzoate  
Benzyl cinnamate  
Benzyl salicylate  
Butylphenyl methylpropional  
Cinnamal\*  
Cinnamyl alcohol\*  
Citral#  
Citronello#  
Coumarin#  
Eugenol\*  
Evernia furfuracea extract  
Evernia prunastri extract\*  
Farnesol#  
Geraniol\*  
Hexyl cinnamal#  
Hydroxycitronellal\*  
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene  
Carboxaldehyde#  
Isoeugenol\*  
Limonene  
Linalool  
Methyl 2-octynoate

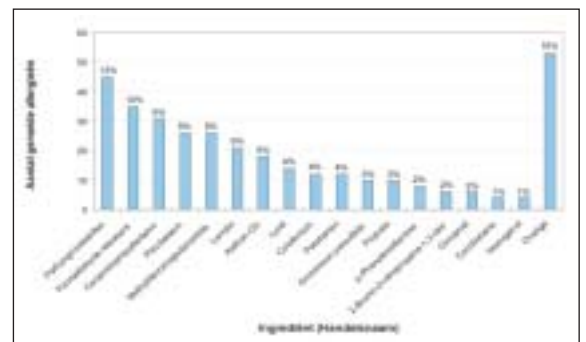
\* stof maakt deel uit van Parfummix I.  
# stof maakt deel uit van Parfummix II.  
INCI International Nomenclature Cosmetic Ingredient.

**contactallergie, cosmetica, allergen, INCI**

**contact allergy, cosmetics, allergen, INCI**

de declaratie. Voor de etikettering worden in Europa gestandaardiseerde namen gebruikt, zodat er geen twijfel bestaat over de precieze identiteit van een stof. Deze namen, de zogenaamde INCI-namen (International Nomenclature Cosmetic Ingredients) worden door de Europese Commissie vastgesteld. Door de Europese Unie zijn 26 parfumgrondstoffen als allergen geïdentificeerd (tabel 1). Deze parfumgrondstoffen staan in de declaratie vermeld, indien de concentratie in het product 0,01% of meer bedraagt voor producten die bij gebruik worden weggespoeld en 0,001% of meer voor producten die niet worden weggespoeld. Een aantal van deze parfumgrondstoffen is opgenomen in de parfummixes I en II.

Om patiënten met een allergisch contacteczeem voor één of meerdere ingrediënten gebruikt in cosmetica goed te kunnen adviseren is kennis van de gebruikte ingrediëntennamen op cosmeticaproducten noodzakelijk. De Nederlandse Cosmetica Vereniging (NCV) verstrekt sinds april 2005 cosmetica-allergiepassen aan patiënten, die daartoe zelf een verzoek indienen (figuur 1). De allergiepas vermeldt de voor de patiënt relevante ingrediëntennamen, zoals gebruikt op het etiket van een product. De pas wordt verstrekt op basis van de door de dermatoloog verstrekte gegevens aan de patiënt. De patiënt stuurt deze gegevens zelf in via een antwoordkaart, die door de dermatoloog aan de patiënt wordt verstrekt.



Figuur 2. Meldingen (n=341) van positieve tests door 123 patiënten in de periode april 2005–september 2006.

<sup>1</sup> Directeur Techniek Wet & Regelgeving, Nederlandse Cosmetica Vereniging

<sup>2</sup> Medewerker Techniek, Wet & Regelgeving, Nederlandse Cosmetica Vereniging

Correspondentieadres:

R. Welie, Nederlandse Cosmetica Vereniging, Waterigeweg 31, 3703 CM Zeist, tel.: 030-6049480, E-mail: info@cosmetica.nl, c.simons@ncv-cosmetica.nl.



Figuur 1. Folder (antwoordkaart aan binnenzijde) en voor- en achterzijde van allergiepas voor cosmetica-ingrediënten.

In de periode april 2005-september 2006 zijn 123 verzoeken om allergiepassen door patiënten ingestuurd. In totaal werden 341 allergische reacties geconstateerd voor in totaal 49 verschillende ingrediënten. Veel patiënten melden voor meerdere ingrediënten allergisch te zijn. In figuur 2 staan de percentages reacties voor een aantal van deze ingrediënten. De aanvragen waren afkomstig van 12 dermatologen.

Dit resultaat vormt een steekproef uit het contact-dermatologisch onderzoek naar cosmetica-ingrediënten in Nederland. Allergisch contacteczeem voor parfumingrediënten en conserveermiddelen wordt frequent gemeld. Dit sluit aan bij de gegevens van eerdere publicaties over dit onderwerp. Gedetailleerde gegevens over allergisch contacteczeem veroorzaakt door de 26 parfumingrediënten afzonderlijk ontbreken nog.

## TOT SLOT

Hernieuwde allergieklachten door gebruik van cosmetica-producten bij patiënten met een allergisch contacteczeem kunnen worden voorkomen door een goede kennis van namen van cosmetica-ingrediënten. Patiënten worden aangeraden om een allergiepas aan te vragen. De dermatoloog kan de patiënt hierover informeren middels de folder met antwoordkaart (figuur 1). Deze folder is voor dermatologen aan te vragen via [info@ncv-cosmetica.nl](mailto:info@ncv-cosmetica.nl).

## LITERATUUR

1. Besluit van de Commissie van 9 februari 2006 tot wijziging van Besluit 96/335/EG tot vaststelling van een inventaris en een gemeenschappelijke nomenclatuur van in cosmetische producten verwerkte ingrediënten (2006/257/EG). Publicatieblad van de Europese Unie L97/1 van 5.4.2006.
2. Kerre S. Allergenen in cosmetica: tijd voor een "update". *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2006;16:321-323.

## VERBEELDING VAN DE HUID

# Het blootleggen van het onderhuidse

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Het nieuws haalde wereldwijd de pers: het Museum of Fine Arts in Boston en het Van Gogh Museum in Amsterdam ontdekten een schilderij van Van Gogh onder een ander doek van de schilder.<sup>1</sup> Het bestaan van het doek was bekend – want vermeld in Van Goghs brieven aan zijn broer Theo – maar het werd verloren gewaand. De reden om een doek over te schilderen moet triviaal zijn geweest: de schilder had gewoon geen geld voor nieuwe materialen. Met röntgenstralen is het oude werk nu ‘ontdekt’. Zo blijkt weer eens: zien we wel wat we denken te zien? En welke raadsels bevat het onderhuidse?

### LICHT EN DONKER

Schilderijen en het interpreteren van hun betekenis, ach, het blijft problematisch. Zo hangt in het Palazzo Barberini in Rome een schilderij dat Raphael maakte van zijn muze: een zittende vrouw die haar naaktheid bedekt met een zijden gewaad, reikend tot aan haar middel. Tijdgenoot Vasari beschreef het schilderij<sup>2</sup>, dus de echtheid van het doek staat buiten kijf. Maar zien wij wat hij zag? Nee.

Op een röntgenopname blijkt het schilderij twee verflagen te hebben. Het lijkt erop dat de tweede laag is aangebracht door een leerling van Raphael na zijn dood. Ook Raphaels laatste schilderij, *De Transfiguratie van Christus* (1517-1520), levert problemen op. De moderne literatuur beschouwt deze lichtbehandeling, die sterk afwijkt van Raphaels overige werk, als een essentieel kenmerk van het schilderij. Ook kent men aan dit harde chiaroscuro een expressieve lading toe. Haaks op deze moderne opvatting staat een observatie van, opnieuw, Vasari. Deze bemerkte in de tweede editie van zijn *De levens van kunstenaars* (1568) dat de schaduwen in het schilderij ernstig waren nagedonkerd.<sup>4</sup> De oorspronkelijke betekenis van het werk werd, met enige speelsheid geformuleerd, verdonkeremaand. Recent onderzoek wees inderdaad uit (en bevestigde Vasari's gelijk) dat het meer theatrale effect van het licht-donker spel (chiaroscuro) niet van Raphaels hand kwam.

Opnieuw kwam de diepere – en oorspronkelijke – betekenis van kunstwerken pas aan het licht door, via moderne medische technieken, te ‘graven’ in de onderliggende lagen van dat werk. Het oppervlak van die werken, de opperhuid, loog al die jaren of zelfs eeuwen over wat zich afspeelt in de textuur daaronder ... Natuurlijk, het zijn klinkende namen die hier als voorbeeld zijn gebruikt, Van Gogh en Raphael, namen die op voorhand zorgen voor veel publiciteit. Het meest frappante voorbeeld echter is de Engelse schilder John Royden. Geen enkele galerie verkoopt zijn werk, in geen enkel museum hangt een schilderij. Toch is hij fameus, onder letterlieffhebbers welteverstaan.

### PORTRETSCHILDERKUNSTIG

John Royden is een society schilder, en een personage in *Nunc dimittis*, een van de vele korte verhalen van Roald



Figuur 1. Raphael. La Fornarina. Palazzo Barberini, Rome.

J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad, 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: f.meulenberg@erasmusmc.nl.





Figuur 2. Jan de Rode - Tableau [122 x 122 cm; 1993].

Dahl.<sup>3</sup> Royden wordt in het mondaine Londen, zeker door vrouwen, gezien als een genie. Hij schildert uitsluitend vrouwenportretten, en van zijn werkmethode zijn louter de geportretteerden op de hoogte. Andere portretschilders begaan een beginnersfout, aldus Royden. Op hun schilderijen namelijk oogt kleding altijd ietwat gekunsteld. Dat komt doordat andere schilders niet weten wat er onder een japon schuilgaat: 'Daarom stá ik er op mijn modellen eerst naakt te schilderen!' Aanvankelijk schrikken bijna alle vrouwen, maar hij weet hen te overtuigen: 'Dit heeft werkelijk niets immoreels. Kunst is slechts immoreel als zij wordt beoefend door amateurs. Dat geldt ook voor de medische wetenschap. En u zou toch niet weigeren zich voor uw dokter te ontkleden, nietwaar?' Over het naakt schildert hij vervolgens de lingerie, en daaroverheen pas de kleding.

De verteller van het verhaal is Lionel Lampson die, vol spijt, terugkijkt op deze episode. Dat schuldbesef blijkt al uit de titel. 'Nunc dimittis' betekent 'u (God) laat nu heengaan'. Ontleend aan de bijbel (Lucas 2:29) drukt de spreuk het verlangen uit om ontslagen te worden van een drukkende last. Deze Lionel Lampson acht Royden een knoeier en charlatan. Lampson is puissant rijk en bezit schilderijen die in het Tate Museum niet zouden misstaan. Hij is kunstkenner, restauratiebekwaam, miljonair én arrogant. Bij toeval hoort hij van Roydens opvallende werkwijze, van een dronken dame. Ook verneemt hij van haar dat de dame die hij het hof maakt, Janet de Pelagia, hem eigenlijk 'stómvervelend' vindt. Lampson is onthutst, zoals mensen met te veel geld en vrije tijd vermoedelijk snel verongelijkt zijn. Wraak, dat zoekt hij, en hij bedenkt een plan. Hij roept Royden bij zich, en geeft opdracht om Janet te schilderen, op voorwaarde dat zij niet weet wie de feitelijke opdrachtgever is. Als hij maanden later het doek thuis krijgt, gaat Lampson aan het werk. Behoedzaam doopt hij watten in een mengsel van terpentijn en alcohol, en begint centimeter voor centimeter, laag voor laag het schilderij van zijn kledij te



Figuur 3. Jan de Rode - Tableau (detail).

ontdoen. Het is, letterlijk, een onthullende bezigheid, want Janet is lang niet zo slank als hij meende, jarretels zijn bevestigd aan, wat hij noemt, een 'elastisch harnas', de bh-bandjes lijken ontworpen als 'de draagkabels van een hangbrug', en zij heeft ook nog eens 'ontzettende o-benen'.

Dan nodigt hij de *beau monde* van Londen uit voor een sjeik diner. Tot de gasten behoort Janet. Het schilderij – Janet halfnaakt met lingerie – hangt aan de muur, maar doordat de eetsalon schaars verlicht is door kaarsen zien de gasten het in eerste instantie niet. Totdat Hampson het licht vol ontsteekt, en de opgewonden kreetjes luid weerklinken, en Janet-met-de-kromme-jockeybenen in katzwijn valt. Dat is wat dames in die kringen doen namelijk, die vallen niet flauw... Dat is te banaal.

## HUIDGRAVEN

Dermatologen zouden vaker in kunstkringen moeten verkeren, want zij zijn gewend door verflagen heen te kijken. En niet alleen dat. Zij zien de meest minuscule details, of het nou gaat om het craquelé op oude onderbenen, het parelmoerrandje bij een basocellulair carcinoom of het fijn vertakt netwerk van Wickhamse striae bij lichen planus. En de laatste jaren gaat hij nog dieper. Waar de dermatoloog vroeger de huid nog met het blote oog te lijf ging, heeft zijn huidige collega nu ook

de dermatoscoop ter beschikking, een non-invasieve, in vivo-techniek die de huid tienmaal vergroot in beeld brengt. Met olie maakt hij de hoornlaag doorzichtig en vervolgens zit hij met zijn neus op de huid op zoek naar gravende schurftmijten en uitlopers van melanomen. Zo weet hij onderhuidse structuren te ontwaren waar oude leermeesters hun vingers bij af zouden likken.

---

## OMGEKEERDE ARCHEOLOGIE

Een boom heeft jaarringen. De binnenste ringen zijn het oudst, de buitenste het jongst. Bij de huid is het net andersom. In de kunst kun je beide kanten op. Zoals in het werk *Tableau* (1993) van de Utrechtse kunstenaar Jan de Rode.

De basisvorm is een raster van betonijzer. Elk kader binnen dit rasterwerk bevat een fragment van een oud-Hollandsch tegeltje. Waar dit kader aangetast is, neemt de benoembaarheid van de voorstelling op de tegeltjes af. Een ander opvallend element is dat fragmentatie alsmat toeneemt naarmate de tegels zich verder van

het centrum bevinden. Waar de betekenislaag 'oplost' (doordat de fragmenten te klein zijn om herkenbare voorstellingen te bevatten) ontstaat zicht op een andere wereld. Een wereld die voorheen niet volledig zichtbaar is. De kunstenaar legt voorzichtig, als een archeoloog, verschillende betekenislagen bloot. Plotseling is er zelfs sprake van een omkering van de tijd: de blauwgeglazuurde wereld van 17de eeuwse tegeltjes barst uit zijn voegen onder de druk van een betonijzerconstructie, en maakt plaats voor een 20ste eeuwse muurschildering, die op zijn beurt weer gebaseerd is op een 18de eeuwse Paradijstegel.

Wetenschap vermag veel, maar het omkeren van tijd is voorbehouden aan de kunst. In dat opzicht zal de huid de kunst nimmer evenaren.

## LITERATUUR

1. Schilderij Van Gogh onder ander kunstwerk ontdekt. *De Volkskrant*, 4-8-2007.
2. NRC Handelsblad, 24-7-2007.
3. Dahl R. Nunc dimittis. In: *M'n liefje, m'n duifje*. Amsterdam: Meulenhoff, 1967:153-75.
4. Vasari G. Le vite de' piu eccellenti pittori, sculturo e architettori (1568); Nederlandse vertaling door Anthonie Kee: *De levens van kunstenaars*. Amsterdam: Contact, 1990.

---

## 2x bijsluiter

cover III

adv Meda Pharma Aldara fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc