

COLOFON

Het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei,
afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10 | 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007
E-mail: p.arnold@nvdv.nl

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. C.J.W. van Ginkel

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra, dr. T.M. Le

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

DERMATOCHIRURGIE

Dr. R.I.F. van der Waal

DERMATOLOGIE DIGITAAL

DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal, dr. A.J. Onderdijk

DERMATOPATHOLOGIE

P.K. Dikrama

DERMATOSCOPIE

Dr. N.A. Kukutsch

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J. Toonstra, A. Glastra

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, J.C.J. Hellenbrand-Hendriks

PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

REFERATEN

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RICHTLIJNEN

Dr. J.J.E. van Everdingen

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

Dr. J. Toonstra, dr. M.B. Crijns

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klatte; Leiden, R.E.J. Roach;
Groningen, F. Homen; Maastricht, C. Chandeck;
Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk;
Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie www.nvdv.nl > Tijdschriften en boeken > Richtlijnen auteurs.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIECOORDINATIE EN EINDREDACTIE

Laura Fritschy (L.fritschy@nvdv.nl)

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Frits van der Heijden (info@grafitext.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2018 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 230,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
zie redactiecoördinatie.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. 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 dan 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 professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren. ISSN 0925-8604

SPECIALS TEN BEHOEVE VAN CONGRESSEN/ NASCHOLING/VERGADERINGEN

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.

INHOUD

TEN GELEIDE EN PROGRAMMA

3 Eczeem en allergie

ARTIKELN SNNVDV NASCHOLING

5 Mimickers van atopische dermatitis en angio-oedeem

11 Allergische reacties op prothesen en implantaten

13 Atypische presentaties van contactallergie

19 Old, new and emerging systemic therapies for atopic dermatitis

21 Huidreacties op planten

22 First things first: het prepatchproces

27 Zin en onzin van bloedtesten bij eczeem en allergie

29 Contactallergie: what's new?

ARTIKELN

32 Daglicht-fotodynamische therapie

DERMATOLOGIE IN BEELD

35 Papuleuze, herpetiforme presentatie van een cutane borrelieose

KENNISQUIZ

36 Dermatopathologie

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

39 Individuele benadering bij een mastocytoom

HUID IN DE BELLETRIE

42 Potloden onder de huid geschoven

PROEFSCHRIFTEN

45 Chlamydia trachomatis

48 Allergenic risks of mealworm and other insects

KENNISQUIZ

51 Dermatoscopie

BOEKBESPREKING

52 HUID & HAAR

VERENIGING

54 Animatiefilmpje psychosociale gevolgen bij chronische huidaandoening

55 Fotografie in de dermatologie

56 Introductie van dupilumab voor ernstig constitutioneel eczeem

VARIA

57 Haarsplit

COVERFOTO

Lees meer over dit mastocytoom in het artikel op pagina 39.



Eczeem en allergie

Geachte collega,

Een plotse zwelling in het gelaat, een merkwaardig jeukende dermatose, een bijzondere huidruptie na een prothese, of gewoonweg een onverklaarbaar eczeem: hoe kunt u dit het best behandelen? Welke (contact)allergenen dient u in uw achterhoofd te houden? Zijn 'allergietesten' en/of 'bloedtesten' eigenlijk wel zinvol? En welke systemische behandelingen voor (atopisch) eczeem kunt u het beste nu gebruiken en welke het beste in de nabije toekomst?

Om anno 2018 een up-to-date antwoord te bieden op deze klinische vraagstukken nodigt het bestuur van de SNNDV u met veel plezier uit op de Themadag die dit jaar plaatsvindt op **zaterdag 10 maart 2018** in de Brabanthallen te Den Bosch.

Naar goede gewoonte werd er gekozen voor een erg gevarieerd en vooral praktisch programma. De focus ligt enerzijds op de (differentiële) diagnose en de nieuwste behandelingen van atopisch eczeem en anderzijds op klinisch atypische presentaties van contacteczeem en angio-oedeem. Frequent voorkomende huidproblemen als gevolg van zonlicht, planten en prothesen/implantaten worden helder toegelicht, en de praktische aanpak van een patiënt met vermoeden van contacteczeem wordt opgefrist.

Spreekers uit de Lage Landen, en daarbuiten, staan klaar om u te voorzien van allerhande tips en tricks die ongetwijfeld van pas zullen komen in de dagelijkse praktijk.

Wij hopen u talrijk te mogen begroeten in het mooie Den Bosch.

Namens het bestuur van de SNNDV,
Olivier Aerts | Voorzitter

ORGANISATIE

Stichting Nederlandstalige Nascholing
voor Dermatologie en Venereologie
Website: www.snndv.nl

LOCATIE

Congrescentrum 1931
Brabanthallen
Oude Engelseweg 1 | 5222 AA Den Bosch
Tel.: +31 73 6293212 | Website: www.1931.nl

SECRETARIAAT

Prof. dr. Hilde Lapeere
UZ Gent
de Pintelaan 185 | 9000 Gent | België
E-mail: hilde.lapeere@Ugent.be

BESTUUR

Voorzitter

Prof. dr. Olivier Aerts

Secretaris

Prof. dr. Hilde Lapeere

Penningmeester

Drs. Raf Lijnen

Algemene leden

Dr. Veronique Meuleman

Drs. Patrick Kemperman

Dr. Martina van Geel-Kucharekova

Dr. Caroline Van den Keybus

CONGRESBUREAU

Congresbureau Mediscon

Organisation of medical congresses

Postbus 113 | 5660 AC Geldrop | Nederland

Tel: +31 40 2852212 | E-mail: tonne@mediscon.nl

PROGRAMMA ZATERDAG 10 MAART 2018

- 09.00 - 09.30 uur **Ontvangst en registratie**
- Voorzitters: *Hilde Lapeere*
Patrick Kemperman
- 09.30 - 10.00 uur **Mimickers van atopisch eczeem en angio-oedeem**
Julie Leysen
- 10.00 - 10.30 uur **Reacties op prothesen en implantaten**
Thomas Rustemeyer
- 10.30 - 11.00 uur **Atypische presentaties van contactallergie**
Olivier Aerts
- 11.00 - 11.30 uur **Pauze**
- Voorzitters: *Julie Leysen*
Thomas Rustemeyer
- 11.30 - 12.15 uur **Keynote lecture: Old, new and emerging therapies for atopic dermatitis**
Thomas Bieber
- 12.15 - 13.30 uur **Lunch**
- Voorzitters: *Raf Lijnen*
Caroline Van den Keybus
- 13.30 - 14.00 uur **Zonovergevoeligheid**
Vigfús Sigurdsson
- 14.00 - 14.30 uur **Reacties op planten**
Kees van Ginkel
- 14.30 - 15.00 uur **First things first**
Stefan Kerre
- 15.00 - 15.30 uur **Pauze**
- Voorzitters: *Martina Van Geel*
Veronique Meuleman
- 15.30 - 16.00 uur **Zin en onzin van bloedtesten**
Hilde Lapeere
- 16.00 - 16.30 uur **Contactallergie: what's new?**
An Goossens
- 16.30 - 17.00 uur **Slotbeschuwing & borrel**

SPREKERS

- Prof. dr. Olivier Aerts**
Afdeling Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA)
Wilrijkstraat 10 | 2650 Edegem | België
E-mail: Olivier.aerts@uza.be
- Prof. Thomas Bieber**
MD, PhD. Chair, Department of Dermatology and Allergy
University of Bonn
Sigmund Freud Str. 25 | 53105 Bonn | Germany
E-mail: Thomas.Bieber@ukbonn.de
- Dr. Kees van Ginkel**
Dermatoloog
Voorheen Deventer Ziekenhuis en UMC Utrecht
Nederland
E-mail: cjginkel@xs4all.nl
- Prof. Em. An Goossens**
Afdeling Dermatologie
Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven
Kapucijnenvoer 33 | 3000 Leuven | België
E-mail: An.goossens@uzleuven.be
- Dr. Stefan Kerre**
Dermatoloog
Gijmelsesteenweg 14A | 3200 Aarschot | België
E-mail: dermatologieaarschot@gmail.com
- Prof. dr. Hilde Lapeere**
Afdeling Dermatologie
UZ Gent
De Pintelaan 185 | 9000 Gent | België
E-mail: Hilde.lapeere@uzgent.be
- Dr. Julie Leysen**
Afdeling Dermatologie
Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA)
Wilrijkstraat 10 | 2650 Edegem | België
E-mail: Julie.Leyesen@uza.be
- Prof. dr. Thomas Rustemeyer**
Afdeling Dermatologie
VU medisch centrum
De Boelelaan 1117 | 1081 HV Amsterdam | Nederland
E-mail: T.Rustemeyer@vumc.nl
- Dr. Vigfús Sigurdsson**
Polikliniek Dermatologie
UMC Utrecht
Heidelberglaan 100 | 3584 CX Utrecht | Nederland
E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.



Mimickers van atopische dermatitis en angio-oedeem

J. Leysen

ATOPISCHE DERMATITIS

Atopische dermatitis (AD) is de meest voorkomende chronische huidziekte bij kinderen.

De diagnose is gebaseerd op leeftijdspecifieke, klinische criteria (tabel 1). Centraal staan de jeuk en het chronische verloop met opstoten en remissies. Bij baby's en peuters zijn het gelaat, de romp en de extremiteiten aangetast. Typisch is de pamperegio vrij. Bij het ouder worden verplaatst het eczeem zich naar de plooien: polsen, enkels, elleboog- en knieplooiën. Bij volwassenen zijn vervolgens de handen en het hoofd-halsgebied vaker aangetast. Veralgemeende xerosis komt veel voor, naast ichthyosiforme schilfering en palmoplantaire hyperlineariteit.

Bij chronische aanwezigheid van het eczeem ontstaat lichenificatie van de huid en kan er depigmentatie optreden, dit laatste voornamelijk bij donkere huidtypes.

De diagnose is gebaseerd op de persoonlijke/familiale voorgeschiedenis van atopie en het klinisch onderzoek.

In de laboratoriumuitslag wordt vaak een gestegen totaal IgE en eosinofilie teruggevonden.

Tabel 1. Samenvatting van de Hanifin en Rajka diagnostische criteria voor atopische dermatitis (adapted from [8]).

Essentiële kenmerken (beide moeten aanwezig zijn)

- Jeuk
- Eczeem (acuut, subacuut of chronisch)
 - Chronisch of recurrent
 - Typische morfologie en leeftijdspecifieke patronen
 - Peuters: gelaat, romp en strekzijdes van de extremiteiten
 - Kinderen: flexoren (polsen, enkels, elleboog- en knieplooiën)
 - Volwassenen: handen
 - Op alle leeftijden: vrije zones ter hoogte van de oksels en de liezen

Belangrijke kenmerken (ondersteunen de diagnose AD en worden bij de meeste patiënten met atopisch eczeem gezien)

- Jonge leeftijd bij aanvang
- Atopie (persoonlijk of familiaal), IgE-reactiviteit
- Xerosis

Geassocieerde kenmerken (suggestief voor AD, te specifiek om de diagnose op te baseren)

- Atypisch vasculair antwoord (wit dermatografisme)
- Keratosis pilaris, pityriasis alba, palmaire hyperlineariteit/ichthyosis
- Oculaire/periorbitale veranderingen (fissuren, dennie-morganplooiën)
- Perifolliculaire accentuatie/lichenificatie/prurigoletsels

Een groot aantal huidziekten, zowel frequente als eerder zeldzame aandoeningen, kunnen AD nabootsen, er simultaan mee voorkomen, of voor complicaties zorgen. [1]

Inflammatoire huidziekten

Seborroïsche dermatitis bij neonaten kan samen voorkomen met AD wat vaak tot verwarring leidt. Het komt typisch voor op sebumklierrijke plaatsen, zoals de hoofdhuid en het gelaat, en het komt ook voor in de oksels en de inguinale plooien, waar AD normaliter niet voorkomt. Krabletsels zijn meestal niet zichtbaar en, in tegenstelling tot AD, verdwijnt het ook meestal spontaan voor de leeftijd van twee jaar.

Psoriasis kan op elke leeftijd voorkomen. Voorkeursplaatsen zijn de strekzijdes van de ellebogen en de knieën. Bij peuters komt het ook vaak voor op de duim (*thumb sign*) als koebnerfenomeen ten gevolge van duimzuigen. De differentiële diagnose met AD is vaak moeilijk omdat bij kinderen de huidletsels van psoriasis minder schilferen en vaker voorkomen in het gelaat. De pamperegio is wel vaak aangedaan, terwijl dit bij AD zelden voorkomt. Nagelaantasting is ook een subtiel kenmerk dat kan helpen bij het stellen van de diagnose. Een positieve familiale voorgeschiedenis kan de diagnose ondersteunen.

Dermografisme. In tegenstelling tot het klassieke dermatografisme (erytheem, oedeem en jeuk) uit dermatografisme zich bij atopische patiënten met een eerder atypisch, vasculair fenomeen: na druk op de huid zal deze eerder bleek verkleuren met een erythemateuze halo rondom ('wit dermatografisme'). *Pityriasis alba* wordt vaak eerder incidenteel opgemerkt bij klinisch onderzoek. Het is een mineur diagnostisch criterium voor AD en wordt meestal gezien bij peuters op de proximale, bovenste ledematen en in het gelaat. Zeer uitgesproken vormen zijn soms klinisch niet te onderscheiden van gehypopigmenteerde mycosis fungoides.

Contactdermatitis (irritatief of allergisch) dient te worden overwogen bij een atypische of gelokaliseerde distributie.

Infecties

Bacteriële infecties

- *Impetigo* is een superficiële, cutane infectie meestal veroorzaakt door *S. aureus* of *S. pyogenes*. Ze wordt gekenmerkt door erytheem, oedeem en honinggele korstjes. Patiënten met recurrenente impetigo kunnen baat hebben bij het nakijken en behandelen van bacterieel dragerschap in de neus, keel en perianale regio.

- *Secundaire syphilis* is her en der aan een opmars bezig en, mede historisch gezien, wordt de aandoening beschouwd als the *great mimicker* en past zodoende ook binnen de differentiële diagnose van AD.

Virale infecties

- *Molluscum dermatitis* uit zich als een diffuse of discoïde dermatitis rondom mollusca contagiosa. Vaak maskeert de huiduitslag de initiële mollusken. Het is aangewezen het eczeem te behandelen, met topische corticoiden, om het verder verspreiden van de infectie tegen te gaan.
- *Eczema herpeticum* is een acute, potentieel levensbedreigende virale infectie veroorzaakt door het herpessimplexvirus. Patiënten presenteren zich met wijdverspreide, pijnlijke, uitgeponste erosies op het gelaat en op de huid die chronisch aangetast is door eczeem. Eczema herpeticum wordt soms verkeerdelijk aangezien voor impetigo. De diagnose kan bevestigd worden door een virale cultuur of PCR, maar het dient opgemerkt dat de sensitiviteit van deze technieken eerder laag is. Bij sterk klinisch vermoeden is een empirische, antivirale behandeling noodzakelijk.
- *Eczema coxsackium*, een vrij recente entiteit, wordt sinds de eerste beschrijving in 2013 meer en meer gerapporteerd. [2] Het wordt meestal veroorzaakt door het coxsackievirus A6, gekend als uitlokker van hand-voet-mondziekte. In tegenstelling tot de orale erosies en grijswitte vesikels op handen, voeten en zitvlak, zoals deze typisch voorkomen bij hand-voet-mondziekte, manifesteert een eczema coxsackium zich als vesikels en erosies in de huid voorbeschikt tot, of aangedaan door, AD.

Infestaties

Scabies is een allergische reactie op de eitjes en de feces van de vrouwelijke schurftmijt *Sarcoptes scabiei var. hominis*. Bij kinderen zijn bij voorkeur de handpalmen, de voetzolen, het gelaat en de scalp aangetast. Patiënten met AD blijken vatbaarder voor deze infectie en kunnen forsere huidreacties vertonen. Een behandeling met topische corticoiden kan de aandoening soms maskeren en de ziekteduur verlengen (*scabies incognito*).

Patiënten met AD blijken vatbaarder voor scabiës en kunnen forsere huidreacties vertonen.

Genetische aandoeningen

Keratosis pilaris is een benigne, meestal asymptomatische huidziekte veroorzaakt door een folliculaire hyperkeratinisatie. Het wordt vaak in associatie met AD en ichthyosis vulgaris gezien.

Ichthyoses zijn een groep congenitale ziekten gekarakteriseerd door een veralgemeende schilfering van het lichaam, waarbij ichthyosis vulgaris het meeste voorkomt.

- *Ichthyosis vulgaris (IV)* wordt gekenmerkt door een droge huid met fijne lamellaire of schubachtige schilfering. Er bestaat een frequent voorkomende, autosomaal dominante vorm waarbij er in de epidermis een tekort is aan fillagrine, en een zeldzamere, X-gebonden en recessieve vorm die berust op een steroidsulfatasedeficiëntie. Een deel van de patiënten met AD heeft ook een mutatie in het fillagrinegen en veel patiënten met IV zijn ook atopisch.

- Hiernaast bestaan er congenitale ichthyosisvarianten die veel ernstiger zijn en waarbij al vanaf de geboorte een zeer droge huid aanwezig is en ook een collodionbaby kan voorkomen. Een voorbeeld hiervan is de lamellaire ichthyosis, die wordt onderverdeeld in een erythroderme en een niet-erythroderme variant.

Maligniteiten

Ziekte van Letterer-Siwe is de maligne vorm van langerhans-celhistiocytose en is de vorm die het meest voor AD wordt aangezien. Het presenteert zich klassiek als crusteuze, schilferende letsels en ulceraties op de scalp, periauriculair, perineaal en/of axillair. Petechiën kunnen ook aanwezig zijn.

Het cutaan T-cellymfoom (CTCL) komt zelden voor de leeftijd van vijftig jaar voor, maar een toenemende incidentie in de pediatrie populatie wordt beschreven. [3] In een vroeg stadium presenteert het zich als traag progressieve, schilferende maculae en plaques of een snel evoluerend, gegeneraliseerd erytheem. Pas in een later stadium worden tumoren aangetroffen. Bij kinderen presenteert CTCL zich meestal met wijdverspreide, niet scherp begrensde, gehypopigmenteerde maculae, moeilijk te onderscheiden van een uitgesproken vorm van pityriasis alba. De letsels reageren vaak initieel goed op topische corticoiden wat de diagnose kan vertragen. Er is enige evidentie dat ernstig atopisch eczeem een risicofactor is voor het ontwikkelen van CTCL. [4]

Behalve aan een CTCL, dient men bij een patiënt met veralgemeende, forse jeukklachten, met geen of (forse) prurigoachtige huidafwijkingen (zoals ook bij AD kan voorkomen), steeds bedacht te zijn op een *onderliggend (systemisch) lymfoom*; klierpalpatie en paraneoplastische screening zijn dan onontbeerlijk, temeer daar een bloedonderzoek (cytologie) nog perfect normaal kan zijn.

Immuundeficiënties

Nethertonsyndroom is een zeldzame aandoening die zich kort na de geboorte uit als een ernstig, vaak therapieresistent, erytheem met schilfering typisch ter hoogte van de scalp, het gelaat en de wenkbrauwen. De ernstige inflammatie van de huid en de gerelateerde infecties kunnen levensbedreigend zijn. De aanwezigheid van bamboe haren (*trichorrhexis invaginata*) is diagnostisch.

Hiv/aids-gerelateerde huidaandoeningen. Nagenoeg elke seropositieve patiënt ondervindt huidproblemen en verschillende hiervan (bijvoorbeeld primaire hiv-viremie en medicamenteuze rashes) kunnen AD goed nabootsen.

STAT3- en DOCK8-deficiëntie zijn zeldzame fenotypes van primaire immuundeficiënties met de volgende kenmerken: eosinofilie, gestegen serum IgE, vatbaarheid voor cutane en sinopulmonale infecties, voorbeschiktheid voor maligniteiten (voornamelijk lymfomen) en een eczemateuze huiduitslag. STAT3-deficiëntie begint meestal met een pustuleuze rash in het gelaat en op de scalp, bij of vlak na de geboorte, in tegenstelling tot patiënten met DOCK8-deficiëntie waarbij de eczemateuze huiduitslag pas ontstaat enkele maanden na de geboorte.

Wiskott-aldrichsyndroom (WAS) is een zeldzame, X-gebonden en recessieve aandoening gekenmerkt door een gestegen IgE, lymfopenie, vatbaarheid voor infecties, voorbeschiktheid voor maligniteiten (voornamelijk hematologisch), een eczemateuze huiduitslag en/of bloedingsneiging door trombocytopenie en plaatjesdysfunctie. De eczemateuze huiduitslag ontwikkelt zich ook hier pas tijdens de eerste levensmaanden, en is haast niet te onderscheiden van AD, inclusief de anatomische distributie.

Severe combined immunodeficiency syndrome (SCID) wordt klinisch gekenmerkt door een exfoliatieve dermatitis, chronische diarree, failure to thrive en recurrenente bacteriële en candida-infecties. Deze kinderen manifesteren zich met een erythrodermie tijdens de eerste levensweken.

Hypohidrotische ectodermale hypoplasie (HES) is een X-gebonden aandoening die zich bij mannen presenteert met uitgesproken seborroïsche dermatitis of AD-achtige huidletsels, intertrigo en faciale ectodermale dysplasie (afwezig of beperkte haargroei, tandproblemen, tekens van immuundeficiëntie: sepsis, pneumonie, otitis media, enzovoorts).

Bij sommige patiënten kan een iatrogene immuundeficiëntie AD-achtige letsels uitlokken. Het meest beschreven is psoriasiform eczeem getriggerd door anti-TNF-behandeling. AD-achtige letsels worden ook gezien bij immuungecompromitteerde kinderen die langdurig behandeld worden met systemische calcineurineremmers.

Nutritionele afwijkingen

Cutane symptomen van nutritionele tekorten kunnen het gevolg zijn van een verminderde intake (kwashiorkor, zinkdeficiëntie), malabsorptie (dermatitis herpetiformis, nutritionele deficiëntie bij mucoviscidose) of een stofwisselingsziekte (fenyلكetonurie, biotinidasedeficiëntie). Deze aandoeningen kunnen allemaal AD-achtige huiduitslag opleveren. Opvallend is wel dat de pamperegio nagenoeg altijd is ingenomen.

Overige differentiële diagnoses

Graft versus host disease (GVHD). De meest voorkomende klinische manifestatie van acute GVHD (<100 dagen na transplantatie) is een jeukende, maculopapuleuze rash op handpalmen, voetzolen, nek, oren en/of schouders, die kan uitbreiden naar het hele lichaam.

De aanwezigheid van koorts en huidafwijkingen, zoals vesikels, inflammatoire plaques of een restschilfering na het opklaren van het oedeem, pleiten eveneens tegen angio-oedeem.

Medicamenteuze erupties kunnen een breed gamma van dermatosen nabootsen. Een eczemateuze, medicamenteuze eruptie dient overwogen te worden bij alle patiënten met plots ontstane of zelfs langer bestaande huidsymptomen onafhankelijk van een eventuele voorgeschiedenis van atopisch eczeem.

ANGIO-OEDEEM

Angio-oedeem (AO) wordt gedefinieerd als een lokale zwelling van de diepe dermis of de subcutane/submucosale weefsels. Het oedeem ontstaat ten gevolge van toegenomen vasodilatatie en vasopermeabiliteit in de dieper gelegen weefsels. Het oedeem komt meestal voor in het gelaat (lippen, tong, oogleden), soms ook ter hoogte van de handen, de voeten en de genitalia. De zwelling ontstaat in enkele minuten tot uren en kan enkele dagen aanwezig zijn. Ze herstelt zonder restbeeld. Bij een atypische evolutie, of bij therapieresistentie, dient de diagnose AO in twijfel getrokken te worden.

Differentiële diagnose

Wanneer het oedeem veralgemeend voorkomt, meerdere weken aanwezig blijft of een inflammatoir aspect vertoont, betreft het geen AO. Verdere diagnostische uitwerking, met bepaling van complementfactoren en dosering van C1-esteraseremmer is hier eerder overbodig en kan zelfs leiden tot foutieve diagnoses. Een milde stijging van C1-esteraseremmer kan bijvoorbeeld toegeschreven worden aan de inname van oestrogenen.

De aanwezigheid van koorts en huidafwijkingen, zoals vesikels, inflammatoire plaques of een restschilfering na het opklaren van het oedeem, pleiten eveneens tegen AO. Volgende klinische situaties zijn soms moeilijk te differentiëren van klassiek AO:

- Een veralgemeend oedeem dat op een bepaalde plaats veel prominenter aanwezig is, en hierdoor een gelokaliseerd AO nabootst.

- Een gelokaliseerd oedeem, dat op termijn permanent aanwezig is, maar in de ontstaansfase nog fluctueert. Tijdens de periode waarin het oedeem fluctueert, kan het ook foutief als AO worden aangezien.

Gegeneraliseerd oedeem

AO is per definitie een gelokaliseerde aandoening. Een veralgemeend oedeem is op basis van kliniek en laboratoriumonderzoek meestal vrij gemakkelijk te differentiëren. Echter, in het beginstadium zal de patiënt soms enkel klagen over oedeem ter hoogte van de handen en voeten, hoewel het eigenlijk een veralgemeend oedeem betreft.

Er zijn twee specifieke ziektebeelden die zich uiten met een veralgemeend oedeem dat zich in opstoten presenteert: het idiopathisch cyclisch oedeem en het capillaireleksyndroom (syndroom van Clarkson).

Het idiopathisch cyclisch oedeem uit zich als een gewichtstoename met oedeem tijdens de menstruatieperiode en wordt waarschijnlijk hormonaal veroorzaakt door een toegenomen permeabiliteit van de capillairen. [5] Deze vorm van oedeem verloopt dus ook typisch in opstoten. Het is belangrijk de patiënten te vragen om zich te wegen tijdens de menstruatie en na te vragen waar de oedemen zich voordoen aangezien dit meestal vrij diffuus is.

Het capillaireleksyndroom manifesteert zich eveneens als een veralgemeend oedeem in opstoten in combinatie met gewichtstoename, en in de meest ernstige vorm, met hypotensie en shock. De differentiële diagnose met AO kan ook hier soms moeilijk zijn, zeker wanneer de gewichtstoename onopgemerkt verloopt. Een monoklonale piek in de eiwitelektroforese en een toename van het hematocriet met een paradoxale hypoalbuminemie zijn typische kenmerken die niet teruggevonden worden bij AO.

Oedeem ter hoogte van de extremiteiten

Diverse zwellingen van de extremiteiten kunnen een AO nabootsen, maar verschillen ervan door hun permanente karakter of hun inflammatoire aspect.

Bij de niet-inflammatoire, permanente oedemen komt het lymfoedeem het meeste voor.

In het geval van een acuut inflammatoir oedeem ter hoogte van de extremiteiten dient in eerste instantie aan een infectieuze oorzaak of trombose gedacht te worden. Een pseudoerysipelas kan voorkomen bij sommige auto-inflammatoire pathologieën (bijvoorbeeld TRAPS), na vaccinatie (op basis van aluminiumzouten) of door bepaalde medicatie (bijvoorbeeld gemcitabine). Ten slotte kunnen ook insectenbeten zich presenteren als een acuut, inflammatoir oedeem.

Wanneer het oedeem zich eerder subacuut presenteert, moet ook gedacht worden aan een artritis of tenosynovitis. Meestal betreft het een permanente, gelokaliseerde en goed omschreven zwelling ter hoogte van de gewrichten bij patiënten met een bekende inflammatoire aandoening. Verschillende bindweefselziekten en systeemziekten uiten zich soms bij aanvang met oedeem ter hoogte van de vingers en de handen. Dit is bijvoorbeeld typisch het geval bij RS3PE (*remitting symmetrical seronegative synovitis with pitting edema*) en systemsclerose.

Auto-immune pathologieën, zoals dermatomyositis en lupus erythematosus, kunnen eveneens gepaard gaan met een oedeem van de oogleden, vaak met een intermitterend en inflammatoir karakter.

Oedeem ter hoogte van het gelaat

Permanente zwellingen ter hoogte van het gelaat en de bovenste luchtwegen kunnen moeilijk te differentiëren zijn van AO, zeker indien ze in de beginfase een fluctuerend beloop kennen.

Vena cava superior syndroom. In de ontstaansfase vaak moeilijk te differentiëren van AO gezien de typische, matinale toename van het oedeem wordt het vaak als een opstoot van AO aangezien.

Cellulitis facialis en odontogene abscessen. Te onderscheiden van AO door de aanwezigheid van (druk)pijn, koorts en stijging van inflammatoire parameters.

Parasitaire infecties zoals filariasis, trichinosis (vaak ook gepaard gaande met conjunctivitis en/of conjunctivale bloedingen) en trypanosomiasis (typisch met periorbitaal oedeem: teken van Romana).

Virale infecties: herpes simplex, herpes zoster, epstein-barrvirus (teken van Hoagland)

Granulomateuze aandoeningen

- Cheilitis granulomatosa wordt gedefinieerd als een chronische zwelling van de lip door een granulomateuze ontsteking van onbekende origine.

Wanneer het voorkomt in combinatie met een fissuurtong en/of aangezichtsverlamming spreekt men van het syndroom van Melkersson-Rosenthal. Voornamelijk in de beginfase, wanneer de zwelling optreedt in opstoten, is de differentiële diagnose met AO vaak moeilijk. De zwelling blijft vaak langer dan een week aanwezig en evolueert naar een eerder permanente zwelling. Met behulp van een biopsie van de lip kan het granulomateuze infiltraat soms aangetoond worden.

- Andere granulomateuze aandoeningen die in het gelaat kunnen voorkomen zijn onder andere sarcoïdose, de ziekte van Crohn en morbus Morbihan (in de context van rosacea). Ook bij deze aandoeningen is het nemen van een huidbiopsie vaak essentieel om de diagnose te stellen.

Differentieel diagnostisch dient men soms een lymfomatoïde aandoening of een kaposisarcroom te overwegen.

Scleredema adutorum van Buschke. [6] Het betreft een zeldzame, scleroserende aandoening gekarakteriseerd door een diffuse zwelling en induratie van de huid. Associaties met infecties, diabetes mellitus, paraproteïnemie, multipel myeloom en monoclonale gammopathie werden gedocumenteerd. Bij gelokaliseerde vormen, bijvoorbeeld enkel periorbitaal, kan de differentiële diagnose met AO zeer moeilijk zijn. Typisch histologische bevindingen zijn een verdikte dermis met prominente openingen tussen de collageenbundels met een variabele depositie van mucine.

Blepharochalasis (syndroom van Asher) is een zeldzame aandoening die voornamelijk voorkomt bij jongeren. Ze wordt gekenmerkt door episodes van niet-pijnlijke, niet-erythemateuze zwellingen van de bovenste oogleden die resulteren in gerimpelde, afhappende en opvallend atrofie huid ter hoogte van de bovenste oogleden met een ptosis tot gevolg. De etiologie is onbekend, hoewel een IgA-depositie beschreven werd in het periorbitaal weefsel wat toch een immunologische pathogenese suggereert. In een vroeg stadium wordt het vaak als AO aangezien. [7]

Auto-immune pathologieën, zoals dermatomyositis en lupus erythematosus, kunnen eveneens gepaard gaan met een oedeem van de oogleden, vaak met een intermitterend en inflammatoir karakter.

(Foto)contactallergie is een veel voorkomende mimicker van AO en kan dramatische zwellingen geven van het gelaat, de periorbitale huid of elders op het lichaam. Patiënten rapporteren ook prominente jeuk, pijn en branderigheid. Bij resolutie wordt vaak een afschilfering van de huid gezien, wat bij AO niet voorkomt.

Ernstige hypothyroidie kan resulteren in een niet-transiënte zwelling van het gelaat en de lippen. Het bekende myxoedeem kan pretibiaal, maar ook gegeneraliseerd voorkomen.

Lymfatische malformaties kunnen inflammatoire opstoten vertonen die eveneens AO kunnen nabootsen.

LITERATUUR

1. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of atopic dermatitis: mimics, overlaps, and complications. *J Clin Med* 2015;4:884-917.
2. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al. Eczema coxsackium and unusual findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics* 2013;132(1):e149-57.
3. Pope E., Weitzman S, Ngan B, et al. MF in the pediatric population: Report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J Cutan Med Surg* 2010;14:1-6.
4. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatric drugs* 2013;15:303-10.
5. Sabatini S. Hormonal insights into the pathogenesis of cyclic idiopathic edema. *Semin Nephrol* 2001;21:244-50.
6. Ioannidou DI, Krasagakis K, Stefanidou MP, Karampekios S, Panayiotidis J. Scleredema adutorum of Buschke presenting as periorbital edema: A diagnostic challenge. *JAAD* 2005;15: S41-4.
7. Wang G, Chunying L, Tianwen G. Blepharochalasis: A rare condition misdiagnosed as recurrent angioedema. *Arch Dermatol* 2009;4:498-9.
8. Eichenfeld LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(6):1088-95.

SAMENVATTING

Atopische dermatitis (AD) onderscheiden van andere huidziekten kan moeilijk zijn. Niet alleen zijn er een aantal dermatosen die AD kunnen nabootsen, er zijn er ook verschillende die simultaan met AD kunnen voorkomen of het verloop ervan bemoeilijken.

In dit artikel worden verschillende differentiële diagnoses besproken, echter geen enkele hiervan komt zo frequent voor als AD.

Leeftijd bij aanvang, aanwezigheid van jeuk, distributie en morfologie van de huidletsels en begeleidende symptomen zijn de sleutels tot een correcte diagnose.

Angio-oedeem (AO) wordt gedefinieerd als een lokale zwelling van de diepe dermis of de subcutane/submucosale weefsels.

Binnen de differentiële diagnose van AO kunnen twee klinische situaties heel misleidend zijn:

1. Een veralgemeend oedeem dat zich presenteert met opstoten en remissies, of zich op een specifieke voorkeursplaats intenser presenteert
2. Een permanent, gelokaliseerd oedeem dat subtiel fluctueert

TREFWOORDEN

atopische dermatitis – angio-oedeem – diagnose

SUMMARY

Differentiating atopic dermatitis (AD) from other potential diagnoses can be difficult. Besides a number of 'mimickers', with similar clinical features, there are several diagnoses that can co-exist with, or complicate, AD.

Although many differential diagnoses are discussed, only few are as common as AD. Age of onset, presence of pruritus, distribution and appearance of the skin lesions, and accompanying symptoms are the keys to a successful diagnosis.

Angioedema (AO) is a clinical syndrome defined by a local swelling of the deep dermis or subcutaneous/submucosal tissues.

In the differential diagnosis of AO two clinical situations can be particularly misleading:

1. A generalized edema with flares and remissions, or with a localized exacerbation in a predilection site.
2. A permanently localized edema that fluctuates over time.

KEYWORDS

atopic dermatitis – angioedema – diagnosis

*Gemelde (financiële) belangenverstremgeling.
Geen.*

CORRESPONDENTIEADRES

Julie Leysen

E-mail: Julie.leysen@uza.be



Allergische reacties op prothesen en implantaten

N.P.J. de Graaf¹, T. Rustemeyer²

De prevalentie van een allergie voor nikkel, chroom of kobalt varieert in de Europese bevolking van 11,9 tot 25,2% voor nikkel, 1,7 tot 9,5% voor chroom en 4,8 tot 13,6% voor kobalt. [1] Ondanks deze hoge percentages van contactallergieën voor onedele metalen worden allergische reacties voor prothesen en implantaten die deze onedele metalen bevatten relatief weinig beschreven. In de literatuur varieert de incidentie van klinisch relevante allergieën voor orthopedische metalen prothesen tussen 0,1–10,4%. [2,3] Het is niet ongewoon dat een allergie door orthopeden niet wordt herkend en wordt behandeld met een revisiechirurgie zonder dat contactallergisch onderzoek heeft plaatsgevonden. Dit zorgt mede voor een onderrapportage van het probleem. Door de verouderende populatie is de verwachting dat het gebruik van tandheelkundige, orthopedische, gynaecologische, keel-neus-oorheelkundige prothesen en implantaten, maar ook endovasculaire implantaten zoals cardiologische stents, hartkleppen en pacemakers zal toenemen. Daarmee groeit ook het belang van de relatie tussen allergische reacties voor geïmplanteerde materialen en postoperatieve klachten.

De meerderheid van de hierboven beschreven prothesen en implantaten zijn gemaakt van metaallegeringen. [4,5] Orthopedische endoprothesen worden meestal gemaakt van staal (roestvrij staal of kobalt-chroomlegeringen), vitallium, titanium of oxinium. De kom is van polyetheen of keramiek. Als osteosynthesemateriaal wordt vaak roestvrij staal of titanium gebruikt. De prothesen kunnen worden vastgezet met 'botcement' dat uit polymethacrylaat kunststoffen bestaat. Metalen die gebruikt worden in tandheelkundige restauraties zijn amalgaam (een legering van kwik met tin, zilver, zink of koper), goud, chroom, roestvrij staal, palladium, kobalt en zirkonium. Tandheelkundige implantaten zijn voornamelijk van titanium gemaakt. Endovasculaire implantaten worden vaak gemaakt van roestvrij staal, een nikkel-titanium- of een goudlegering of van puur titanium. Alle bestanddelen van prothesen en implantaten en eventueel ingebrachte antibiotica kunnen een type IV-allergie veroorzaken. Een overgevoeligheid voor geïmplanteerde materialen presenteert zich doorgaans als lokale onverklaarbare pijnklachten, dermatitis ter hoogte van het implantaat (variabel beeld met erytheem, papels, vesicels, squamae en bullae) of, bij endovasculaire prothesen, met een restenose. Dit kan gepaard gaan met lokale zwelling, jeuk, gegeneraliseerd eczeem of steriele loslating van het implantaat. [3,4,6-8] Deze klachten ontstaan vaak in de eerste weken tot een jaar na plaatsing van de prothese en worden hoofdzakelijk veroorzaakt door de onedele metalen met een hoog allergologisch potentieel (nikkel, chroom en kobalt). Zeldzamer zijn reacties op andere bestanddelen van implantaten en prothesen zoals kunststoffen, eugenol, coatings, lijmen en botcement.

Voor de differentiële diagnose kan men denken aan aseptische osteolyse, prothese- of implantaatbreuk, trauma, bacteriële infectie, impingement en spierschade. [9] Radiologisch onderzoek (botscan) en bloedonderzoek naar infectieparameters kan voorafgaande aan contactallergisch onderzoek uitkomst bieden. Bij een reactie op geïmplanteerde materialen kan onderscheid gemaakt worden tussen verschillende immunologische manifestaties. Corrosie, wrijving en slijtage van het geïmplanteerde materiaal resulteert in het vrijkomen van metaalionen en deeltjes van biomaterialen waartegen een granulomateuze vreemdlichaamreactie kan ontstaan. TNF- α - en IL-6-gemedieerde osteolyse kan vervolgens leiden tot loslating van het implantaat. [10] Een type IV-reactie tegen vrijgekomen deeltjes en metaalionen kenmerkt zich door een cytokine-gemedieerde lokale inflammatie van allergeenspecifieke *effector memory* T-cellen. Deze *effector memory* T-cellen kunnen cytokines van het Th1-profiel (met name IFN- γ en IL-2), het Th2-profiel (met name IL-4, IL-5 en IL-13) of het Th17 (met name IL-17) secretieren. Deze inflammatoire cytokines kunnen lokale en systemische cellulaire responsen veroorzaken die leiden tot osteolyse, loslating van het implantaat of dermatitis. [11,12] Postoperatieve klachten direct na implantatie ontstaan wijzen vaak op een vreemdlichaamreactie of een mechanische oorzaak. Bij klachten die pas na weken tot maanden ontstaan moet ook aan een type IV-allergie worden gedacht. Histopathologisch onderzoek van periprostetisch weefsel toont bij een vreemdlichaamreactie een granulomateuze reactie met metaalbevattende macrofagen (macrofagen, monocytten, reuscellen). [13] Bij een overgevoeligheidsreactie tegen implantaatmateriaal wordt er een lymfocytair

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

perivasculair ontstekingsinfiltraat, soms met bijmenging van eosinofielen, plasmacellen en extracellulaire metaalafzettingen gezien. [14] Biopsie is echter zodanig invasief dat het weinig plaatsvindt. Om deze reden wordt bij verdenking op een type IV-allergische reactie laagdrempelig contactallergologisch onderzoek verricht.

Voorafgaande aan contactallergisch onderzoek is het van belang alle informatie betreffende de samenstelling van geïmplanteerde materialen op te vragen. De praktijk leert dat bij het ontbreken van deze informatie een uitspraak over de klinische relevantie van de testen lang op zich laat wachten. Contactallergisch onderzoek bestaat hoofdzakelijk uit het testen van klinisch relevante metalen (tabel 1) en indien van toepassing, met bestanddelen van ingebrachte kunststoffen en geneesmiddelen. Ook is het van belang te weten of er technische alternatieven zijn, zoals zirkonium, aluminium, oxinium of keramiek; deze dienen ook getest te worden. Bij het aantonen van relevante allergenen dient gestreefd te worden naar symptomatische behandeling. Bij onvoldoende werking hiervan kan verwijdering of revisie van de prothese of het implantaat worden overwogen.

Tabel 1. Te testen metalen bij een verdenking voor implantaatallergie.

Metaal	Testzout	Concentratie	Vehicel
Nikkel	Nikkelsulfaat	2,5 %	AQU
Nikkel	Nikkelsulfaat	5,0 %	PET
Kobalt	Kobaltchloride	2,0 %	AQU
Kobalt	Kobaltchloride	1,0 %	PET
Chroom	Kaliumdichromaat	0,5 %	PET
Chroom	Kaliumdichromaat	0,5 %	AQU
Palladium	Natrium tetrachloropalladaat	3,0 %	AQU
Koper	Kopersulfaat	2,5 %	AQU
Molybdeen	Ammoniummolybdaat	1,0 %	AQU
Platina	Platinachloride	2,0 %	AQU
Vanadium	Ammoniumvanadaat	1,0 %	AQU
Mangaan	Kalium permanganaat	1,0 %	AQU
Mangaan	Mangaanchloride	2,0 %	AQU
Aluminium	Aluminiumchloride	2,0 %	AQU
Titanium	Titanium oxalaat decahydraat	5,0 %	PET
Ijzer	Ferrichloride	2,0 %	AQU
Ijzer	Ferrochloride	2,0 %	AQU
Tantalum	Tantalum pentachloride	1,0 %	PET
Wolfram	Wolfram	5,0 %	PET
Boor	Natriumtetraboraat	3,0 %	AQU

AQU: water; PET: vaseline

Er bestaat nog geen consensus of patiënten met een preoperatief contactallergie voor één of meerdere metalen aanwezig in het geïmplanteerde materiaal een groter risico lopen op het ontwikkelen van postoperatieve klachten. Enkele studies concluderen dat er bij deze patiënten geen verhoogd risico is op postoperatieve klachten. [15,16] Anderzijds beschrijven enkele casereports zwelling, pijn en lokale dermatitis bij patiënten met een preoperatief aangetoonde allergie voor een geïmplanteerd metaal. [17,18] Tot op heden zijn er echter geen studies van goede methodologische kwaliteit en *sample-size* die de praktijk om preoperatief te testen én alternatieve materialen te plaatsen ondersteunt. Contactallergisch onderzoek in een

preoperatieve fase wordt daarom niet als zinvol geacht. [19,20] Desondanks bestaat er bij orthopeden de tendens - wegens ethische en patiëntgeïnduceerde redenen - om bij patiënten met een contactallergie voor metalen snel te kiezen voor een implantaat vrij van het desbetreffende allergeen. Om dezelfde reden worden patiënten ook verwezen voor preoperatief contactallergisch onderzoek. In deze situatie dient per patiënt de meerwaarde van het onderzoek te worden afgewogen. Daarbij is het van belang rekening te houden met de mogelijkheid dat plakproeven kunnen leiden tot sensibilisatie. Bovendien dient de patiënt geïnformeerd te worden over de beperkte waarde van het preoperatieve onderzoek. Het wordt om deze reden ook 'profetisch testen' genoemd.

Het gebruik van contactallergisch onderzoek in de postoperatieve fase is ook niet zonder discussie. Plakproeven zijn gevalideerd voor de diagnostiek van allergische huidafwijkingen zoals allergisch contactdermatitis, maar hun diagnostisch vermogen bij systemische sensibilisatie is onbekend. In-vitrotesten die mogelijk een alternatief kunnen bieden voor plakproeven of die een toegevoegde waarde kunnen hebben in de diagnostische work-up zijn beschreven. De hoge kosten en noodzaak van gekwalificeerde laboratoria maken ze echter inefficiënt voor grootschalige toepassing. Plakproeven worden daarom nog steeds beschouwd als de 'gouden standaard' bij type IV-overgevoelighedsreacties. Histopathologisch onderzoek kan een type IV-reactie aantonen maar is vaak invasief en geeft geen informatie over de betrokken allergenen. Samenvattend zijn postoperatieve onverklaarbare pijn en een lokale eczematuze reactie ter hoogte van de huidgebieden waaronder een implantaat of prothese is ingebracht een indicatie om een allergische reactie te overwegen en contactallergisch onderzoek uit te voeren. Hiermee kan invasieve diagnostiek worden voorkomen en revisiemateriaal worden gekozen waarvoor geen allergie aangetoond werd. Het uitvoeren van preoperatieve testen wordt niet zinvol geacht.

LITERATUUR

1. Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC, Fernandez-Vozmediano JM, Ayala F, Balato A, et al. Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007-2008. *Contact Derm* 2012;67:9-19.
2. Atanaskova Mesinkovska N, Tellez A, Molina L, Honari G, Sood A, Barsoum W, et al. The effect of patch testing on surgical practices and outcomes in orthopedic patients with metal implants. *Arch Dermatol* 2012;148:687-93.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

TREFWOORDEN

metaalallergie – contactdermatitis – type IV-allergie – prothesen – implantaten

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@vumc.nl



Atypische presentaties van contactallergie

O. Aerts

Een contactallergie wordt meestal gemakkelijk vermoed bij een *niet-atopische* patiënt die zich presenteert met een onverklaarbaar *eczem*. Eczem, als uiting van contactallergie, is een term die vele ladingen dekt en vele verschijningsvormen kent: klassiek vesiculeus, maar ook bulleus (bijvoorbeeld door sterke allergenen zoals parafenyleendiamine of PPD), chronisch, droog en gelichenificeerd (bijvoorbeeld door textielkleurstoffen), folliculair (bijvoorbeeld door cosmetica), seborroïsch (bijvoorbeeld aan de haargrenzen door allergenen in nagellak), nummulair (bijvoorbeeld uitgelokt door formaldehyde aanwezig in anticabiësbetalingen), tot zelfs 'knobbelig' (prurigo nodularisachtig, bijvoorbeeld als systemische, veralgemeende huidreactie op lidocaïne in oordruppels).

Bovendien kan een contactallergie zich ook *niet-eczemateus* presenteren, zowel klinisch als histologisch, hetgeen de diagnose nog verder kan bemoeilijken. [1]

EEN GREEP UIT HET AANBOD (TABEL 1)

Hyperpigmentaties

Voor in de jaren zestig en zeventig werden verschillende gevallen gedocumenteerd van bizarre hyperpigmentaties ter hoogte van het gelaat van niet-Kaukasische (meestal aziatische) vrouwen. [2] Hoewel aanvankelijk vaak werd gedacht aan melasma, bleek het te gaan om een gepigmenteerde contactdermatitis, soms gekenmerkt door het voorafgaand optreden van rode, jeukende huidletsels, veelal veroorzaakt door fragrances (bijvoorbeeld benzylsalicylaat) in cosmetica. Behalve het gelaat waren ook (zeldzamer) andere lichaamsdelen betrokken, zoals de nek, armen, of romp. Ter hoogte van de oksels werden ook soortgelijke gevallen beschreven uitgelokt door geurstoffen in deodoranten.

Bindi's, gekleurde stippen die behalve metalen (nikkel, kwik) en (rode) kleurstoffen ook fragrances (sandelhout) kunnen bevatten, kunnen eveneens een dergelijke contactallergie induceren op het voorhoofd van Hindoevrouwen. Ook gepigmenteerde contactcheilitis door fragrances, azokleurstoffen, ricinusoliederivaten (in lipsticks!) en zelfs nikkel (in thee!) werden gerapporteerd.

PPD in haarverf, gerelateerde azokleurstoffen in kleding en in ander textiel (bijvoorbeeld kussenslopen), tattoo kleurstoffen en hydroquinone werden gepubliceerd als oorzaak van hyperpigmentaties. Professioneel gebruikte snijolieën, maar ook waspoeders en rubberacceleratoren werden in verband gebracht met afwijkende huidpigmentaties. Kleefstoffen, zoals paratertiair butylfenolformaldehydharz (PTBFFH; in horlogebandjes), en Chinese kruiden kunnen zowel hyper- als depigmentatie veroorzaken. Ook farmaceutische topica (minoxidil) en bleekmiddelen (kojinezuur) en plantaardige ingrediënten kunnen hyperpigmentaties ter hoogte van de scalp en/of het gelaat opleveren. Pesticides (chlorothalonil) werden gelinkt

Tabel 1. Nuttig om te weten.

- **Hyperpigmentatie** (bijvoorbeeld melasma-achtig ter hoogte van het gelaat) kan te wijten zijn aan interfasepathologie (vacuolopathie), die kan worden uitgelokt door contactallergenen (bijvoorbeeld fragrances); dit kan moeilijk te differentiëren zijn van lichenoidoïde huidaandoeningen, medicamenteuze erupties of cutane lupus erythematosus.
- **Depigmentatie** ('leukoderma') kan veroorzaakt worden door derivaten van fenolen en catecholen, en kan zowel klinisch als histologisch soms moeilijk te onderscheiden zijn van vitiligo.
- **Purpurische huidletsels**, klinisch en/of histologisch (bijvoorbeeld capillaritis, vasculitis en perniones) kunnen veroorzaakt worden door contactallergie (bijvoorbeeld voor textielkleurstoffen of rubberderivaten).
- **Lichenoidoïde erupties**, klinisch en/of histologisch, ter hoogte van de scalp, onbehaarde huid, en orale en genitale mucosa kunnen veroorzaakt, of verergerd worden door contactallergenen, veelal metalen, planten en medicatie.
- **Erythema multiforme**, klinisch en/of histologisch, kan een uiting zijn van contactallergie, vooral veroorzaakt door sterke allergenen (PPD, tropische houtsoorten, epoxyharsen, planten, medicatie).
- **Lymfomatoïde contactallergie**, gekenmerkt door dense, lymfocytair huidinfiltraten, kan verward worden met cutane lupus erythematosus, morbus Jessner of zelfs met een cutaan lymfoom.
- **Granulomateuze infiltraten** kunnen het gevolg zijn van een contactallergie voor metaalzouten en dit kan klinisch en histologisch een sarcoïdose nabootsen.
- **Pustuleuze huidafrupties** kunnen uitgelokt worden door contactallergenen; differentieel diagnostisch dient vooral gedacht te worden aan contactirritatie en pustuleuze psoriasis. Ook sweetachtige huidbeelden zijn mogelijk een gevolg van contactfactoren (allergenen, thermische verbranding).
- **Eosinofielen en/of spongiose op huidbiopsie** moeten (onder meer) doen denken aan een bijkomende contactallergie, ook als de klinische presentatie doet denken aan andere, primaire pathologie (bijvoorbeeld psoriasis).
- **Systemische contactdermatitis**, door de systemische resorptie van contactallergenen, kan zich veralgemeend of gelokaliseerd presenteren (plooiën en/of acraal; uitzonderlijk oogleden, vulvaïr).

aan *erythema dyschromicum perstans*, een variant van lichen planus.

Positieve patchtesten, maar ook negatieve patchtesten die vervolgens hyperpigmenteren, werden tijdens de uitwerking van dergelijke patiënten beschreven.

Naast een toename van melanine in de keratinocyten van de basale, epidermale cellaag werd vooral vacuolopathie met pigmentincontinentie als mechanisme aangehaald.

Voor de differentiële diagnose moet bij dergelijke hyperpigmentatie, behalve aan contactallergie, ook gedacht worden aan contactirritatie, fototoxiciteit (medicatie, plantbestanddelen inclusief furocoumarines) of (banale) mechanische irritatie (frictionele melanose). Daarnaast dient soms een medicamenteuze origine (bijvoorbeeld *fixed drug eruption*), of andere huidpathologie met melanine-incontinentie (bijvoorbeeld gepigmenteerde lichen planus), overwogen te worden.

Na het staken van het contact met het oorzakelijk agens kan de hyperpigmentatie vervagen, hoewel deze niet altijd volledig verdwijnt.

Depigmentaties

Depigmentatie (leukoderma) werd opnieuw vaker gerapporteerd bij niet-Kaukasische patiënten, en wederom zowel in de context van contactallergie als contactirritatie. PPD, azo-kleurstoffen (in sokken, schoeisel en speelgoed) en rubberderivaten (thiurams en mercaptobenzothiazole; bijvoorbeeld in rubberen sandalen) werden ook hier gerapporteerd als mogelijke verwekkers. Vooral derivaten van fenol en catechol (fenolformaldehydharzen, hydroquinone), gebruikt in de plastic- en rubberindustrie, worden vaak beschreven als oorzaak. [3]

Phtalaten aanwezig als plasticizers in plastic (polyvinylchloride, PVC) canules voor zuurstoftherapie en ook in stethoscopen, werden eveneens in verband gebracht met opvallende depigmentaties in het hoofd-halsgebied. Ook sommige fragrances (cinnamal in tandpasta, maar ook benzylalcohol en andere geurstoffen in deodoranten), colofonium en metalen (kwik) werden als verwekkers gerapporteerd. Uitzonderlijke contactallergenen in deze context betreffen gallaten, dimethylfumaraat, sommige planten (primula, alstroemeria), pesticiden en medicatie (chloroquine, fluphenazine). Een beroepsmatig geïnduceerd leukoderma werd ook vastgesteld na huidcontact met epoxyharzen en colofonium.

De eerdergenoemde bindi's kunnen, indien ze PTBFFH als kleefstof bevatten, eveneens een opvallende depigmentatie veroorzaken, net als *alta*, een helrode vloeistof gebruikt door Indische vrouwen om de voeten te accentueren tijdens huwelijken en religieuze rites. Recent werd ook een opvallende casus van faciaal leukoderma gepubliceerd te wijten aan fenolcomponenten aanwezig in de lak van een brilmontuur; in deze casus gaven zowel schraapsels van het brilmontuur als patchtesten met diverse fenolcomponenten (para-tertiair-butylcatechol, para-tertiair-butylfenol, PTBFFH en tertiair-butylhydrochinon) sterk positieve reacties, gevolgd door een opvallende depigmentatie. [3] Ook zwembrillen werden gerapporteerd als oorzaak van ('wasbeer') leukoderma.

Patchtesten zijn wederom zinvol om een contactallergisch mechanisme te achterhalen, doch ook hier is depigmentatie van de patchzone mogelijk.

Directe (toxische) schade aan de melanocyten en/of inhibitie van melaninesynthese door de chemicaliën worden aangehaald als mogelijke verklaring voor de depigmentatie.

Klinisch en histologisch is de differentiële diagnose met vitiligo soms moeilijk, hoewel de prognose voor chemisch geïnduceerd leukoderma mogelijk toch wat gunstiger is en (folliculaire) repigmentatie, na vermijden van het causaal agens, weer kan intreden, eventueel gefaciliteerd door topische behandeling en/of UVB-therapie; persisterende gevallen werden echter gerapporteerd.

Purpura

Een purpurische dermatitis, klinisch imponerend als een capillaritis of soms zelfs bijna een echte vasculitis, wordt vooral toegeschreven aan PPD, zwarte rubber en azo-kleurstoffen aanwezig in kleding, textiel, sokken en schoeisel. Voorheen werden ook formaldehydharzen, aangewend in de textielnijverheid, soms in verband gebracht met dergelijke purpura. Recent werden twee politieagenten in het UZ Antwerpen onderzocht wegens een jeukende, purpurische rash, op huidbiopt suggestief voor vasculitis, die uiteindelijk te wijten bleek aan *Disperse orange* azo-kleurstoffen, meer dan waarschijnlijk vervat in hun donkerblauwe werkuniformen.

Ook epoxyharzen, metalen (chromzouten), fragrances (perubalsem, limoneen) en medicatie (pseudo-efedrine, vancomycine) werden in verband gebracht met purpurische huidrupties.

Recent werden pernicioachtige huidafwijkingen aan de voeten toegeschreven aan een nieuw rubberallergeen, verwant aan thiuram, dat teruggevonden werd in schoeisel verantwoordelijk voor een kleine epidemie van ernstig, contactallergisch voeteceem in Vlaanderen en Nederland. [4]

Patchtesten kunnen incidenteel een purpurisch aspect opleveren, hoewel dit voorzichtig dient te worden geïnterpreteerd, aangezien het ook een uiting kan zijn van contactirritatie (bijvoorbeeld door kobaltzouten).

Behalve contactallergie is ook wederom contactirritatie een mogelijke oorzaak van purpurische huiduitslag (bijvoorbeeld verwekt door Emla[®] crème, of door isolatiemateriaal).

Histologisch kunnen (soms subtiele) tekens aanwezig zijn die inderdaad wijzen op enige vasculaire betrokkenheid (bijvoorbeeld prikkeling van het endotheel, perivasculaire infiltraten, bloedingen rond oppervlakkige vaatjes en extravasatie van rode bloedcellen).

Vermijden van het causaal agens geeft vaak verbetering, hoewel postinflammatoire pigmentatie kan resteren.

Voor de differentiële diagnose dient, zeker ter hoogte van de benen en de voeten, ook gedacht te worden aan inspanningspurpura, perniones, raynaudfenomeen, primaire of secundaire capillaritis, een echte, leukocytoclastische vasculitis, of vasoocclusieve fenomenen te wijten aan medicatie of druggebruik (bijvoorbeeld cannabis, cocaïne, amfetamines). Vermijden van het causaal agens geeft vaak verbetering, hoewel postinflammatoire pigmentatie kan restereren.

Lichenoïde contactallergie

Zowel ter hoogte van de scalp, het lichaam, de orale mucosa en -uitzonderlijker- de genitale mucosa kunnen lichenoïde erupties voorkomen, getriggerd door contactallergenen, die bijzonder moeilijk te onderscheiden zijn, zowel klinisch als histologisch, van een echte lichen planus. Ter hoogte van de huid betreft het vooral PPD en derivaten (bijvoorbeeld in zwarte henna tattoos) en planten (primula, parthenium), maar ook nikkel, epoxyharsen en talrijke andere allergenen. Ter hoogte van de orale mucosa werden zowel metalen (bijvoorbeeld nikkel, palladium, chroom, cobalt, goud, kwik enz.), adhesieven (bijvoorbeeld methacrylaten), andere restauratieve materialen (bijvoorbeeld composiet, porselein en glasionomeer) en smaakstoffen (bijvoorbeeld kaneel- en muntderivaten in tandpasta's) vermeld als uitlokkers. [1] Behalve een dergelijke 'orale lichenoïde eruptie', kan het ook gaan om een bestaande orale lichen planus die verergert (koebnerisatie) door een contactallergie, bijvoorbeeld uitgelokt door smaakstoffen in tandpasta's of bewaarmiddelen (bijvoorbeeld methylisothiazolinone [MI]) in mondwaters of in detergenten gebruikt voor het reinigen van tandprotheses. [5] Voor de differentiële diagnose moet in deze context soms ook gedacht worden aan contactirritatie van het mondslijmvlies (*filis de bouche*), uitgelokt door bijvoorbeeld cocamidopropylbetaïne of natriumlaurylsulfate, aanwezig in tandpasta's. Tal van medicamenten kunnen lichenoïde huidrupties uitlokken (bijvoorbeeld aminoglycosiden, tuberculostatica). Behalve de contactallergie, die de lichenoïde eruptie uitlokt, kan zonblootstelling ook nog leiden tot bijkomende fotoaggravatie. Tot slot werd zeer recent een verband gelegd tussen de aanwezigheid van (minerale) zonnemiddelen, zoals nanopartikels van titaniumdioxide (nano-TiO₂), en het ontstaan van frontaal fibroserende alopecia, een aandoening binnen het spectrum van lichen planus die de voorbije jaren aan een opmars bezig lijkt. [6]

Erythema multiformeachtige contactallergie

Een echt erythema multiforme (EEM), of een EEM-achtige contactallergie, kan worden uitgelokt door sterke contactallergenen, zoals (opnieuw) PPD en derivaten, maar ook tropische houtsoorten (bijvoorbeeld Pao ferro), planten (en afgeleiden, bijvoorbeeld laurierolie), epoxyharsen, veel beroepsgerelateerde allergenen, en tal van medicamenten (figuur 1). Binnen deze laatste groep kunnen zowel topische middelen (bijvoorbeeld aminoglycosiden, sulfonamides, mefenesine) als systemische medicatie (bijvoorbeeld paracetamol, niet-steroidale anti-inflammatories, corticosteroïden, methotrexaat) een oorzaak zijn. [1] Recent werden ook 'populaire' plantaardige farmaceutische producten, zoals propolis, gerapporteerd. [7] Farmaceutische ingrediënten, zoals difencyprone voor de



Figuur 1. Geïnfiltreerde, rode plaque op de kin met residuele hyperpigmentatie; de huidbiopsie suggereerde een erythema multiforme. De uiteindelijke oorzaak bleek een contactallergie voor tropisch hout, aanwezig in een blokfluit.

behandeling van alopecia areata, maar ook vitamine K-derivaten aanwezig in cosmetica, werden eveneens gepubliceerd als oorzaak. 'Gelocaliseerde' vormen van EEM, of EEM-achtige dermatitis werden eveneens beschreven, soms met secundaire stroomreacties bijvoorbeeld door contactallergie voor rubberacceleratoren, of topische medicatie zoals nitroglycerine patches. Ook fotocontactallergie (bijvoorbeeld voor ketoprofen in Fastum®gel) en zelfs contactirritatieve chemicaliën kunnen een EEM uitlokken.

Klinisch gaat een eczematueuze fase (het 'contacteczem') soms het EEM vooraf, maar niet altijd; felle jeuk kan richtinggevend zijn om te denken aan contactallergie als oorzaak van EEM. Histologisch zal de patholoog, door de opvallende interfasepathologie en het lymfocytair infiltraat, soms suggesties doen zoals 'passend bij een medicamenteuze eruptie of *fixed drug eruption*', 'lichenoïde dermatitis', of zelfs 'lupus erythematosus', hetgeen de clinicus op een verkeerd been kan zetten. De aanwezigheid van eosinofielen in een dergelijke huidbiopsie sluit de mogelijkheid van een echte, cutane lupus vrijwel zeker uit. Patchtests met de verdachte (sterke) allergenen zijn zeker nuttig; uitzonderlijk kan het EEM weer uitgelokt worden, zij het veelal in beperktere mate.

Lymfomatoïde contactallergie

Lymfomatoïde contactallergie, of 'dermale contactallergie', uit zich klinisch als geïnfiltreerde, rode, jeukende plaques zonder schilfering, met histologisch opvallende (soms dense) lymfocytair infiltraten, al dan niet vermengd met eosinofielen, en met weinig of geen weerslag op het epiderm. Klinisch kan het een cutane lupus of een morbus Jessner goed nabootsen. Lymfomatoïde contactallergie wordt in feite beschouwd als een pseudolymfoom, met klinisch en histologisch soms kenmerken van een echt huidlymfoom, meestal een cutaan T-cellymfoom (CTCL; mycosis fungoides). [8] Het is een relatief weinig gerapporteerde, maar mogelijk onderschatte entiteit, en al zeker een diagnostische uitdaging. Net als CTCL kan het voorkomen op de romp, bovenbenen en nates. Behalve eerdergenoemde histologische afwijkingen, kunnen ook een oppervlakkig, bandvormig T-celinfiltiraat en zelfs epidermotropisme

aanwezig zijn. Ook intra-epidermale collecties, lijkend op de pautriermicroabcesjes van mycosis fungoides, kunnen waargenomen worden. De aanwezigheid van spongiose of spongiotische microvesikels wijzen mogelijks meer in de richting van lymfomatoïde contactallergie. Het lymfocytair infiltraat is, op enige uitzonderingen na, vrijwel steeds polyclonaal. Behalve 'gewone' contactallergie kunnen ook fotocontactallergie en airborne dermatitis zich op deze manier klinisch en histologisch presenteren.

Het meest beruchte geval van CTCL-achtige, lymfomatoïde contactallergie is zonder twijfel de 'sofa dermatitis', die in diverse Europese landen voorkwam, en uitgelokt werd door dimethylfumaraat, een schimmelwerende stof uit China, die verwerkt bleek in de sofa's. Daarnaast werden ook tal van andere allergenen als oorzaak aangewezen: metalen (inclusief nikkel en goud), rubbers, PPD en (textiel)kleurstoffen, PTBFFH, en het mengsel methylchloroisothiazolinone en methylisothiazolinone (MCI/MI), en ook MI alleen.

Recent werd een B-celpseudolymfoom gediagnosticeerd bij een man met lang bestaande, jeukende plaques en nodules ter hoogte van de romp. [9] Patchtesten wezen uiteindelijk in de richting van de dader: MCI/MI in (onder meer) shampoos. Ook contactallergie voor metalen (goud, zink) en opnieuw PPD werd in verband gebracht met dergelijke B-celpseudolymfomen. Vermijden van de allergenen, en (topische) behandeling leidt meestal tot (trage) resolutie van de huidletsels. Enige voorzichtigheid is wel geboden aangezien de vrees bestaat dat sommige pseudolymfomen uiteindelijk toch kunnen evolueren naar echte lymfomen; follow-up, ook van dergelijke patiënten, blijft dus zeker warm aanbevelen.

Granulomateuze huidinfiltraten

Diverse metalen zijn berucht om (sarcoïdoseachtige) granulomateuze huidreacties te verwekken. In het bijzonder betreft het: nikkel, palladium, chroom, kobalt, aluminium, kwik, beryllium, maar ook zirkonium en zelfs titanium. Zowel oorbellen als andere huidpiercings worden vaak als oorzakelijke bron aangegeven. Ook orthopedische en dentale protheses, en zelfs pacemakers, kunnen aanleiding geven tot granulomateuze huidreacties. Granulomateuze cheilitis is een aparte entiteit die, behalve aan metalen, soms ook toegeschreven wordt aan contactallergie voor benzoaten, gallaten, sulfieten en kaneelderivaten. [1] Granulomateuze huidreacties werden ook beschreven op tattoo-inkten, die soms zelfs aanleiding gaven tot granulomateuze infiltraten ter hoogte van de drainerende lymfeklieren, en waarbij een echte sarcoïdose als differentiële diagnose werd gesteld. Tot slot kunnen ook granulomateuze, extracutane letsels optreden ten gevolge van de inhalatie van metalen zoals (wederom) titanium, dat men reeds in verband bracht met granulomateuze longziekten en longfibrose. [10] Voor wat betreft de huidmanifestaties kunnen patchtesten nuttig zijn, hoewel ze zelf ook aanleiding kunnen geven tot soms langdurige(!), granulomateuze patchtestreacties.

Pustuleuze contactallergie

Dit is een zeldzame entiteit, die zich klinisch uit als multipele, jeukende, kleine (0,5-1 mm) pusteltjes tegen een achtergrond van erytheem en zwelling. Histologisch betreft het grotendeels

een eczeem met epidermale spongiose, dermaal oedeem en een perivasculair mononucleair infiltraat, soms vermengd met eosinofielen. Bovendien zijn er epidermale pustels aanwezig, bestaande uit (vooral) lymfocyten en slechts enkele neutrofielen. Microbiële kweken van de pustels blijven steriel. De differentiële diagnose bestaat behalve uit een palmoplantaire pustulose, ook uit een pustuleuze psoriasis en een acute, gegeneraliseerde en exanthemateuze pustulose (AGEP); bij deze laatste twee entiteiten staat het neutrofiele karakter van de pustels doorgaans veel meer op de voorgrond en kunnen er ook systemische symptomen optreden. Pustuleuze contactallergie werd vooral beschreven na huidcontact met nitrofurazone, isoconazole nitraat, minoxidil, fluorouracil, zwart rubber (en verwante moleculen, zoals PPD en azokleurstoffen), trichloroethyleen, en recenter na topisch gebruik van fragrances en sommige antiseptica (polyhexamethyleenbiguanide). [11,12] Patchtesten met de verdachte allergenen leveren soms ook pustuleuze reacties op, hoewel dit met enige voorzichtigheid dient te worden benaderd: sommige chemicaliën (bijvoorbeeld metaalzouten) gaan, vooral bij atopici, gemakkelijk folliculaire, pustuleuze reacties opleveren en zouden eerder een uiting zijn van irritatie dan van allergie. Soms kan het inherente, irritatieve potentieel van een molecule er wel toe bijdragen dat, behalve een contactallergische respons, er zich ook een irritatieve (pustuleuze) component openbaart. Sommige chemicaliën kunnen bij huidcontact ook een echte contactirritatieve, pustuleuze dermatitis uitlokken, zoals halogenen, waaraan ook acneïforme huidrupties worden toegeschreven. Contactallergie voor topisch clindamycine (hetgeen zeldzaam is) kan zich klinisch uiten als een flare-up van acne vulgaris, maar ook van rosacea. Er werden ook gevallen beschreven van lang bestaande psoriasis die opflakkeren, en zelfs pustuleus transformereren, door contactallergie voor ingrediënten in huidverzorgingsproducten (bijvoorbeeld zinc pyrithione in shampoo's). Behalve bij psoriasis kunnen patchtesten ook nuttig zijn bij palmoplantaire pustulose waar volgens sommige auteurs allergenen (bijvoorbeeld metalen en fragrances) het ziekteproces zouden kunnen onderhouden. Neutrofiele dermatosen (met histologisch vooral talrijke neutrofielen, maar vaak ook eosinofielen), hetzij gegeneraliseerd, hetzij gelokaliseerd (bijvoorbeeld op de handruggen), kunnen eveneens uitgelokt worden door contactallergie voor (topische) medicatie (bijvoorbeeld corticosteroiden), haarverf (PPD), maar ook door contactirritatie (bijvoorbeeld thermische verbrandingen).

Overige 'atypische' presentaties van contactallergie

Sclerodermiforme huidafwijkingen werden beschreven bij arbeiders werkzaam met epoxyharsen en ook bij patiënten na huidinjecties met vitamine K1. [1] Systemische opname van een contactallergeen (bijvoorbeeld peroraal, maar ook intraveneus, intramusculair, of via oog-, oor- of neusdruppels) kan een zogenaemde 'systemische contactdermatitis' uitlokken, die zich presenteert met een veralgemeende rash (eczemateus of maculopapuleus), in de plooiën (soms lijkend op een baboonsyndroom of een atopisch eczeem nabootsend), of acrovesiculeus (pompholyx aan handen en voeten, bijvoorbeeld door kobalt in vitamine B12-bevattende preparaten).

Sommige vormen van systemische contactdermatitis kunnen met systemische symptomen en/of zelfs koorts gepaard gaan. Pompholyx werd ook enkele malen gerapporteerd na toediening van intraveneuze immuuglobulines (IVIG), hoewel het eigenlijke mechanisme hier onbekend is. [13] Daarnaast kunnen sommige contactallergenen, hoewel ze peroraal worden ingenomen (bijvoorbeeld muntderivaten, of kaneel en aspartaam), soms erg gelokaliseerde huidafwijkingen teweegbrengen (respectievelijk vulvair en ooglideczeem). Andere allergenen (bijvoorbeeld goud) worden dan weer erg vaak gelinkt aan faciaal- en ooglideczeem, terwijl de eigenlijke contactplaats op de huid soms weinig tot geen afwijkingen vertoont. Sommige allergenen kunnen respiratoire klachten induceren, allergisch of irriterend van aard (bijvoorbeeld persulfaten, fragrances en isothiazolinones), terwijl andere enkel of vooral mucosale afwijkingen opleveren, nagenoeg zonder huidafwijkingen (bijvoorbeeld conjunctivitis door ketotifen in oogdruppels). [14] Tot slot kunnen sommige contactallergenen bekende dermatosen niet alleen compliceren, maar ook uitlokken of nabootsen; bekende voorbeelden zijn nikkel ('nikkel-schurft'), 'contactlupus' (door PPD of corticosteroiden uitgelokt), dermatomyositisachtige huidafwijkingen (door inname van cannabis, maar ook door isothiazolinones in watergebaseerde verven), enzovoorts.

LITERATUUR

- Pongpaioj K, Ale I, Andersen KE, et al. Proposed ICDRG Classification of the clinical presentation of contact allergy. *Dermatitis* 2016;27:248-58.
- de Groot AC, Frosch PJ. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Derm* 1997;36(2):57-86.
- Crépy MN, Bensefa-Colas L, Krief P, Langlois E, Guillemot M, Choudat D. Facial leucoderma following eczema: a new case induced by spectacle frames.
- Contact Derm* 2011;65(4):243-5. doi: 10.1111/j.1600-0536.2011.01954.x. Hulstaert E, Bergendorff O, Persson C, et al. Contact dermatitis caused by a new rubber compound detected in canvas shoes. *Contact Derm* 2018;78(1):12-7. doi: 10.1111/cod.12886. Epub 2017 Oct 17.
- Aerts O, Meert H, Janssens S, et al. A sudden flare-up of a quiescent oral lichen planus: methylisothiazolinone as the prime suspect? *Contact Derm* 2015;72(3):186-9. doi: 10.1111/cod.12343.
- Aldoori N, Dobson K, Holden CR, McDonagh AJ, Harries M, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: possible association with leave-on facial skin care products and sunscreens; a questionnaire study. *Br J Dermatol* 2016;175(4):762-7. doi: 10.1111/bjd.14535.
- Lamoureux A, Meharon M, Durand AL, Darrigade AS, Doutré MS, Milpied B. A first case of erythema multiforme-like contact dermatitis caused by propolis. *Contact Derm* 2017;77(4):263-4. doi: 10.1111/cod.12814.
- Knackstedt TJ, Zug KA. T cell lymphomatoid contact dermatitis: a challenging case and review of the literature. *Contact Derm* 2015;72(2):65-74. doi: 10.1111/cod.12294.
- Smets K, Busschots A, Hauben E, Goossens A. B-cell lymphomatoid contact dermatitis caused by methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone. *Eur J Dermatol* 2017 Nov 15. doi: 10.1684/ejd.2017.3156.
- Bircher AJ, Stern WB. Allergic contact dermatitis from "titanium" spectacle frames. *Contact Derm* 2001;45(4):244-5.
- Verma A, Tancharoen C, Tam MM, Nixon R. Pustular allergic contact dermatitis caused by fragrances. *Contact Derm* 2015;72(4):245-8. doi: 10.1111/cod.12341.
- Bervoets A, Aerts O. Polyhexamethylene biguanide in wound care products: a non-negligible cause of peri-ulcer dermatitis. *Contact Derm* 2016;74(1):53-5. doi: 10.1111/cod.12469.
- Miyamoto J, Böckle BC, Zillikens D, Schmidt E, Schmuth M. Eczematous reaction to intravenous immunoglobulin: an alternative cause of eczema. *JAMA Dermatol* 2014;150(10):1120-2. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.109.
- Smets K, Werbrout J, Goossens A, Gilissen L. Sensitization from ketotifen fumarate in eye drops presenting as chronic conjunctivitis. *Contact Derm* 2017;76(2):124-6. doi: 10.1111/cod.12695.

SAMENVATTING

Een contactallergie uit zich meestal als een klassiek, vesicleus eczeem. Echter, vele variaties zijn mogelijk op dit thema (bulleus, chronisch gelichenificeerd, folliculair, seborroïsch, nummulair, enz.). Bovendien kan een contactallergie zich, zowel klinisch als histologisch, ook *niet-eczematous* presenteren, hetgeen de clinicus op het verkeerde been kan zetten. In dit overzicht bespreken we achtereenvolgens: gepigmenteerde en gedepigmenteerde, purpurische, lichenoïde, erythema multiformeachtige, lymfomatoïde, granulomateuze, pustuleuze en enkele zeldzame presentaties van contactallergie; de meest belangrijke, oorzakelijke contactallergenen per subtype worden daarbij benadrukt.

TREFWOORDEN

contactallergie – diagnose – niet-eczematous

SUMMARY

Contact allergy usually presents as a classic, vesicular allergic contact dermatitis. However, many different subtypes of contact-allergic eczema exist, notably: bullous, chronic lichenified, follicular, seborrheic, nummular, etc. Furthermore, a contact allergy may also manifest itself, both clinically and histologically, in a *non-eczematous* way, which may mislead the clinician. In this review we discuss: pigmented and non-pigmented, purpuric, lichenoid, erythema multiforme-like, lymphomatoid, granulomatous, pustular and some rare, atypical presentations of contact allergy; the most frequent contact allergens associated with every subtype are highlighted.

KEYWORDS

contact allergy – diagnosis – non eczematous

*Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.
Geen.*

CORRESPONDENTIEADRES

Olivier Aerts

E-mail: olivier.aerts@uza.be



Old, new and emerging systemic therapies for atopic dermatitis

T. Bieber

Atopic dermatitis (atopic eczema) is the most common skin disease. Although the disease is not life-threatening, it has a deep impact on the patients' life quality and their relatives. About 15-20% of the new-borns will be affected by this condition. For unknown reasons, the disease will go into remission before puberty in about 50% of the cases and may eventually relapse a few years later but also in many cases up to thirty or forty years later. Thus, the disease course is unpredictable and confronts the physician constantly with new challenges regarding the optimum management.

THE CLASSIC THERAPEUTIC APPROACH

The current management of the disease is based on three main pillars: (i) Improving the disturbed epidermal barrier by the use of emollients on the one hand and (ii) controlling the chronic inflammatory response on the other hand. Beside this, (iii) an allergological work-up should be done based on the age of the patient (30% of the children may have a food allergies driving the flares) and individual history which is almost unpredictable.

The use of emollients to improve the epidermal barrier function is now recognized as the basic therapy for atopic dermatitis.

The use topical steroids as first line therapy is still the "golden standard" in the management of this disease for most mild and moderate forms. The introduction of the topical calcineurin inhibitors (TCIs) almost twenty years ago has substantially improved the armamentarium for the treatment of mild, moderate and even some severe cases of atopic dermatitis.

One of the most important progresses within the last decade was the introduction of the so-called proactive management. This led to a fundamental change of mind of the patients and their physicians, trying not to concentrate on the treatment of flares, but rather to find some new ways to control the disease on the long term by the topical application of anti-inflammatory compounds in addition to the regular basic therapy.

For the more severe cases, up until recently, only ciclosporin A (CSA) was officially approved for the treatment of these patients. However, the clinical experience has shown that CSA cannot be considered as monotherapy and is very often limited by its nephrotoxicity, particularly in older patients. The use other immunosuppressive compounds such as methotrexate, as therapy or mycophenolate mofetil is by definition an off-label prescription and shows substantial variation in terms of responsiveness among the population of patients treated so far. Therefore, there is still a real need in the management of patients suffering from severe atopic dermatitis due to the very limited spectrum of approved compounds.

BIOLOGICS AND SMALL MOLECULES

Besides the above-mentioned immunosuppressive compounds, a new class of drugs is now entering the scene for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. Indeed, recently, the first biological targeting the key cytokines, IL-4 and IL-13, has been approved in the USs and in Europe. The results of the phase II and the phase III studies leading to the approval of Dupilumab should fulfill the expectations of a substantial proportion of the patients suffering from moderate to severe atopic dermatitis. Besides Dupilumab, a number of other biologics are currently in the pipeline of the pharmaceutical industry, such as Tralokinumab and Lebrikizumab both targeting IL-13. Other strategies targeting either IL-31 (Nemolizumab) or IL-5 (Mepolizumab) but also TSLP (Tepezelumab) are currently in clinical development programmes. Besides the biologics, a number of small molecules are also currently in development and are interfering with the JAK-Kinase family with more or less specificity. Another popular target since the 1980s remains blocking PDE4 by topical means such as Crisaborole (approved in the US for mild to moderate cases) or Lotamylast which is still in development. Finally, a new molecule directed against the histamine receptor type 4 (H4R) has recently shown to have some effects in this condition in a proof of concept study.

MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS

The complexity of the disease, the lack of predictability of the emergence of allergies potentially leading to the so-called "atopic march", the influence of the chronic skin inflammation on the brain (the so-called "atopic psychiatric march") have all questioned the common unified concept of the disease and its pathophysiology. The discovery of several genes involved in the dysfunction of the epidermal barrier and the different immunological mechanisms leading to the chronic inflammation and the emergence of allergies explain partly the high complexity of clinical phenotype of this condition. More insights into epigenetic regulation of the barrier function

Department of Dermatology and Allergy, and Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), University of Bonn, Germany

and the immunological mechanisms will add another level of complexity. Therefore, it is obvious that - similarly to what we have seen in the last decade in oncology - a new strategy should be designed, away from the “one-size-fits-all”-concept. The trend is towards personalized diagnostics as well as preventive and therapeutic approaches. This so-called precision medicine-approach can only be achieved with the help of sophisticated and innovative research projects dealing with a better understanding of the natural history of the disease and the underlying mechanisms as the driving forces of this complex phenotype. Thereby, comprehensive registries and biobanks will be instrumental for the discovery of diagnostic, predictive and prognostic biomarkers for atopic dermatitis. Also, registries including patients who have been put under new therapies such as biologics and new small molecules will be extremely helpful in order to stratify the complex phenotype in terms of responsiveness to new drug developments. Moreover, in terms of prevention, predictive and prognostic biomarkers will enable us to get reliable information with regards to the fate of the disease and the risk to develop an “atopic march” in a very early state of the disease. Ultimately, the goal should be to develop new disease modifying strategies which will hamper the occurrence of AD selectively in new borns at high risk. Such strategies will also block the emergence of allergic sensitization and the evolution of the atopic march.

CONCLUSION

We are currently experiencing tremendous progress in our understanding of the genetics and immunological background of atopic dermatitis. At the same time, we realize the complexity of the clinical phenotype and should focus our efforts and research investments to new approaches aimed to stratify the complex and heterogeneous phenotype into more homogeneous subgroups for which either the conventional approach or a more sophisticated therapeutic management will be needed to reach the goal of a truly individual management.

SOURCE OF FUNDING

This work was supported by the Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE).

KEYWORDS

atopic dermatitis – allergy – biologics – biomarker – precision medicine

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Bieber

E-mail: thomas.bieber@ukb.uni-bonn.de



Huidreacties op planten

C.J.W. van Ginkel

Planten kunnen op drie manieren de huid beschadigen:

1. *toxische reactie*, 2. *fytofotodermatitis*, 3. *contactallergisch eczeem*.

TOXISCHE REACTIE

De toxische dermatitis wordt veroorzaakt door gif in een plant. Deze huidreactie kan bij iedereen optreden en heeft niets met allergie te maken. Twee plantenfamilies zijn in dit verband in West-Europa relevant:

a. De wolfsmelk (Euphorbia)-familie. Tuinplanten uit deze familie worden vooral voor hun decoratieve, veelkleurig blad-groen aangeplant zoals de *E. characias*, de *E. polychroma* en de *E. myrsinites*. Bij het afscheuren van de blaadjes komt direct een plakkerig wit melksap tevoorschijn dat bij contact met de huid 'brandblaren' veroorzaakt als de klauwen van een wolf.

b. De boterbloem (Ranunculus)-familie waaronder de scherpe en blaartrekkende boterbloem naast de bosrank (Clematis vitalba). De toxische huidreactie komt traag op gang (kwestie van enige dagen) en wordt gekenmerkt door pijnlijke, erythemateuze induratie, bullae en zelfs necrose.

FYTOFOTODERMATITIS

De fytofotodermatitis wordt teweeggebracht door de gecombineerde expositie aan sap van bepaalde planten en aan UV-A-straling. Dus ook bij werken in de kas kunnen er problemen ontstaan. De belangrijkste plantenfamilies in dezen zijn:

a. de schermbloemigen (umbelliferae) met als bekendste representant de berenklauw. Minder bekend zijn pastinaak, bleekselderij en lavas (maggiplant).

b. de ruitfamilie (Ruta)-familie met de wijnruit in de tuin als bekendste boosdoener. Het klinisch beeld wordt gedomineerd door pijnlijke bullae, vaak volgens een lineair patroon.

CONTACTALLERGIE

Ten slotte de contactallergie waarbij voorafgaande sensibilisatie noodzakelijk is om bij latere expositie een jeukende eczematieuze reactie te veroorzaken. De bekendste plantenfamilie in dezen is de composieten (Asteraceae). Hiertoe behoren zowel snijbloemen als chrysanten en matricaria, groentes als andijvie en witlof en planten in de natuur zoals kamille, boerenwormkruid en paardenbloem. Andere veroorzakers van contactallergie zijn de veel verkochte snijbloem alstroemeria, de tegenwoordig ruimschoots op schuttingen van betonijzer aangeplante klimop en de primula die vanuit oma's tijd nu weer een duidelijk revival als kamerplant doormaakt. Onze klimop (*Hedera helix*) heeft allergologisch niets te maken met de Amerikaanse poison ivy (*Toxicodendron radicans*). Middels plakproeven met het zuivere allergeen zoals SL (sesquiterpeen-



De umbelliferae.

lactones)-mix, tulipaline en primine of met vers blad (bloemen/of groen) als zodanig kan de diagnose hard gemaakt worden.

TEN SLOTTE

Ten slotte zullen praktische handvatten en tips gegeven worden om bij een plant-gerelateerde dermatose de botanische boosdoener te identificeren.

Als dermatoloog zal men hooguit enkele keren per jaar met deze problematiek geconfronteerd worden. Des te groter is de voldoening voor arts en patiënt als de plant in kwestie aangegeven en zo nodig verwijderd kan worden. Alleen in dat geval kan herhaling van de vaak ernstige huidproblematiek gegarandeerd voorkomen worden.

DE BOTANISCHE FEUILLETON

Voor meer informatie over dit onderwerp verwijs ik naar mijn recente artikelen, geplaatst in dit tijdschrift als de serie *Een botanische feuilleton*:

Deel 1: *De Wolfsmelk (Euphorbia)*:

C.J.W. van Ginkel, R.C.H.M. Oudejans 2015;25:359-61.

Deel 2: *De Alstroemeria, een fraaie snijbloem*:

C.J.W. van Ginkel, A. van Voorst 2015;25:420-1.

Deel 3: *De Chrysant, veelzijdig en onverwoestbaar*:

C.J.W. van Ginkel 2016;26:14-7.

Deel 4: *De Pastinaak, een vergeten groente*:

C.J.W. van Ginkel, 2016;26:79-80.

Deel 5: *Klimop, het groene behang*:

C.J.W. van Ginkel 26, 355-357 (2016).

Deel 6: *De Wijnruit, een onbekende boosdoener*:

C.J.W. van Ginkel 2017;27:119-22.

Deel 7: *Type 1-allergie voor planten*:

C.J.W. van Ginkel 2017;27:350-2.

CORRESPONDENTIEADRES

Kees van Ginkel

E-mail: cjginkel@xs4all.nl

Dermatoloog, voorheen Deventer Ziekenhuis en UMC Utrecht



First things first: het prepatchproces

S. Kerre

Bij het klinische onderzoek van een allergische contactdermatitis (ACD) primeren het klinische beeld en de lokalisatie. De klassieke presentatie van een ACD is die van een eczeem, in de vorm van sterk jeukende erythemateuze papels en vesikels in de acute fase tot een meer droog, schilferend gelichenificeerd beeld in de chronische fase en dit gelokaliseerd op de plaats van contact. Valkuilen zijn een niet-eczemateuze presentatie en een niet-evidente lokalisatie.

KLINISCHE BEELD

De prototypische eczemateuze presentatie

Hoewel dit beeld (vooral in de acute fase) uiteraard steeds een allergisch contacteczeem suggereert, is niet ieder eczeem van contactallergische origine en dient er rekeninggehouden te worden met:

- andere vormen van eczeem zoals een irritatieve contactdermatitis, atopisch, seborroïsch, nummulair/coccogeen dyshidrotisch en hyperkeratotisch eczeem. Anderzijds sluiten deze vormen van eczeem geen contactallergische oorzaak uit, of kan er sprake zijn van een multifactorieel eczeem.
- andere dermatosen zoals een psoriasis, een tinea, een prebulleus stadium van een bulleus pemfigoïd, parasitosen, een cutaan lymfoma en een collagenose zoals een lupus en een dermatomyositis (die zich kan presenteren in de vorm van *mechanic hands*, sterk lijkend op een chronisch handeczeem). [1]

Niet-eczemateuze presentatie

Bij een acute contactdermatitis kan de inflammatie dermatofors zijn dat er klinisch gedacht wordt aan een bulleuze dermatose of een angio-oedeem.

Urticaria kunnen een uiting zijn van (niet) immunologische contacturticaria. Nog moeilijkere beelden ontstaan bij een allergische contactdermatitis die zich presenteert als een lichen planus, een granulomateuze dermatose, als een lupus, een neutrofiële of eosinofiële dermatitis, een pseudolymfoma, purpura, hyper- of hypopigmentatie, erythema multiforme, een vasculitis, een erythroderma of exfoliatieve dermatitis.

De presentatie van een orale contactdermatitis is zeer variabel gaande van droogte, *burning mouth*, stomatitis, cheilitis tot lichenoïde of granulomateuze reacties. Ook astma en respiratoire klachten zijn beschreven als uiting van een contactallergie zoals voor acrylaten, isocyanaten en persulfaten. Extra cutane presentaties van contactallergie worden vooral in verband gebracht met problemen met implantaten (prothesen en stents).

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en algemene malaise zijn mogelijk (en vaak gecontesteerde) uitingen van een contactallergie. [2,3]

LOKALISATIE

Aangezien een ACD per definitie ontstaat op de plaats van contact is de lokalisatie van essentieel belang in de diagnostiek en het achterhalen van het oorzakelijke allergeen. Een ACD die ontstaat op de plaats van contact geeft dan ook meestal geen problemen. Diagnostische verwarring ontstaat wanneer lokalisatie en allergeen niet lijken te matchen. Het is belangrijk hierbij rekening te houden met de wijze waarop het allergeen in contact komt met de huid en met bevorderende factoren.

Wijze van contact met de huid

Direct contact met de huid. Een ACD op een oorlel bij het dragen van oorbellen stelt meestal geen probleem. Toch dient men ook bij dergelijke evidente diagnoses op zijn hoede te blijven en rekening te houden met verrassende allergenen (bijvoorbeeld door contaminatie). Bij een perianale dermatitis zijn gebruikte topica, vochtige doekjes maar ook kruiden aangevoerd via de darm verdacht. [4]

Naast een direct contact met de huid, dient men ook rekening te houden met indirect of niet-intentioneel contact.

Ectopische dermatitis betekent dat de contactdermatitis ontstaat op een andere lokalisatie dan de oorspronkelijke contactplaats. Door de handen wordt het allergeen overgebracht naar een plaats die het ontstaan van een contactdermatitis faciliteert omdat de huid er bijvoorbeeld dunner is. Ectopische dermatitis is vooral van belang bij aantasting van de oogleden en anogenitaal. Allergenen hiervoor verantwoordelijk zijn metalen, nagelcosmetica en lijmen.

Een **aerogene** dermatitis manifesteert zich vooral op lucht blootgestelde delen van het lichaam (gelaat, in het bijzonder de oogleden), nek, bovenste deel van de romp, handen, polsen en onderarmen. Aantasting van bedekte lichaamsdelen sluit een aerogene contactdermatitis niet uit omdat de allergenen bijvoorbeeld kunnen achterblijven in kleding.

Ook de plooiën kunnen aangetast zijn ten gevolge van inhalatie van allergene partikels die ingeademd worden en resulteren in een systemische contactdermatitis (SCD).

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Imeldaziekenhuis, Bonheiden

Aerogene dermatitis wordt vooral uitgelokt door professionele allergenen; plastics, rubbers, lijmen, harsen, metalen, planten en hout maar ook medicatie en bewaarmiddelen zijn recentere stijgers. [5-7]

Een **systemische** contactdermatitis ontstaat na systemische (percutaan, transmucosaal, oraal, intraveneus, intramusculair, via inhalatie of door implantaten) blootstelling van een reeds gesensibiliseerde patiënt aan zijn allergeen of kruisreagerende substantie.

In principe kan dergelijke reactie op elk allergeen ontstaan op voorwaarde dat de patiënt zeer gevoelig is en/of het allergeen voldoende krachtig is, of in grote hoeveelheid toegediend wordt. [8]

Medicatie zoals antibiotica, antihistaminica, NSAID maar ook steroïden toegediend in de vorm van neus- of oorspray zijn bekende uitlokkende factoren. [9]

Voeding is een tweede belangrijke bron van een SCD. Meer specifiek betreft het reacties op sesquiterpeenlactonen aanwezig in groenten of thee, perubalsem, kaneel, knoflook en urushiol. [10-12]

Metalen en in het bijzonder nikkel in voeding blijven een bron van controversie maar kunnen zeer uitzonderlijk toch systemische reacties uitlokken. Inhalatie van kwik en meer recentelijk van isothazolines in bijvoorbeeld verven zijn andere oorzaken van een SCD. [13]

Allergie voor metalen in implantaten (orthopedisch, dentaal, stents, gynaecologisch) kan uitzonderlijk leiden tot systemische reacties, maar resulteert eerder in functieverlies of lokale reacties. [14]

Een SCD kan zich manifesteren als een recall dermatitis met opflakking van de oorspronkelijke dermatitishaard of een eerder uitgevoerde patchtest. Perianale aantasting, een vesiculair handeczeem (dyshidrotisch eczeem of pompholyx) is ook mogelijk. Vaak is er een symmetrische aantasting van de oksels en of de liezen, eventueel met een typisch baboon-aspect. Een symmetrische (!) aantasting van de armen onder de vorm van vesikels of sterk jeukende papels is uiteraard minder specifiek. Gegeneraliseerde reacties kunnen gemengd eczematous, urticaal of zelfs erythrodermisch of EEM-like zijn. Een gegeneraliseerde contactdermatitis kan dus wijzen op een SCD. De oorzaak kan echter ook een allergeen zijn met meerdere toepassingen zoals parfum gebruikt in haarshampoo,

Oorzakelijke allergenen
zijn cosmetica, parfums,
haarkleurstoffen
en medicatie.

douchegel en bodylotion, een allergeen dat over een grote oppervlakte in contact komt met de huid, zoals bij textiel of een sofa dermatitis, of ook een allergie voor meerdere allergenen tegelijkertijd. [15,16]

Ten slotte kan een gegeneraliseerd beeld ook het gevolg zijn van een strooireactie waarbij er aanvankelijk sprake was van een gelokaliseerde reactie.

Een **connubial** dermatitis (ook wel consort of dermatitis by proxy genoemd) ontstaat wanneer het allergeen door een ander persoon wordt aangebracht. Dit kan rechtstreeks zijn, aerogeen of door middel van gecontamineerde kleding, beddengoed of gebruiksvoorwerpen. Dit kan het beeld zijn van een klassiek contacteczeem of een niet-eczemateuze presentatie. De lokalisatie kan een typische contactplaats zijn (bijvoorbeeld genitaal), unilateraal, gegeneraliseerd maar ook bizar en op het eerste gezicht onlogisch. Oorzakelijke allergenen zijn cosmetica, parfums, haarkleurstoffen en medicatie. [2,17]

Bevorderende factoren

Dat dikte van de huid een rol speelt in de lokalisatie van een eczeem blijkt uit het gemakkelijker ontstaan van een ACD voor handschoenen op de rugzijde van de handen. Ectopische dermatitis voor nagellak op de dunne oogleden is een ander typisch voorbeeld.

Zonlicht is een noodzakelijke factor bij een fotoallergische contactdermatitis.

Fotoallergische contactdermatitis presenteert zich meestal in de vorm van een scherp begrensd, symmetrisch contacteczeem op zonblootgestelde delen van het lichaam met typische uitsparing retroauriculair of submentaal maar kan zich vervolgens ook generaliseren. Bekende uitlokkers zijn zonnefilters (ook aanwezig in dagcrèmes), topische NSAID, pesticiden en parfums.

Wrijving, frictie en zweten bevorderen het ontstaan van een contactdermatitis voor textiel in de plooiën.

Een voorafgaandelijke beschadigde huid bijvoorbeeld rond een stoma of bij een eerderbestaande dermatose (stase dermatitis) faciliteert penetratie in een bovendien zeer allergeniserend milieu en is mede een verklaring voor de lanoline paradox.

ANAMNESE [18-20]

Een goede, uitgebreide en gerichte anamnese is essentieel bij het vermoeden van een ACD. Uiteraard zullen de klinische presentatie, lokalisatie en tijdsrelatie hierin een belangrijke leidraad zijn. Vragen hebben vooral betrekking op de thuis-situatie, de werkomgeving, vrijetijdsbestedingen, relaties, en gebeurtenissen waarbij telkens gepolst wordt naar potentiële allergenen (beroepsgebonden, cosmetica, hulpmiddelen, kleding, medicatie en voeding) en mogelijke wijzen van blootstelling.

Het is ook zinvol om op basis van de kliniek rekening te houden met profielen van contactallergenen. Bepaalde lokalisaties, bepaalde klinische presentaties kunnen immers vrij 'typisch' zijn voor sommige allergenen. Zo kunnen PPD en ketoprofen zeer hevige reacties uitlokken op karakteristieke lokalisaties. Vooroordelen en onvoldoende kennis bij zowel patiënt als de arts kunnen leiden tot het missen van de diagnose.

Tabel 1. Vragenlijst bij contactdermatitis.

De anamnese behelst vragen naar	
Een reeds vooraf bestaande dermatose	Atopisch eczeem? Seborroïsch eczeem? Psoriasis?
Vragen over de lokalisatie	Waar zit de dermatose? Waar is de dermatose begonnen?
<i>Ziet u zelf ergens een verband mee?</i>	
Vragen over de tijdsrelatie	Sedert wanneer bestaat de last? Is de last continu of gaat ze op en af? Wordt ze geritmeerd door werk, hobby's of vakanties? Hoe lang na de applicatie van een product ontstond de last? Is er een verband met de zomer of winter?
Vragen over de thuissituatie	Welke producten [topica, cosmetica] gebruikt u? Welke cosmetica gebruikt u voor anderen? Wat gebruiken andere leden van het gezin? Ziet u een verband met bezigheden van andere leden van het gezin, familie, huisdieren? Ziet u een verband met huishoudelijke bezigheden? Woont u op één plaats?
Vragen over het beroep	Wat doet u precies? Waar komt u mee in contact? Draagt u werkkleding of handschoenen of een masker?
Vragen over woon-werkverkeer	Gaat u met auto, fiets of openbaar vervoer?
Vragen over hobby's	Wat behelst de hobby precies? Wat heb je ervoor nodig? Speciale kleding of hulpmiddelen?
<i>Vragen over bezoek aan kapper, pedicure, manicure, schoonheidsinstituut, tandarts of fysiotherapeut</i>	
Vragen over medicatie	Welke pillen, supplementen, zalven, crèmes, neus- of oordruppels gebruikt u? Gebruikt u homeopathische geneesmiddelen? Gaat u naar de fysiotherapeut, krijgt u massages? Recente inspuitingen of vaccinaties? Recent bezoek aan de tandarts?
Vragen over voeding	Zijn vooral zinvol bij periorale, perianale problemen of bij het vermoeden van een SCD.
Vragen over behandeling	Wat heeft u al gebruikt? Trad hiermee verbetering op?
Valkuilen kunnen zowel bij de patiënt als bij de arts liggen	
Bij de patiënt	Bij de arts
Heeft vaak reeds een vooringenomen idee	Vooringenomenheid (patiënt is al bekend met een dermatose)
Legt meestal een verband met iets nieuws	Het klinische beeld past niet bij een allergische contactdermatitis
Legt een verkeerde tijdsrelatie	Een allergisch contacteczeem moet steeds vertraagd optreden
Denkt vaak aan voeding, medicatie	Detergenten veroorzaken enkel orthoërgische reacties (allergische contactdermatitis voor vloeibare wasmiddelen en tandpasta bewijzen het tegendeel)
Selecteert op basis van eigenschappen, labels zoals hypoallergeen, natuurlijk, biologisch en plaats van aankoop	Allergische contactdermatitis voor steroïden, harde voorwerpen, edele metalen, niet-latex handschoenen en wondverbanden bestaat niet
Gebruikt meer producten dan hij vertelt (aankopen via internet)	Onvoldoende inschatting beroepsomstandigheden van patiënt
Houdt (on)bewust informatie achter (zwart werk)	Onvoldoende of niet-geactualiseerde kennis

LITERATUUR

- Mori T, Ohashi T, et al. Clinicopathological analysis of mechanic's hand associated with dermatomyositis. *Australas J Dermatol* 2016;57:e2123-e126.
- Pongpaioj K, Ale I, et al. Proposed ICDRG Classification of the clinical presentation of contact allergy. *Dermatitis* 2016;27(5):248-58.
- Van Aerde E, Kerre S, Goossens A. Discoid lupus triggered by allergic contact dermatitis caused by a hair dye. *Contact Derm* 2016;74(1):61-4.
- Vermaat H, Smienk F, et al. Anogenital allergic contact dermatitis, the role of spices and flavour allergy. *Contact Derm* 2008;59(4):233-7.
- Swinnen I, Goossens A. An update on airborne contact dermatitis: 2007-2011. *Contact Derm* 2013;68(4):232-8.
- Swinnen I, Ghys K, Kerre S. Occupational airborne contact dermatitis from benzodiazepines and other drugs. *Contact Derm* 2014;70(4):227-32.
- Amsler E, Aerts O, et al. Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. *Contact Derm* 2017;77(3):163-70.
- Kulberg A, Schliemann S, Elsner P. Contact dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32(3):414-9.

9. Faber MA, Sabato V, et al. Systemic allergic dermatitis caused by prednisone derivatives in nose and ear drops. *Contact Derm* 2015;73(5):317-20.
10. Paulsen E. Systemic allergic dermatitis caused by sesquiterpene lactones. *Contact Derm* 2017;76(1):1-10.
11. Mertens M, Gilissen L. Generalized systemic allergic dermatitis caused by *Cinnamomum zeylanicum* in a herbal tea. *Contact Derm* 2017;77(4):259-61
12. Wolf R, Orion E, et al. Contact dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31(4):467-78.
13. Aerts O, Cattaert N, et al. Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Derm* 2013;68(4):250-1.
14. Schalock PC, Menné T, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants - diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Derm* 2012;66(1):4-19.
15. Lisi P, Stingeni L, et al. Clinical and epidemiological features of textile contact dermatitis: an Italian multicentre study. *Contact Derm* 2014;70(6):344-50.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Stefan Kerre

E-mail: stefan.kerre@imelda.be

SAMENVATTING

De diagnose van een allergische contactdermatitis is gebaseerd op een aantal stappen; klinisch onderzoek, anamnese, patchtesten, de relevantie hiervan en het effect van vermijden van het allergeen.

Idealiter is er een beeld van een contacteczeem, is er een duidelijke anamnese van een contactfactor, zijn er positieve patchtesten die relevant zijn en leidt vermijden van het/de allerge(e)nen tot verdwijnen van de contactdermatitis.

In deze tekst wordt er verder ingegaan op de aanpak en valkuilen bij klinisch onderzoek en anamnese.

TREFWOORDEN

contactdermatitis – klinisch onderzoek – anamnese

SUMMARY

The diagnosis of an allergic contact dermatitis is based on clinical examination, a thorough history, patch tests and awaiting the effect of avoiding the allergen.

Under ideal circumstances the patient presents with an eczematous dermatitis, has a clear history, with positive, relevant patch tests and subsequently the avoidance of the allergen leads to healing.

This article deals with the approach to contact dermatitis and pitfalls in the clinical examination and history taking in patients with contact dermatitis.

KEYWORDS

allergic contact dermatitis – clinical examination – anamnesis

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.

Geen.



Zin en onzin van bloedtesten bij eczeem en allergie

H. Lapeere

ECZEEM

Atopische dermatitis is een frequent voorkomende inflammatoire aandoening die zich doorgaans voor het eerst presenteert op kinderleeftijd. Deze chronische huidziekte gaat op en af maar verdwijnt bij veel patiënten voor de puberteit. Bij heel veel patiënten kan de diagnose gesteld worden op basis van het typische klinische beeld.

Bij sommige soorten eczeem, bijvoorbeeld adult onset atopie dermatitis, prurigo of bepaalde vormen van handeczeem is het minder duidelijk of het om een vorm van atopisch eczeem gaat en kunnen aanvullende testen nuttig zijn om andere differentiële diagnoses uit te sluiten.

Momenteel is de waarde van bloedonderzoeken in de diagnose van atopische dermatitis eerder beperkt. Er zijn geen biomarkers beschikbaar die met zekerheid de diagnose kunnen bevestigen.

Bij de meeste atopische patiënten is het serum IgE verhoogd maar in studies werd aangetoond dat bij 5% tot 15% van de patiënten het IgE normaal is. Bij atopie is er vaak hypereosinofilie maar dit is geen specifieke merker voor atopie. [1]

Er zijn verschillende meta-analyses die de rol van vitamine D in atopische dermatitis bestuderen maar de resultaten zijn tegenstrijdig. Volgens sommige studies is de vitamine D-concentratie in het bloed van atopici lager en zouden vitamine D-supplementen een nieuwe therapeutische optie kunnen zijn. [2] In andere studies werden deze bevindingen echter niet bevestigd. [3,4]

Ook bij contacteczeem is het vaak moeilijk om een onderscheid te maken tussen allergisch en irriterend contacteczeem. Momenteel wordt de diagnose van allergisch contacteczeem gesteld op basis van de medische voorgeschiedenis, analyse van het blootstellingsrisico en de resultaten van de epicutane testen. Hoewel er al veel onderzoek werd verricht op dit terrein is er momenteel nog geen enkele biomarker beschikbaar die bruikbaar is in de diagnostiek van allergisch contacteczeem. [5]

VOEDSELALLERGIE

De diagnose van voedselallergie wordt gesteld op basis van de anamnese, aangevuld met de resultaten van huidpriktesten en/of specifiek IgE. Ook de basofielenactivatietest (= BAT) met voeding heeft een waarde in de diagnostiek van voedselallergie. De bepaling van voedselspecifiek IgE in een serumstaal is vooral nuttig bij patiënten die geen huidpriktesten kunnen ondergaan door gebrekkige medewerking, uitgebreide huid aantasting

of wanneer antihistaminica niet kunnen worden gestopt.

Het is belangrijk om te weten dat een stijging van het specifiek IgE voor een bepaald voedingsmiddel een sensitisatie aantoont maar geen bewijs is van allergie. De drempelwaarde waarbij een voedselallergie zeer waarschijnlijk wordt, verschilt naar gelang het voedingsmiddel, de leeftijd van de patiënt en het type immunoassay. Doorgaans kan gesteld worden dat de kans op een klinisch relevante voedselallergie stijgt naarmate het specifiek IgE voor een voedingsmiddel hoger is. Echter, ook bij een negatief IgE kunnen er reacties optreden.

In een studie van Sampson et al. werd aangetoond dat bij kinderen > 2 jaar de 95% positieve predictieve waarde voor IgE voor kippenei 7 kU/L bedraagt en slechts 2 kU/L bij kinderen ≤ 2 jaar. Voor koemelk bedroeg de waarde respectievelijk 15 en 5 kU/L.

Bij kinderen is de bepaling van specifiek IgE nuttig om de evolutie van de voedselallergie op te volgen. Voor melk en ei is een halvering van de waarde van het specifiek IgE over een periode van twaalf maanden sterk suggestief voor het verdwijnen van de allergie. Kinderen met een IgE voor ei, melk, soja of tarwe boven de 50 kU/L zullen een hardnekkiger voedselallergie hebben.

Sinds een aantal jaren is ook componentgeoriënteerde diagnostiek mogelijk. Bij de conventionele meetmethodes wordt IgE voor het volledige voedselextract bepaald terwijl bij de componentgeoriënteerde diagnostiek IgE voor verschillende antigenen binnen het voedingsmiddel bepaald worden. Op die manier kan een onderscheid worden gemaakt tussen allergenen die worden vernietigd door warmte of digestie en allergenen die hiervoor resistent zijn. Dit heeft meteen ook belangrijke implicaties voor de ernst van mogelijke reacties. Bij gestegen IgE voor hitteresistente allergenen is er een reëel risico op anafylactische reacties. [6]

Eén van de best bestudeerde voorbeelden zijn de componenten van pinda. Gestegen IgE voor Ara h1, ara h2, ara h3 of ara h9 is geassocieerd met hoge kans op systemische reacties. Als er enkel een stijging is van IgE voor ara h8 treden enkel milde orale klachten op omdat ara h8 een homoloog is van bet v1, het belangrijkste allergeen in berkenpollen.

Meer informatie over de betekenis van IgE voor verschillende componenten kan gevonden worden in een uitgebreid naslagwerk dat door de European Academy of Allergy and Clinical Immunology ter beschikking wordt gesteld. [7]

BASOFIENACTIVATIETEST

Basofielen worden geactiveerd wanneer een allergeen (onder andere bepaalde voeding of medicatie) twee IgE-moleculen verbindt op het oppervlak van deze cel. Een geactiveerde basofiel stelt histamine en andere mediators vrij en brengt ook markeringen zoals CD63 en CD203c tot expressie aan het oppervlak van de cel. Deze geactiveerde basofielen kunnen gedetecteerd worden door middel van flowcytometrie. Om sensitiviteit voor bepaalde voedingsmiddelen op te sporen kunnen basofielen van patiënten blootgesteld worden aan voedingsextracten. De sensitiviteit van de BAT is vergelijkbaar met die van de huidpriktest of specifiek IgE maar heeft een betere specificiteit. Deze test heeft een meerwaarde wanneer het resultaat van de huidpriktest of specifiek IgE onvoldoende duidelijk is. Nadeel is dat de BAT slechts in een beperkt aantal centra beschikbaar is, vooral nog voor onderzoeksdoeleinden toegepast wordt en dat de test voor sommige voedingsmiddelen nog gevalideerd moet worden. [6]

URTICARIA

Urticaria wordt gekenmerkt door het ontstaan van scherp begrensde, oedemateuze, roze tot rode, sterk jeukende kwaddels die minder dan 24 uur op dezelfde plaats blijven staan. Wanneer een patiënt langer dan zes weken last heeft van urticaria wordt de diagnose van chronische urticaria gesteld. Bij chronische spontane urticaria (CSU) is er geen duidelijke uitlokkende factor, bij chronische induceerbare urticaria worden de letsels uitgelokt door een fysische factor zoals, druk, wrijving, warmte, koude of UV-licht.

De uitwerking van chronische urticaria begint met een grondige anamnese en klinisch onderzoek. Voor de routinepraktijk raden de richtlijnen momenteel aan om bloedonderzoeken enkel gericht uit te voeren wanneer er in de anamnese argumenten zijn voor andere aandoeningen, bijvoorbeeld schildklierlijden of systeemziekten. [8] Het bepalen van IgE voor voedingsmiddelen heeft in het kader van de uitwerking van chronische spontane urticaria geen zin. Toch leeft zowel bij patiënten als bij sommige artsen nog steeds de misvatting dat opstoten van chronische urticaria veroorzaakt worden door voedselallergie. Dit komt waarschijnlijk omdat urticaria een van de symptomen kan zijn van voedselallergie. Echter bij voedselallergie treden ook andere symptomen op zoals rinoconjunctivitis klachten, ademhalingsprobleem, gastro-intestinale symptomen en eventueel een bloeddrukval. [8]

Een recente review analyseerde studies rond biomarkers in CSU. Er werd sterke evidentie gevonden dat bloedwaarden voor D-dimeren, CRP, matrixmetalloprotease 9, *mean platelet volume* (MPV), factor VIIa en tumornecrosefactor hoger waren bij CSU-patiënten ten opzichte van gezonde controles. Het niveau van dehydro-epiandrosteronesulfaat en vitamine D bleek lager te zijn bij CSU-patiënten dan bij controles. Voor CRP, D-dimeren en MPV bleek er tevens een correlatie te zijn met de ziekteactiviteit. [9]

D-dimeren, CRP en vitamine D-gehalte kwamen naar voor als veelbelovende biomarkers maar de auteurs stellen zich toch de vraag of deze biomarkers voldoende specifiek zijn voor CSU omdat ze ook beïnvloed worden door andere pathologieën die samen met urticaria kunnen voorkomen. Verder onderzoek is

nodig om uit te zoeken welke biomarkers nuttig zijn om ziekte-activiteit of respons op therapie te evalueren. [9]

LITERATUUR

1. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2017;27(2):78-8.
De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

De diagnose eczeem wordt doorgaans gesteld op basis van de typische klinische letsels. Toch is het in de praktijk vaak moeilijk om een onderscheid te maken tussen verschillende soorten eczeem. In de differentiële diagnose van eczeem, meer bepaald atopische dermatitis en allergisch contacteczeem, hebben bloedtesten op dit moment geen meerwaarde in de dagelijkse praktijk. Er verschijnen in de wetenschappelijke literatuur steeds meer publicaties waarin de rol van verschillende biomarkers in de diagnostiek van eczeem wordt onderzocht. In de uitwerking van voedselallergie is de waarde van specifiek IgE al voldoende aangetoond. Ook de basofielenactivatietest heeft een toegevoegde waarde. Voor urticaria wordt momenteel in de richtlijnen aangeraden om bloedonderzoeken te beperken. Een recente review identificeerde tien biomarkers die nuttig zouden zijn in de diagnostiek van chronische spontane urticaria maar verder onderzoek is noodzakelijk om de bruikbaarheid van deze biomarkers te verduidelijken.

TREFWOORDEN

atopische dermatitis – contactallergisch eczeem – urticaria – bloedonderzoek

SUMMARY

The diagnosis of eczema is usually based on the typical clinical lesions. However, in practice it is sometimes difficult to distinguish between different types of eczema. Blood tests have no additional value in the differential diagnosis of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. However, new scientific reports examining the role of different biomarkers in the diagnosis of eczema are being published. The value of specific IgE in the diagnosis of food allergy has already been clearly illustrated. The basophil activation test is also useful. A recent review identified 10 biomarkers that seem interesting in the diagnosis of chronic spontaneous urticaria but additional research is necessary to clarify the usefulness of these biomarkers.

KEYWORDS

atopic dermatitis – allergic contact dermatitis – urticaria – blood tests

CORRESPONDENTIEADRES

Hilde Lapeere

E-mail: hilde.lapeere@ugent.be



Contactallergie: what's new?

A. Goossens

METALEN

Nikkel

Strikte beperkingen opgelegd door de Europese wetgeving aangaande de hoeveelheid nikkel (afgifte door sieraden en textielaccessoires, en piercings van respectievelijk maximaal 0,5 en 0,2 microgram/cm²/week), hebben geleid tot een gedaalde prevalentie in Europa. [1] Nikkelallergie blijft echter actueel. Dit is voornamelijk te wijten aan de import van nikkelhoudende materialen uit niet-Europese landen, het gebrek aan controle op de toepassing van de bestaande wetgeving en de aanwezigheid van nikkel in veel andere metalen voorwerpen, zoals munten (1 en 2 euro), computers en PC-muizen, smartphones, elektronische sigaretten en medische hulpmiddelen, zoals tandheelkundige materialen, elektroden voor ECG, implantaten voor eileiders en sommige dermatoscopen. [2,3] De spottest met dimethylglyoxime blijft een handige en effectieve manier om de aanwezigheid van dit metaal te detecteren.

Palladium

Palladium is een metaal dat vaak kruisreageert met nikkel en tevens aanwezig is in sommige sieraden en tandheelkundige materialen. Als patchtestpreparaat is dinatriumchloropalladinaat (3% vaseline) een betere diagnostische test dan palladiumchloride. [4]

Kobalt

Kobalt is vaak gelijktijdig positief met nikkel in metalen voorwerpen, doch ook met chroomzouten, aangezien het betrokken is bij het verven van leder en aldus medeverantwoordelijk voor bijvoorbeeld schoendermatitis. Een spottest met disodium-1-nitroso-2-naftol-3,6-disulfonaat werd ontwikkeld en is commercieel verkrijgbaar. [5,6]

Chroom

De Europese Unie heeft bovendien een beperking opgelegd aan het gehalte aan chroom-VI-zouten in leder (minder dan 3 mg/kg). [7] Een diphenylcarbazine spottest voor de detectie van chroom in objecten zou binnenkort beschikbaar zijn. [8]

Titanium

Sommige overgevoelighedsreacties voor implantaatmateriaal in orthopedische en tandheelkundige chirurgie werden toegeschreven aan titaniumlegeringen. Patchtesten met titanium(zouten) zijn echter onbetrouwbaar en de diagnose is vaak afhankelijk van de pragmatische benadering van het klinische onderzoek van patiënten met een vermoedelijke titaniumallergie. [9,10] Recent werd het eerste geval gerap-

porteerd van een systemische overgevoelighedsreactie veroorzaakt door een metalen implantaat in de wervelkolom, die zich manifesteerde in de vorm van koorts en papulonodulaire infiltraties in reeds twintig jaar bestaande zwarte tatoeages die metallische pigmenten (waaronder titanium) bevatten. [11]

HARSEN

Acrylaten en methacrylaten

Dankzij *no touch*-technieken liggen de monomeren van acrylaten en methacrylaten nog zelden aan de basis van contactallergische reacties in de tandheelkunde. Echter, in nagelcosmetica zijn ze momenteel frequent de oorzaak van professionele dermatosen bij schoonheidsspecialisten (dermatitis ter hoogte van de vingertoppen), alsook van dermatitis periungeaal en onycholyse bij consumenten, soms met reacties op afstand (ectopisch/airborn ter hoogte van het gelaat en de hals). De belangrijkste allergenen zijn 2-hydroxyethylmethacrylaat (HEMA) en ethyleenglycoldimethacrylaat (EGDMA), aanwezig in nagelgels, doch ook in nagellakken die met UV- of LED-licht (vaak op onvoldoende wijze) gepolymeriseerd worden. [12-14]

Een nieuwe en belangrijke bron van acrylaatallergie zijn transcutane glucosemeters, die bij diabetici (vaak bij kinderen) de traditionele glycemische controle en het routinematig vingerprikken vervangen. De allergenen aanwezig in het klevend gedeelte van dit medische hulpmiddel betreft in sommige gevallen ethylcyanoacrylaat, tevens gebruikt om valse nagels aan te brengen, of om in de chirurgie wonden dicht te kleven, in andere gevallen betreft het allergen isobornylacrylaat. [15-18] Reacties kunnen eventueel vermeden worden door aanbrengen van een bijkomend adhesief verband op de huid, voorzien van een opening in het midden voor de injectienaald. Aangezien (meth)acrylaten zeer vluchtig zijn, dienen de testpreparaten in de diepvriezer bewaard en enkel op de testkamertjes aangebracht te worden bij het plakken van de tests.

Epoxyharsen

Bisfenol type A- en F-epoxyharsen (opgenomen in de Europese basisreeks) en verdunningsmiddelen zoals alkylglycidylethers zijn belangrijke professionele allergenen. Nieuwe sensibilisatiebronnen vormen de 3D-technologie (in combinatie met acrylaten) en geïmpregneerde koolstof- en glasvezels (ook bekend als 'prepregs') gebruikt in de luchtvaartindustrie, met TGPAP (triglycidyl-p-aminofenol) en TGMDA (tetraglycidyl-4,4'-methyleendianiline) als belangrijke oorzakelijke allergenen (echter niet commercieel verkrijgbaar). Patchtesten kunnen verricht worden met stukjes van deze prepregs. [19-22]

Dermatoloog, afdeling Contactallergie-Dermatologie, UZ KU Leuven

RUBBERHULPSTOFFEN

Om onmiddellijke reacties veroorzaakt door natuurlijke rubber- of latexproteïnen te voorkomen, worden voornamelijk synthetische medische handschoenen, waarvan de etikettering vaak problematisch en verwarrend is, gebruikt, wat leidt tot een toenemend aantal contactallergische reacties bij gezondheidswerkers. Deze vereisen immers significant grotere hoeveelheden vulcanisatiemiddelen teneinde overeenkomstige elastische eigenschappen te verkrijgen. De belangrijkste allergenen hierin betrokken zijn **difenylguanidine**, **carbama-ten** en **trifenylguanidine**. [23-26] Deze handschoenen bevatten ook antimicrobiële middelen zoals **cetylpyridiniumchloride**, een quaternair ammoniumzout dat irritatie en de kans op sensibilisatie voor de aanwezige rubberadditieven doet toenemen. Alternatieven zijn handschoenen zonder vulcanisatieversnellers. [25,27]

Recent werden er ook verschillende reacties genoteerd op thiurammix in verband met sensibilisatie voor een component die hiermee kruisreageert, met name **dimethylthiocarbamybenzothiazolsulfide**; dit werd als nieuw (sterk) allergeen geïdentificeerd in canvas schoenen, die bij jonge meisjes in België (Vlaanderen) en ook in Nederland verschillende gevallen van dermatitis op de voeten had veroorzaakt. [28,29]

CONSERVEERMIDDELEN/BIOCIDEN

Methylchloroiso-thiazolinon en methyliso-thiazolinon Het mengsel methylchloroiso-thiazolinon/methyliso-thiazolinon (MCI/MI), beter bekend als Kathon CG®, doch vooral MI lagen dit decennium aan de basis van een wereldwijde epidemie van allergische contactdermatitis. Dit was vanwege hun alomtegenwoordigheid in cosmetica (*leave-on*- en *rinse-off*-producten), huishoudelijke schoonmaak- en wasmiddelen, industriële producten, zoals op watergebaseerde verven en lijmen, alsook in tal van andere verwachte en onverwachte toepassingen. Bovendien werden in sommige cosmetica veel te hoge concentraties aan MI teruggevonden, wat mogelijk verband houdt met de (onbekende) aanwezigheid ervan in de grondstoffen aangewend door de cosmetiefabrikanten. [30-33] Een belangrijke observatie is dat allergische reacties zich op velerlei manieren kunnen uiten en andere dermatosen nabootsen, zoals lymfomatoïde, lichenoïde, of sterk oedemateuze reacties, en bovendien gepaard kunnen gaan met intolerantie aan zonlicht. [34-38] Sinds 2016 en 2017 werden respectievelijk MCI/MI en MI aan banden gelegd door de Europese wetgeving, waardoor de frequentie van positieve testen recentelijk daalde, zowel het mengsel als MI mogen enkel nog aanwezig zijn in *rinse off* -producten in een concentratie van maximaal 15 ppm. [39,40] Er is tevens een verbod op de aanwezigheid ervan in speelgoed voor kinderen < 3 jaar, en verven, lijmen en dergelijke dienen voorzien te zijn van etikettering in verband met het sensibiliserend vermogen bij een concentratie aan MI > 1% en 'bevat MI' in een concentratie >1 ppm. In het verleden was de etikettering van veel producten problematisch, waardoor het zeer moeilijk was om dit conserveermiddel bij allergische personen te elimineren. Significante gelijktijdige sensibilisatie met formaldehyde en geurstoffen is onlangs vastgesteld. [41] Om vals-negatieve resultaten met MCI/MI en MI te vermijden, dienen testconcentraties van respectievelijk

200 ppm en 2000 ppm aangewend te worden, waarbij het gebruik van een micropipet (Finn 15 µl, IQ-Chamber® 20 µl) wordt aanbevolen om irritaties of primaire sensibilisaties te voorkomen. [42,43]

Octylisothiazolinon en benzisothiazolinon

Contactallergische reacties voor octylisothiazolinon (kruisreageert met methylisothiazolinon) en benzisothiazolinon, beide niet toegelaten in cosmetica, doch aanwezig in huishoudelijke reinigingsmiddelen, inkt, lijmen, koelvoelstoffen, zelfs eco-grafiegels, medische handschoenen en leder zijn minder frequent. Mogelijks wordt hun sensibiliserend vermogen onderschat omwille van inadequate patchtestconcentraties. [44-46]

Polyaminopropyl biguanide

De laatste jaren heeft ook een ander antimicrobieel middel de aandacht opgeëist, namelijk polyaminopropyl biguanide (polyhexanide of polyhexamethyleen biguanide), niet alleen als oorzaak van laattijdige, maar ook –vaak ernstige- onmiddellijke allergische reacties. [47-49] Het vindt ruime toepassing als bewaar- en ontsmettingsmiddelen in respectievelijk lensvloeistoffen, allerhande cosmetische producten en wondzorgpreparaten, alsook als desinfecteermiddelen in ziekenhuizen. Voor de cosmetische industrie is een moeilijke taak weggelegd om alternatieve, meer 'veilige' bewaarmiddelen te verwerken; recent werd in Finland ook een nieuw bewaarmiddel als allergeen in een hydraterende crème gerapporteerd, met name caprylhydroxaminezuur. [50]

PARFUMCOMPONENTEN EN NATUURLIJKE PRODUCTEN

Parfums blijven alomtegenwoordige allergenen in onze samenleving en de huidige rage voor natuurlijke en biologische producten, alsook essentiële oliën verhoogt het risico van sensibilisaties, niet alleen in cosmetica, maar ook door plantaardige medicatie. Bovendien zijn systemische reacties mogelijk. Natuurlijke producten vertegenwoordigen complexe mengsels van 'scheikundige' stoffen en gesensibiliseerde patiënten vertonen vaak multipole positieve patchtestreacties, te wijten aan de aanwezigheid van dezelfde of groepsverwante allergenen. [51,52] Recente studies wijzen op het belang van patchtesten met de 26 parfumcomponenten die verplicht op de verpakking van cosmetica en huishoudelijke producten vermeld dienen te worden, waaronder de inhoudsstoffen van beide **fragrance mixen**. [53,54]

De **hydroperoxiden van limoneen en linalool**, zogenoemde 'prehaptenen' die door oxidatie aan de lucht omgevormd worden tot 'haptenen', zijn ongetwijfeld de belangrijkste in dit verband, hoewel de interpretatie van zwak-positieve patchtestreacties niet altijd gemakkelijk is. Samen met talrijke andere terpenen zijn ze aanwezig in zowat alle essentiële oliën (bijvoorbeeld enlavendel, geranium, pijnboom en rozen), colofonium, propolis, theeboomolie, verschillende kruiden (kruidnoot, rozemarijn, cardamon, curry, enzovoorts) en plantensoorten, zoals van de Asteraceae of Compositae familie. [51] Het is interessant om **Compositae-mix** als testsubstantie toe te voegen, aangezien het mengsel van sesquiterpeenlactonen, de best bekende boosdoeners, in geval van allergie voor terpenen negatief blijven.

TOPISCHE GENEESMIDDELEN

Alle lokaal toegepaste geneesmiddelen kunnen allergische reacties veroorzaken. [55] Het zou ons te ver leiden om hier uitgebreid op in te gaan. Vermelden we enkel dat allergische reacties voor **bètablokkers** actueel blijven, waarbij kruisreacties mogelijk zijn en vals-negatieve huidtesten vaak voorkomen en dat om deze reden aanbevolen wordt om ROAT's uit te voeren. [56] Echter, ze liggen soms ook aan de basis van irritatiereacties. Recent werd **fenylefrine**, frequente oorzaak van eczeem op de oogleden en periorbitaal, gerapporteerd als allergeen in het kader van intravitreale injecties. [57,58] Contactallergie voor oogpreparaten kan zich ook uiten in de vorm van conjunctivitis, zonder huidaantasting, zoals in het voorbeeld van ketotifen. [59]

Recent werd contactallergie beschreven op **adapaleen**, **brimonidinetartraat**, **calcipotriol** en zelfs een systemische contactdermatitis op **aminolevulinaat**. [60-64]

CONCLUSIES

In de voorbije jaren hebben we de opkomst gezien van nieuwe allergenen en nieuwe sensibilisatiebronnen van bekende allergenen. Buiten de basisreeks is het absoluut noodzakelijk andere reeksen en zeker de gebruikte producten en inhoudsstoffen te testen. Richtlijnen om op optimale wijze de diagnose van contactallergie te stellen, waaronder aflezingen op dag 2 en 4, alsook op dag 6 of 7, teneinde laat-positieve reacties niet te missen, werden onlangs samengebracht door de ESCD, aanbevolen literatuur voor iedereen die patchtesten verricht. [65]

LITERATUUR

1. Ahlström MG, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive – a review. *Contact Derm* 2017;77:193-200.
2. Ringborg E, Lidén C, Julander A. Nickel on the market: a baseline survey of articles in 'prolonged contact' with skin. *Contact Derm* 2016;75:77-81.
3. Midander K, Hurtig A, Borg Tornberg A, Julander A. Allergy risks with laptop computers – nickel and cobalt release. *Contact Derm* 2016;74:353-9.
4. Muris J, Goossens A, Gonçalo M, et al. Sensitization to palladium in Europe. *Contact Derm* 2015;72:11-9.
5. Flower JF. Cobalt. *Dermatitis* 2016;27:3-8.
6. Thyssen JP, Menné T, Johansen JD, et al. A spot test for detection of cobalt release – early experience and findings. *Contact Derm* 2010;63:63-9.
7. Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Hexavalent chromium in leather is now regulated in European Union member states to limit chromium allergy and dermatitis. *Contact Derm* 2014;70:1-2.
8. Bregnbak D, Johansen JD, Jellesen MS, Zachariae C, Thyssens JP. Chromium(VI) release from leather and metals can be detected with a diphenylcarbazine spot test. *Contact Derm* 2015;73:281-8.
9. Fage S, Muris J, Jakobson SS, Thyssen JP. Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *Contact Derm* 2016;74:323-45.
10. Thyssen JP, Menné T, Schalock PC, et al. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *Br J Dermatol* 2011;164:473-8.
11. De Cuyper C, Lodewick E, Schreivers I, et al. Are metals involved in tattoo-related hypersensitivity reactions? A case report. *Contact Derm* 2017;77:397-405.
12. Chou M, Dhingra N, Lazic Strugar T. Contact sensitization to allergens in nail cosmetics. *Dermatitis* 2017;28:231-40.
13. Raposo I, Lobo I, Amaro C, et al. Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in nail cosmetic products in users and nail technicians – a 5-year study. *Contact Derm* 2017;77:356-9.
14. Gatica-Ortega ME, Pastor-Nieto MA, Mercader-García P, Silvestre-Salvador JF. Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in long-lasting nail polish – are we facing a new epidemic in the beauty industry? *Contact Derm* 2017;77:360-6.
15. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansens JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Derm* 2016;74:124-5.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

In dit artikel worden recent gerapporteerde nieuwe allergenen en/of nieuwe bronnen van bekende allergenen besproken, met name metalen, harsen, rubber-toevoegstoffen, conserveermiddelen/biociden, parfumcomponenten, natuurlijke producten en topische geneesmiddelen.

TREFWOORDEN

allergische contactdermatitis – allergenen – sensibilisatiebronnen

SUMMARY

This article discusses recently reported new allergens and / or new sources of known allergens, in particular metals, resins, rubber additives, preservatives / biocides, perfume components and natural products and topical medicines.

KEYWORDS

allergic contact dermatitis – allergens – sensitization sources

*Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.
Geen.*

Dit artikel maakt een selectie uit recent gerapporteerde nieuwe allergenen en/of nieuwe bronnen van bekende allergenen, en schetst de evolutie in de wetgeving betreffende sommige specifieke stoffen.

CORRESPONDENTIEADRES

An Goossens

E-mail: an.goossens@uzleuven.be



Daglicht-fotodynamische therapie

Een update en succesbepalende variabelen

T. Smits

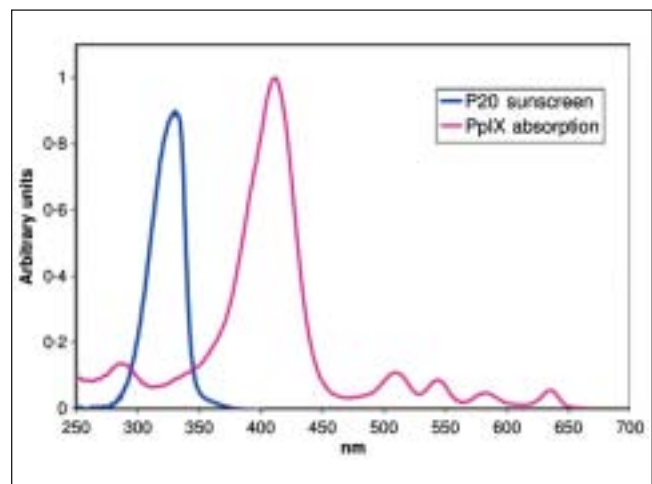
Daglicht-fotodynamische therapie (DL-PDT) is een modificatie op de conventionele fotodynamische therapie zoals die kan worden ingezet bij uitgebreide actinische keratosen (AK's) en actinische veldveranderingen die langzamerhand in steeds meer dermatologiepraktijken wordt toegepast. In 2012 werd in dit tijdschrift een overzichtsartikel gepubliceerd met een voorstel voor een behandelprotocol [1] en enkele jaren later in 2015 werd deze behandeling officieel in Nederland geregistreerd. Inmiddels is er steeds meer ervaring (wereldwijd) met deze behandeling en wordt steeds meer duidelijk welke factoren een rol spelen bij het uiteindelijke resultaat en hoe de behandeling is te positioneren in het behandelarsenaal van AK's. In dit artikel wordt hier verder op ingegaan.

BEHANDELPROTOCOL

Volgens het gebruikelijke behandelprotocol worden patiënten met graad I- en II-actinische keratosen (weinig tot milde hyperkeratosen) geïncludeerd. Idealiter krijgen zij ruim een week tevoren een voorbereidende keratolytische behandeling (bijvoorbeeld 10% salicylzuur in Cremor lanette/vaseline) voor een optimaal behandelresultaat. Op de dag zelf mag er niks op de huid worden aangebracht vanwege mogelijke interactie met de behandeling. De periode in het jaar waarin DL-PDT theoretisch kan worden uitgevoerd is in Nederland van maart tot en met oktober maar de meest optimale periode (qua lichtintensiteit én temperatuur) is van mei tot en met september. Op theoretische gronden kan men verwachten dat een zonnige dag iets meer effect zal hebben dan een bewolkte/regenachtige dag, maar ook in het laatste geval kan de behandeling gewoon doorgang vinden als de patiënt ervoor zorgt dat de huid niet nat regent en hij/zij contact blijft houden met het daglicht (bijvoorbeeld door te schuilen onder een afdak net aan de rand). Nadat alle hyperkeratosen door middel van milde curettage zijn verwijderd wordt zonnebrandcrème (factor 30+ zonder reflecterende bestanddelen zoals titanium- of zinkoxide) aangebracht enerzijds om zonverbranding te voorkomen maar ook om te voorkomen dat het UV-spectrum in het daglicht een significant deel van het voor het fotodynamisch effect noodzakelijke protoporphyrine IX (PpIX) wegvangt. Vervolgens wordt de fotosensitizer methylaminolevulinezuur (MAL) aangebracht op de te behandelen huid. Daarna moet dertig minuten worden gewacht totdat er voldoende porfyrienen zijn gevormd. De patiënt kan in deze tijd naar zijn locatie reizen waar hij twee uur moet verblijven in de buitenlucht maar ook mag hij/zij al direct naar buiten gaan. De totale belichtingsduur bedraagt in het laatste geval 2,5 uur. Daarna dient de patiënt gedurende de rest van de dag binnen te verblijven en moet de MAL wordt verwijderd.

EFFECTIVITEIT VAN DE BEHANDELING

De eerste klinische studies met DL-PDT zijn door de groep van Wulf in Kopenhagen uitgevoerd en vanaf 2008 gepubliceerd. [2] Daarna volgden diverse studies over de hele wereld (Zuid-Europa, Brazilië en Australië). [3-7] Hierbij viel op dat de klinische effectiviteit in de meer zonnige landen iets hoger lag dan in Noord-Europa (respectievelijk 88-89% en 75-83%). De vraag blijft of door de verschillen in studieopzet men deze getallen ook zo exact met elkaar kan vergelijken. Het gebruikte behandelprotocol gaat uit van een minimale lichtdosis die moet worden gehaald voor een klinische adequate behandeling (minimale effectieve lichtdosis voor



Figuur 1. Absorptiespectrum van PpIX (rood) en zonnebrandcrème (blauw). [8] Hieruit blijkt dat PpIX met name door blauw licht wordt geactiveerd.

Dermatoloog, Maxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven

PpIX van 8 J/cm²). [8] Boven deze grens is de lichtintensiteit minder van belang. Theoretisch zou een lage lichtintensiteit juist tot een grotere fotodynamische cytotoxiciteit kunnen leiden vanwege een optimalere doorbloeding van de weefsels (door verminderde vasculaire schade) met als gevolg vorming van meer zuurstofradicalen.

Om voldoende klinisch effect te hebben in twee uur moet er een minimale lichtintensiteit zijn van 130 W/m². Op een gemiddelde dag in Noord-Europa van april tot september zou er aan deze minimale vereisten moeten worden voldaan. Ook moet het minimaal 10 graden Celsius zijn voor een adequate vorming van PpIX. Bij lagere temperaturen vermindert de doorbloeding van de behandelde huid vanwege vasoconstrictie door kou. [9]

Essentieel voor een succesvolle PDT-behandeling is de patiëntselectie. Omdat bij DL-PDT het actiepotentiaal zich hoofdzakelijk in het blauwe deel van het daglicht bevindt (zie figuur 1) en blauw licht niet zo diep in de huid penetreert als rood licht, mogen patiënten slechts graad I- tot graad II-actinische keratosen hebben. Daarbij is het ook van uiterst belang dat net als bij alle lokale behandelingen de laesies goed keratolytisch worden voorbehandeld. De groep van Wiegell heeft de effectiviteit van DL-PDT bij de dikkere (graad III) AK's ook onderzocht maar hierbij werd zoals verwacht een verminderde klinische respons gezien, te weten 49,1% na drie maanden tegenover 61,2% en 75,9% bij respectievelijk graad II- en I-AK's. Deze resultaten zijn ongeveer vergelijkbaar met die van conventionele PDT (cPDT). In deze studie viel verder op dat in de graad II- en III-AK's wel degelijk een reactie plaatsvond, veelal leidend tot transformatie naar graad I. [10] Dit zou een argument kunnen zijn voor de noodzaak van meerdere behandelingen over een langere periode voor een optimaal behandelresultaat. Het nut hiervan is reeds bij cPDT gebleken. [11,12]

LANGETERMIJNFOLLOW-UP

Alhoewel de meeste studies naar DL-PDT kortetermijnstudies zijn, wordt inmiddels over de langetermijnresultaten van DL-PDT steeds meer bekend. In een intrapatiëntstudie door een Italiaanse groep werden cPDT en DL-PDT vergeleken door halfzijdige belichting van het gelaat en de scalp met een van beide modaliteiten. [13] Hierbij werden patiënten met voornamelijk graad I-laesies geïncludeerd. Complete respons werd na drie maanden gezien op DL-PDT in 87% van de gevallen, versus 91% bij cPDT. Van de laesies waarbij er sprake was van complete respons na drie maanden werd gekeken welke daarvan recidiveerden na twaalf maanden follow-up. In deze studie is dus puur gekeken naar de recurrens van geclearde laesies na drie maanden (wat in principe niets zegt over het percentage totaal genezen AK's). Hierbij werden geen significante verschillen gezien in het aantal recidieven tussen DL-PDT en cPDT bij graad I-AK's (11% vs 8%, p = 0,21). Wat wel opviel was een significant beter aantal genezen AK's (cumulatief graad I t/m III) na twaalf maanden in het voordeel van cPDT (76% tegenover 66% bij DL-PDT, p < 0,01). Het lijkt erop dat de dikkere AK's ook beter reageren op cPDT maar dit was in deze studie niet significant. Tevens wordt in ditzelfde onderzoek ook melding gemaakt van een iets hogere effectiviteit bij laesies op de scalp ten opzichte van laesies in het gelaat. Hoogstwaarschijnlijk heeft dit te maken met een betere lichtinval op de scalp wat erop wijst dat goed contact met het daglicht van groot belang is bij de behandeling.

POSITIONERING VAN DL-PDT

DL-PDT is een mooie en patiëntvriendelijke aanvulling op het behandelarsenaal van AK's en actinische veldveranderingen. De behandeling wordt grotendeels uitgevoerd door medisch personeel, in tegenstelling tot imiquimod- of 5-fluorouracilcrème,

Tabel 1. Effectiviteit en aantal recidieven na twaalf maanden. [13] Recurrence rate: aantal laesies genezen na drie maanden die recidiveerden na twaalf maanden/aantal laesies verdwenen na drie maanden. Clearance rate: aantal laesies genezen na twaalf maanden/totaal aantal laesies dat wordt behandeld.

Tijdstip	Klinische respons	Aantal patiënten	DL-PDT	cPDT	RR	p
12 maanden	Recurrence rate					
	AK I	34	0,11 (0,07-0,18)	0,08 (0,04-0,16)	1,34	0,21
	AK II	22	0,18 (0,03-1,04)	0,18 (0,03-0,94)	1,03	0,91
	AK III	8	N/A	N/A	N/A	N/A
	Gemiddelde	34	0,13 (0,08-0,22)	0,10 (0,04-0,23)	1,38	0,16
	Clearance rate					
	AK I	34	0,71 (0,62-0,79)	0,80 (0,74-0,87)	0,89	0,01
	AK II	22	0,29 (0,15-0,5)	0,46 (0,88-0,73)	0,62	0,18
	AK III	8	0,38 (0,15-0,91)	0,33 (0,12-0,93)	1,13	0,78
	Gemiddelde	34	0,66 (0,59-0,74)	0,76 (0,69-0,84)	0,87	<0,01

wat de compliance ten goede komt en de effectiviteit doet niet onder voor cPDT. Alhoewel na een jaar cPDT een beter blijvend effect lijkt te hebben, doet DL-PDT qua effectiviteit na een jaar het geheel niet slecht met 71% van de graad I-laesies die dan nog in remissie zijn. [13]

De belangrijkste meerwaarde van DL-PDT boven cPDT is dat DL-PDT aanzienlijk beter scoort op gebied van pijn tijdens de behandeling en dat de behandeling door de meeste patiënten als zeer prettig wordt ervaren. 80% van de patiënten geeft aan geen pijn te ervaren en de overige 20% nauwelijks pijn (gemiddelde VAS-score van 0,7-0,8 op de 10). [14] In tegenstelling tot cPDT is hier dus sprake van *gain with no pain*.

Dat na een jaar wellicht opnieuw een behandeling nodig zal zijn zal door de meeste patiënten niet als een bezwaar worden gezien. Velen zijn immers gewend aan een jaarlijkse onderhoudsbeurt voor hun zonschade. Dat hun dermatoloog ze nu een verplichte wandeling laat maken op een zonnige dag is voor velen geen straf, zo blijkt uit de diverse klinische studies. De zon die uiteindelijk de huid heeft beschadigd kan zo iets goeds terugdoen. Voor de behandeling van dikkere laesies zoals (superficiële) basaalcelcarcinomen en M. Bowen valt op theoretische gronden te verwachten dat cPDT superieur zal zijn. Bij deze relatief kleinere laesies is pijn gelukkig meestal geen belemmering.

Gezien in het totale behandelarsenaal van actinische veldveranderingen is DL-PDT ook een aantrekkelijke behandelmodaliteit. De behandeling duurt in totaal minder dan drie uur en de huidreactie meestal maximaal twee weken wat veel mensen een enorm voordeel zullen vinden vergeleken met 5-fluorouracil- of imiquimodcrème. Ook de mate van huidreactie valt meestal erg mee vergeleken met 5-fluorouracil, imiquimod of ingenol mebutaat.

Belangrijk voor een optimaal resultaat zijn een adequate patiëntselectie, keratolytische voorbehandeling en geschikte weersomstandigheden. Voor dit laatste zijn er inmiddels alternatieve lichtbronnen in ontwikkeling die het daglicht kunnen simuleren. [15] De eerste resultaten hiervan tonen een gelijke effectiviteit en tolerantie als DL-PDT.

Met deze nieuwe lichtbronnen kan DL-PDT het hele jaar door worden ingezet zonder in te boeten op effectiviteit. De lampen kunnen bijvoorbeeld in een speciale ruimte op de polikliniek worden geïnstalleerd waar de patiënt tijdens de behandeling kan verblijven. Zo is er tevens een goed alternatief mocht het onverwacht gaan regenen.

In het behandelarsenaal van actinische keratosen is DL-PDT een aantrekkelijke optie die zeker meerwaarde kan hebben boven de inmiddels vele alternatieven. Met name op gebied van patiënttevredenheid scoort de behandeling zeer goed zodat we nu nog meer mogelijkheden hebben om een behandeling op maat te kunnen aanbieden. Deze adviezen zijn ook terug te vinden in onze recent geüpdatete richtlijn actinische keratosen.

LITERATUUR

1. Beljaards RC, Venema AW, de Gruijl FR. *Daglicht als alternatieve lichtbron bij fotodynamische therapie voor uitgebreide actinische keratosen (veld dysplasie)*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2012;22:407-10.
2. Wiegell SR, Headersdal M, Philipsen PA, et al. *Continuous activation of*

PpIX bij daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008;158:740-6.

3. Braathen LR. *Daylight photodynamic therapy in private practice in Switzerland: gain without pain*. *Acta Derm Venereol* 2012;92:652-3.
4. Perez-Perez L, Garcia-Gav in J, Gilaberte Y. *Daylight-mediated photodynamic therapy in Spain: advantages and disadvantages*. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:663-74.
5. Fai D, Romano I, Fai C, et al. *Daylight photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with actinic keratoses: a preliminary experience in southern Italy*. *G Ital Dermatol Venereol* 2016;151:154-9.
6. Grinblat BM, Festa Neto C, Sanches JA, Jr, et al. *Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses in Sao Paulo, Brazil*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31:54-6.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

Daglicht-fotodynamische therapie (DL-PDT) is een tamelijk nieuwe therapie bij de behandeling van actinische keratosen en actinische veldveranderingen. In dit artikel worden de eerste 1-jaars follow-upresultaten en succesbepalende variabelen besproken. Tevens wordt de behandeling vergeleken met de conventionele PDT-behandeling met enkele adviezen met betrekking tot de plaatsbepaling in het huidige behandelarsenaal.

TREFWOORDEN

daglicht-fotodynamische therapie – actinische keratosen – actinische veldveranderingen

SUMMARY

Daylight photodynamic therapy (PDT) is a relatively new treatment modality in the treatment of actinic keratoses and field-cancer. In this article the first 1-year follow-up data and success determining variables are reviewed. Furthermore, the treatment is compared to conventional PDT and suggestions are made with respect to the placement in the current treatment arsenal.

KEYWORDS

daylight photodynamic therapy – actinic keratosis – field-cancer

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling. De auteur heeft financiële steun gehad van Galderma voor het voorzitten van een workshop en doen van wetenschappelijk onderzoek.

CORRESPONDENTIEADRES

Tim Smits

E-mail: t.smits@mmc.nl



Papuleuze, herpetiforme presentatie van een cutane borreliose

A. Sterkens¹, D. Heylen²



Figuur 1. Voor de behandeling.



Figuur 2. Na de behandeling.

ANAMNESE EN KLINISCH BEELD

Een man van middelbare leeftijd presenteerde zich met huidafwijkingen ter hoogte van de onderrug die sinds een zestal maanden onveranderd aanwezig waren. Patiënt had hiervan geen last. Hij had ook geen neurologische of gewrichtsklachten; nam enkel acetylsalicylzuur als onderhoudsmedicatie; had geen recente reizen gemaakt en voor zover hij zich kon herinneren geen insectenbeten gehad.

Op de rechterflank zagen we confluërende, grotendeels (doch niet volledig) wegdrubbare, roodpaarse papels, in een herpetiforme distributie. Aanraking gaf geen jeuk of pijn.

AANVULLENDE ONDERZOEKEN

Een huidbiopt toonde een interstitiële, perivasculaire en perifolliculaire inflammatie met een opvallende hoeveelheid plasmacellen, mogelijk passend bij een primaire syfilis of een erythema chronicum migrans (ECM). Bloedonderzoek was negatief voor *Treponema pallidum*-antistoffen, maar *Borrelia* antilichamen waren positief. Dit werd bevestigd door een positieve *Borrelia* IgG-westernblot. IgM-westernblot was negatief.

Een PCR op het huidbiopt werd niet verricht aangezien zowel het laboratotiumresultaat als het huidbiopt sterk in de richting wezen van ECM. PCR is daarnaast een duur onderzoek waarvan de sensitiviteit varieert afhankelijk van het laboratorium waar het onderzoek gebeurt.

BEHANDELING

Er werd gestart met doxycycline 100 mg 2x per dag, gedurende tien dagen. Tijdens poliklinische controle, drie weken later, was minimaal resterythem zichtbaar.

BESPREKING

Klassiek manifesteert een ECM zich als een rode, soms blauwrode macula of ring die zich rond de insteekopening uitbreidt (> 5 cm), met centraal een verbleking, die tot 50 cm groot kan worden en dan vervaagt. Meestal zijn er geen vesikels, papels, schilfering of induratie. Het erythem verdwijnt spontaan binnen enkele weken tot maanden. Atypisch aan deze presentatie is het persisterende karakter, het papuleus voorkomen en de herpetiforme distributie. Er zijn verschillende publicaties verschenen omtrent een atypische presentatie van huidletsels bij Lyme, maar nog niet met deze specifieke klinische presentatie. Met 100% zekerheid kan in deze casus de diagnose van ECM niet worden gesteld, maar zowel het positieve IgG A1 voor *Borrelia* (bevestigd door westernblot) als het huidbiopt wijzen sterk in deze richting. Onder therapie met doxycycline, dat wordt gegeven bij huidmanifestatie bij Lyme, trad verder ook een sterke regressie van de letsels op.

CORRESPONDENTIEADRES

Dirk Heylen

E-mail: dirk.heylen@azturnhout.be

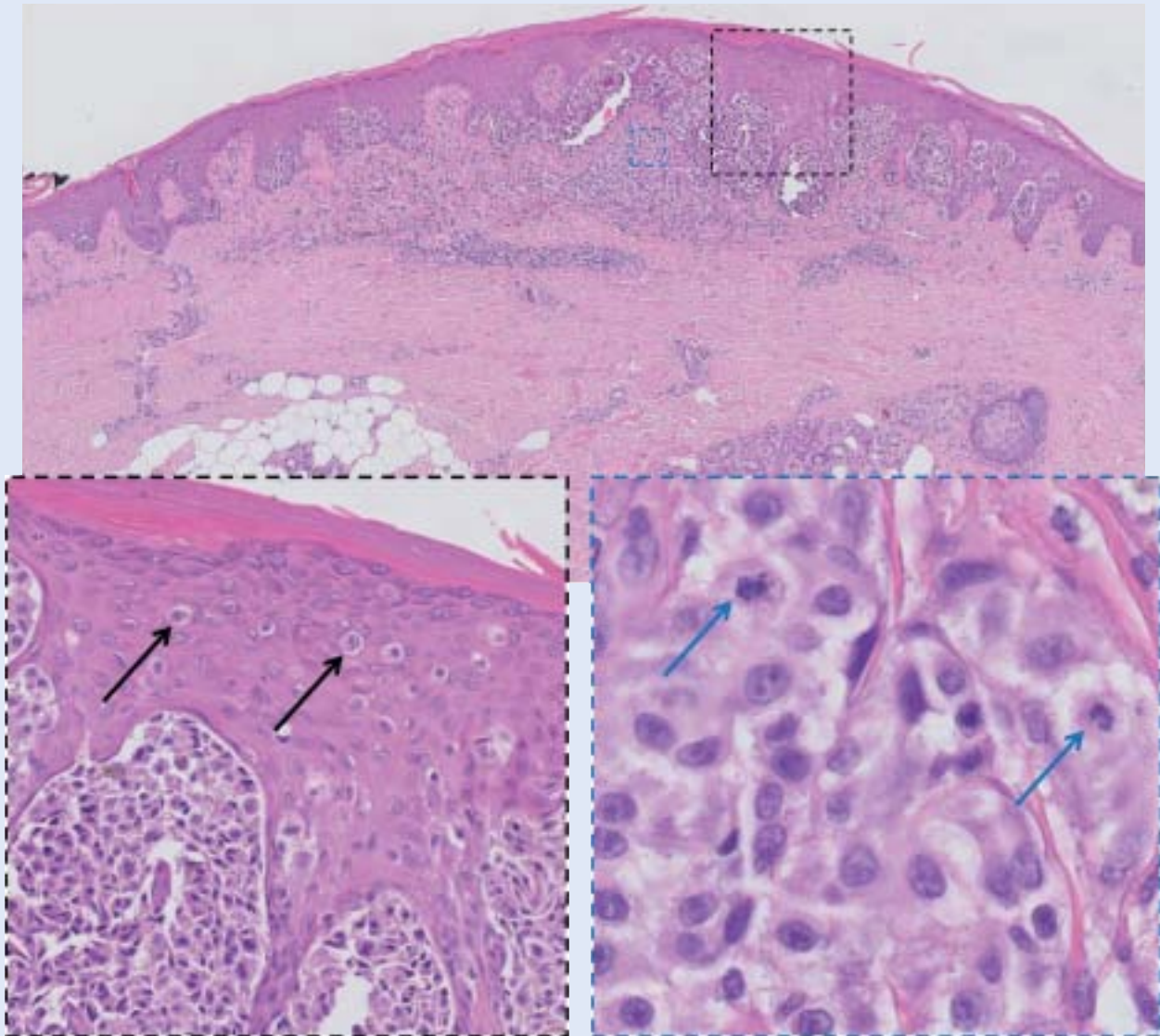
¹ Student 3de master Geneeskunde, Universiteit Antwerpen, Wilrijk, België

² Dermatoloog, AZ Turnhout, België



Dermatopathologie

T. Middelburg¹, A.M.R. Schrader², P.K. Dikrama³, J. Damman⁴



Figuur 1.

In de dermatopathologiekennisquiz zijn inflammatoire dermatosen, huidtumoren en huiddeposities aan bod gekomen. De huidige reeks gaat over melanocytaire proliferaties. Dit betreft histologisch een zeer complexe groep van aandoeningen. Het histologische beeld dient altijd op systematische wijze te worden beoordeeld waarbij de combinatie of juist het ontbreken van specifieke kenmerken tot de diagnose zullen leiden. Daarnaast dienen de klinische gegevens zoals leeftijd

en geslacht van de patiënt en het (dermatoscopische) aspect en de locatie van de laesie te worden meegewogen. Om het accent te leggen op de histologie worden de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel *Van kliniek naar histologie* waarin de klinische bevindingen worden vermeld met het bijbehorende histopathologische kenmerk.

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Canterbury District Health Board, Christchurch, Nieuw-Zeeland

² Aios pathologie, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

CASUS 7 (FIGUUR 1)

1. De melanocyttaire proliferatie is gelegen in de:

- a. epidermis
- b. dermis
- c. epidermis en dermis

2. Wat wordt aangegeven met de zwarte pijlen?

- a. apoptotische keratinocyten
- b. apoptotische melanocyten
- c. atypische keratinocyten
- d. atypische melanocyten

3. Stelling: er is sprake van ascentie.

- a. waar
- b. niet waar

4. Stelling: er is sprake van consumptie met ulceratie van de epidermis.

- a. waar
- b. niet waar

5. Wat wordt aangegeven met de blauwe pijlen?

- a. melanosomen
- b. delende melanocyten (mitosefiguren)
- c. apoptotische melanocyten

6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:

- a. nodulair melanoom
- b. samengestelde melanocyttaire naevus
- c. lentigo maligna
- d. superficieel spreidend melanoom
- e. dysplastische naevus

De antwoorden vindt u op pagina 58.

CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



Individuele benadering bij een mastocytoom

E. Burkink¹, F. Ibrahim²



Figuur 1. Linkerhandrug.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een jongen van tien weken oud werd naar onze polikliniek verwezen voor een second opinion. Sinds de geboorte was er sprake van een bult op de linkerhandrug. Deze bult was de afgelopen weken niet groter geworden en nergens anders op het lichaam was er sprake van huidafwijkingen. Het beeld veranderde echter wel, soms was de bult op de handrug donkerrood en andere keren lichter van kleur. De patiënt leek er geen last van te hebben. Verder groeide patiënt goed en ontwikkelde zich normaal. Mictie en defecatie waren ongestoord. De zwangerschap en bevalling verliepen ongecompliceerd. De familieanamnese is blanco. De huidafwijking werd eerder geduid door de kinderarts als een 'zuigblaar' ten gevolge van zuigen intra-uterien en door een dermatoloog uit een ander ziekenhuis werd gedacht aan een juveniel xanthogranuloma waarvoor expectatief beleid werd gevoerd. De moeder van de patiënt vond foto's op het internet niet passend bij het beeld bij haar zoon en is daarom bij ons voor een second opinion.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen we op de linkerhandrug bij het metacarpofalangeale gewricht van straal 2 een confluërende geel-lichtroze matig scherp begrensde plaque van 10 x 15 mm (figuur 1).

Bij testen van het teken van Darier werd de plaque erythemateuzer, maar niet duidelijk dikker. Er waren geen huidafwijkingen op de rest van het lichaam.

De initiële differentiële diagnose bestond uit juveniel xanthogranuloma, reticulohistiocytoma, mastocytoom, lymfatische malformatie en naevus lipomatosus.

Aanvullend onderzoek

Middels echografisch onderzoek werd een iets onregelmatige dermis gezien met enigszins hyperechogeen aspect ter plaatse van de huidafwijking. Hiermee werd een lymfatische malformatie uitgesloten. Hierna werd een 3 mm biopt voor histologisch onderzoek genomen. Dit toonde een dermaal infiltraat van mestcellen. Bij immunohistochemisch

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht

onderzoek waren deze cellen positief voor CD117 (KIT), CD68 en voor MCT (mestceltryptase).

Bij laboratoriumonderzoek werd een normaal tryptase gezien. (Tryptase: 6,5 ug/l, < 11,4 is normaal). Laboratoriumonderzoek is echter niet noodzakelijk bij een solitair mastocytoom, zie bespreking.

Diagnose

Solitair cutaan mastocytoom.

Beleid en beloop

Er werd een expectatief beleid gevoerd vanwege asymptomatische kliniek, wel gaven wij uitleg over mogelijke risicofactoren. Zo moet narcose, contrastvloeistof, NSAID's en aspirine vermeden worden en is extra oplettendheid geboden bij insectensteken. Aanvullende uitleg hierbij beschrijven wij in onze bespreking hieronder. Wij spraken poliklinische follow-up af over één jaar.

BESPREKING

Mastocytose is een breed ziektebeeld en heeft daarom patiëntspecifieke benadering. Het varieert van alleen huidafwijkingen, vaker bij kinderen, tot systemische betrokkenheid, dat weer vaker bij volwassenen wordt gezien. In zo'n 65% van de kinderen is er alleen sprake van enkele bruine papels of plaques, de urticaria pigmentosa. [1] Het kan op elke leeftijd ontstaan, maar in de meeste gevallen ontstaat dit voor de leeftijd van twee jaar. Dit is selflimiting en de huidafwijkingen verdwijnen meestal tijdens de late adolescentie of bij jong volwassenen. Men spreekt van mastocytomen wanneer er bij de patiënt niet meer dan vijf aparte plekken zijn. [2,3] Mastocytomen komen bij 10-35% van de gevallen voor en zijn dikkere plaques of nodules die primair bij kinderen voorkomen. [1] Systemische mastocytose komt vaker voor bij volwassenen, hierbij heeft 90% huidafwijkingen, dit zijn dan 2-5 mm roodbruine maculae of papels. [2] Deze huidafwijkingen persisteren. Bij systemische betrokkenheid kunnen multipole organen aangedaan zijn zoals het beenmerg, lever, milt en/of lymfeklieren. Eventuele klachten die patiënten kunnen hebben zijn jeuk, flushing, hoofdpijn, buikpijn, diarree, duizeligheid of botpijn. Echter sommige patiënten zijn asymptomatisch.

Verklaringen voor de oorzaak van mastocytose en de heterogene kliniek zijn nog niet rond. Het is wel bekend dat er sprake is van monoclonale proliferatie van abnormale mestcellen. [2] Mestcellen brengen de tyrosinekinase KIT (CD117) tot expressie in de celmembraan. Activatie van KIT leidt tot celgroei en remming van de apoptose. Veranderingen in KIT staan aan de basis van verschillende vormen van mastocytose. [1] Het teken van Darier, urticaria opwekken door middel van wrijven over de laesie, helpt voor het stellen van de diagnose en is vaker positief bij kinderen bij een hogere concentratie mestcellen. Histologisch onderzoek is noodzakelijk bij het stellen van de diagnose.

Typisch is a) een monomorf mestcelinfiltraat, met clusters van > 15 tryptasepositieve mestcellen of > 20 verspreide mestcellen per gezichtsveld (x40), of b) KIT-mutatie.

Het is belangrijk onderscheid te maken tussen cutane en

systemische mastocytose. De definitie volgens de WHO van cutane mastocytose is zichtbare huidafwijking(en) op basis van infiltratie van abnormale mestcellen in de huid, waarbij systemische mastocytose is uitgesloten door middel van adequaat uitgevoerd beenmergonderzoek (figuur 2). [2]

Major criterium	Twee of meer infiltraten van mestcellen (>15 cellen) in beenmergbiopsie/biopsien van andere extracutane organen.
Minor criteria	In biopsie/aspiraats van beenmerg of extra cutaan orgaan is >25% van de mestcellen atypisch, onrijp of spoelvormig.
	KIT-puntmutatie op codon 816 in beenmerg of bloed of andere extra cutane organen.
	Flowcytometrie of immunohistochemie: CD117 (kit receptor), sterk positieve cellen met co-expressie van CD2 en/of CD25.
	Tryptaseserum >20 ng/ml, tenzij andere monoclonale ziekte.

Figuur 2. World Health Organization WHO: Classificatie voor mastocytose. Systemische mastocytose is infiltratie van abnormale mestcellen in extradermaal weefsel (altijd in beenmerg), waarbij voldaan wordt aan de WHO-criteria (het major criterium en één van de vier minor criteria, of drie van de vier minor criteria).

Hoewel beenmergonderzoek volgens de WHO als standaardindicatie bij mastocytose wordt beschouwd, dient het te geschieden op indicatie. Een normaal serumtryptase maakt de kans zeer klein om systemische mastocytose door beenmergonderzoek aan te tonen. Daarnaast is er bij een verhoogd tryptaseserum niet automatisch sprake van systemische mastocytose. [2] Onze patiënt had geen aanwijzingen voor (systemische) klachten en tryptaseserum was niet verhoogd. Er werd besloten geen beenmergonderzoek te doen. Hier wordt meestal van afgezien bij kinderen. [2-5]

Er bestaat geen curatieve behandeling hoewel er bij solitaire cutane mastocytomen casereports zijn over behandeling door middel van radicale excisie. [6] Mastocytosepatiënten lopen het risico op een anafylactische shock, veroorzaakt door plotselinge massale uitstorting van mediators. Behandeling bestaat daarom uit voorzorgsmaatregelen, advies om potentiële mestceldegranuloren te vermijden zoals gebruik van acetylsalicylzuur, NSAID's, narcose, contrastvloeistoffen en eveneens is oplettendheid bij bijvoorbeeld insectensteken noodzakelijk. [1-3]

Jeuk kan behandeld worden met antihistaminica, bij jeuk op dezelfde plaats zijn lokale corticosteroiden eventueel onder occlusie een optie. [1-3,7] Behandeling bij systemische klachten is afhankelijk van de klachten. Het voorschrijven van een adrenaline-autoinjector (Epipen) is controversieel. Zo wordt het aanbevolen bij bijvoorbeeld ernstige reacties na een wesp- of bijenstiek. In andere gevallen valt het te overwegen, maar wordt niet overal aangeraden. [2] Mastocytose heeft een individuele aanpak nodig waarbij duidelijke communicatie met de patiënt of ouder van groot belang is.

LITERATUUR

1. Bologna JL. *Mastocytosis. Third edition, 2012:1993-2002.*
2. van Doormaal JJ, van Voorst Vader PC. *Mastocytose, vaak meer dan een huidziekte alleen. Ned Tijds Dermatol Venereol 2009;19:61-9.*
3. Briley LD, Phillips CM. *Cutaneous mastocytosis: a review focusing on the pediatric population. Clinial Pediatrics 2008;47(8):757-61.*
4. Frieri M, Quershi M. *Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2013;26(4):175-80.*
5. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al., *Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol 2016;137(1):35-45.*
6. Cohen PR. *Solitary mastocytoma presenting in an adult: report and literature review of adult-onset solitary cutaneous mastocytoma with recommendations for evaluation and treatment. Dermatol Pract Concept 2016;6(3):31-8.*
7. Patrizi A, Tabanelli M, Neri I, et al. *Topical corticosteroids versus "wait and see" in the management of solitary mastocytoma in pediatric patients: a long-term follow-up. Dermatol Ther 2015;28(2):57-61.*

CORRESPONDENTIEADRES

Esther Burkink

E-mail: estherburkink@gmail.com



Potloden onder de huid geschoven

F. Meulenberg | Fotografie: Natascha Kwee, studente geneeskunde Leiden en fotograaf

In de negentiende eeuw sneed ene W.B. zijn penis af uit schuldgevoel over het eigen masturbeergedrag. Terwijl in datzelfde tijdperk Frederick B. werd opgenomen in een gesticht omdat hij “zelfmoord wilde plegen via masturbatie.” Opmerkelijk, ik ontleen beide casus aan een boek van de Engelse historica Sarah Chaney over automutilatie, waarin zij ook veel aandacht besteedt aan de duiding van dit fenomeen die decennialang leunde op de term ‘hysterie’, een begrip dat zo elastisch is dat het een verklaring kan geven voor elk afwijkend menselijk gedrag. [1]

Nederlandse dermatologen hebben de cultuurhistorie van automutilatie lezenswaardig beschreven: “Automutilatie, een pathologische vorm van zelfbeschadiging, is een verschijnsel dat bij uiteenlopende geestesziekten kan voorkomen: een demon met meerdere vaders en verschillende gezichten. In de meeste gevallen loopt het met de huid slecht af.” [2] Dat beeld doemt ook op in de schone letteren. Bijvoorbeeld in de roman *Het lichaam van Clara* van Jan Siebelink. Clara Hofstede is de hoofdpersoon die, opgegroeid binnen een ongelukkig huwelijk, zich ontpopt als dwangneuroot, fanatiek bidder, groot liefhebber van seks én zichzelf verwondt. Het begint met bijten:

Ze beet door. Een paar kleine druppeltjes bloed verschenen. Ze voelde geen pijn. De arm leek verdoofd. De tranen in haar ogen kwamen van de wind, die scherp duinzand meevoerde. Ze beet opnieuw. Geen pijn. Ze leek de pijn te beheersen. De pijn loste op in de pijn. Ze likte de druppels bloed op. Ze raakte in trance als vroeger bij het dwangmatige bidden. Clara beet opnieuw, hield zich niet in, kon niet meer ophouden. Het bijten gaf ontspanning, verlichtte. De huid van haar onderarm werd een beetje blauw. (...) Ze ervoer werkelijk iets als een bevrijding. Maar de wolken boven de zee waren gezwollen als gemene, overrijpe abcessen. [3]

Het duurt niet lang voordat ze naar een kartelmes grijpt: “De huid spleet van de pols tot aan de elleboog, in een razendsnelle, feilloze beweging.” Siebelink duidt dit gedrag als een innerlijk conflict van Clara die op zoek is naar zichzelf, en een “innerlijk verstoppertje” speelt.

AAN GORT

De meest extreme en bizarre vorm van zelfbeschadiging is die waarbij men het eigen lichaam opeet. De grote Belcampo (pseudoniem van H.P. Schönfeld Wichers, studentenarts in Groningen), een auteur voor wie vergetelheid dreigt, schreef ooit een verhaal waarin een man zijn eigen ledematen verorbert. [4] Vermoedelijk ontleende Belcampo het thema van zijn verhaal aan een publicatie in het *NTvG*. [5] Belcampo’s verhaal is bizar, waar Siebelink een te hoffelijk

mens en te fijnzinnig stilist is om de pijn voelbaar te maken. Hoe anders klinkt Hanya Yanagihara in haar roman *Een klein leven*. [6] De roman draait om vier vrienden in New York die lief en leed met elkaar delen. Centraal staat de figuur Jude St. Francis: een timide zorgenkindje met tal van mysterieuze aandoeningen, alsook een juridisch wonderkind. Aanvankelijk weigert Jude zijn vrienden te vertellen waardoor hij mank loopt, soms aan zijn bed gekluisterd is, en rondloopt met merkwaardige wonden.

Veel wordt duidelijker – voor de lezer, niet voor zijn vrienden – als Jude zijn armen moet laten controleren door dokter Andy, omdat laatstgenoemde weet dat Jude zijn eigen huid openkerft: “Je hebt je armen echt totaal aan gort gesneden, dat weet je toch, hè?” Later ontstaan problemen als er een open been optreedt:

De eerste keer dat hij zo’n wond had gekregen was minder dan een jaar na de aanrijding geweest, en die was snel geheeld. ‘Maar dit zal niet de laatste zijn’, had de chirurg in Philadelphia gezegd. ‘Bij letsel zoals dat van jou is alles – het vaatstelsel, het huidstelsel – zo beschadigd dat je dit soort wonden waarschijnlijk zo nu en dan zult blijven krijgen.’

VERTICALE LIJNEN

De pijnstoten die zich aandienen werken als adrenaline op Jude:

(...) en die avond sneed hij zichzelf voor de tweede keer sinds hij was thuisgekomen uit het ziekenhuis. (...) Zijn behoefte zich te snijden, die felle, acute pijnstoot te voelen. De eerste keer dat hij het deed was hij geschokt door de enorme pijn, en had hij zich zelfs afgevraagd waarom hij zichzelf dit al zo lang had aangedaan. (...) De littekens van zijn poging waren drie verticale lijnen op beide armen, van zijn handpalm tot vlak onder de binnenkant van zijn elleboog, en ze waren niet goed geheeld; het zag eruit alsof hij potloden vlak onder de huid had geschoven. Ze hadden een vreemde, parelachtige glans, bijna alsof de huid was verbrand.

Het automutileren is onlosmakelijk verbonden met de identiteit van Jude: “Wie zou hij zijn geweest, wie zou hij zijn, zonder de



Al lijkt duidelijk dat zelfverwonding een strategie is om ondraaglijke emoties draaglijk te maken.

littekens, de snijwonden, de pijnen, de zweren, de botbreuken, de infecties, de spalken en de uitscheidingen?” Zoals veel psychiatrische stoornissen ligt de oorsprong in zijn jeugd die de lezer leert kennen uit flashbacks. Hij werd als kind te vondeling gelegd en groeide op in een klooster. Daar start de fysieke en geestelijke afbraak van Jude: de broeders nemen hem mee, mishandelen en gebruiken het kind. De jongen voelt zich bezoedeld:

Hij voelde zich zo vies, zo besmeurd, alsof hij van binnen een verrot gebouw was, zoals de verlaten kerk waar hij mee naar toe was genomen: de balken bespikkeld met schimmel, de dakspanten versplinterd en vol gaten van de termieten-nesten. (...) Nu al voelde hij de schrapperige sensatie in zijn keel van het geschreeuw dat hij zou laten horen, het schroeien van de riem die tegen zijn rug zwiepte.

Als Jude 9 jaar is, gaat broeder Luke, die zich als een weldoener presenteert, er met hem vandoor: hij spiegelt de jongen voor hoe ze samen als vader en zoon in een huisje in de bossen gaan wonen. Jude's geestelijke en lichamelijke ondermijning krijgt verdere verdieping. Als uitweg uit de nood leert broeder Luke hem "iets geheims" waardoor hij "het gif, het vuil, de woede kan laten wegvloeien": zichzelf snijden met keurig door de broeder aangeleverde scheermesjes.

PIJN ALS GENOT

Op een dag verstopt de jonge Jude zich. In een ongemakkelijke houding zittend, ervaart hij speldenprikken op zijn lijf die niet langer voelden als "een straf maar als een beloning, als een minivuurwerk dat in hem en voor hem wordt afgestoken, alsof zijn lichaam hem eraan wilde herinneren wie hij was en wat hij nog steeds bezat: zichzelf." Als men hem vindt, met speurhond, wordt hij naar buiten gesleept, en krijgt hij

een klap in zijn gezicht. "Het bloed uit zijn neus was dik, warm en geruststellend, de smaak ervan op zijn lippen vreemd voedzaam, als soep, alsof zijn lichaam op wonderlijke wijze zelfgenezend was, vastbesloten om zichzelf te redden." Wat drijft een mens het eigen lichaam tot caraccio te versnijden? Het boek geeft daarop geen antwoord, het blijft dus giswerk. Al lijkt duidelijk dat zelfverwonding een strategie is om ondraaglijke emoties draaglijk te maken. In die zin is zelfverwonding een manier om deze emoties te reguleren. Seksueel misbruik is een bekende, uitlokkende factor, alsook psychiatrische aandoeningen, gevoelens van eenzaamheid, eentonigheid of verveling. Persoonlijk denk ik dat de pijn door zelfbeschadiging een 'veilig gevoel' oplevert. Bovendien bepaalt Jude zelf de aard en de intensiteit van de opkomende pijn, en heel banaal gedacht: de pijn die hij zichzelf bezorgt, kunnen anderen hem niet aandoen. Wellicht schenkt dat hem de illusie dat zijn lichaam op "wonderlijke wijze zelfgenezend" is.

AXIOMA

Yanagihara is geen ragfijn verteller, zoals Siebelink. Ze vergroot alles uit, de personages zijn, in weerwil van de romantitel, *larger than life*, de gebaren zijn theatraal. Ze beukt op de lezer in, met afgrijselijke scènes van het misbruik van Jude en diens automutulerende gedrag. Het boek is tegelijk gruwelijk én aangrijpend, in zijn excessen, extremen en extravagantie. Hoopvol? Nee, een catharsis ontbreekt. En de lezer? De auteur wilde dat de lezer zich zou "voelen als een kreeft in een pan. Het wordt heter en heter en hij kan er niet uit." [7] Als dat haar doel inderdaad was, slaagt ze met glans.

Herinneringen aan trauma's zijn nimmer tandoel. Jude is als kind dermate beschadigd dat alle liefde en goedheid die hij later in zijn leven ervaart van hem afglijdt, en dat hij zichzelf straft en tot gangbaar intermenselijk contact niet langer in staat is. Zijn lot is nagenoeg ondraaglijk. De zelfkastijding leidt tot een axioma, een niet-bewijsbare stelling, die Jude echter aannemelijk maakt, in één van de kernzinnen van de roman: "Wie ik was zal altijd blijven wie ik ben".

LITERATUUR

1. Chaney S. *Psyche of the skin – A history of self-harm*. London: Reaktion Books, 2016.
2. Van Joost Th, Van Everdingen JJE, Trijsburg W. *Demon en derma*. In: Van Joost Th, Van Everdingen JJE (red). *Omtrent de huid*. Amsterdam/Overveen: Boom/Belvedere, 1996:253-65.
3. Siebelink. *Het lichaam van Clara*. Amsterdam: De Bezige Bij, 2010:131-202.
4. Belcampo. *Bladzijde uit het dagboek van een arts*. In: *Luchtspiegelingen*. Amsterdam/Antwerpen: Kosmos, z.j.: 255-7.
5. Bak I. *Een merkwaardige ziekte. Iemand die zijn vingers opeet*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1922;21:70-3.
6. Yanagihara, H. *Een klein leven*. Amsterdam: Nieuw Amsterdam, 2016 [vertaling: Josephine Ruitenber en Kitty Pouwels].
7. Roodnat J. *Nee, we zijn niet te redden*. *NRC Handelsblad* 7-10-2016.

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg
E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl

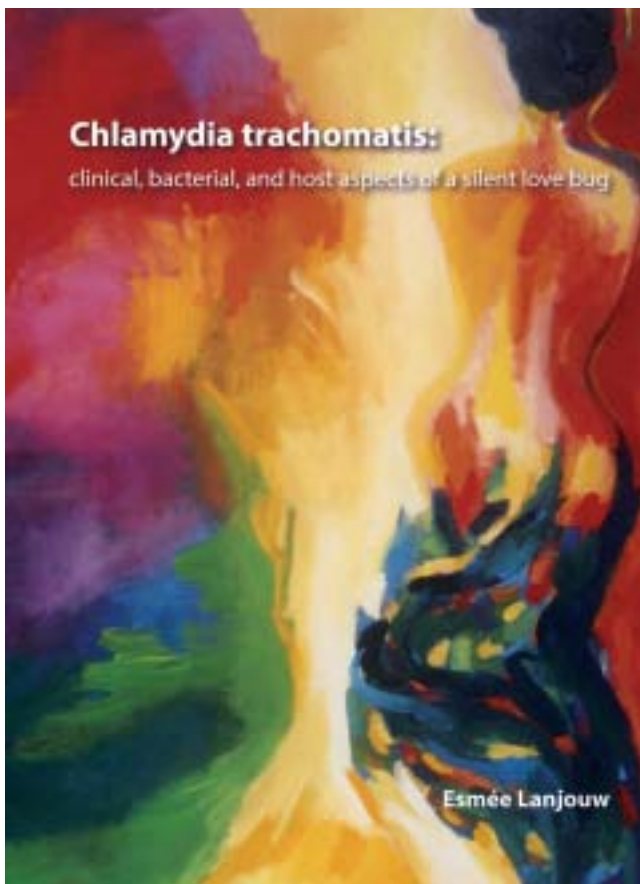


Chlamydia trachomatis

Clinical, bacterial and host factors of a silent love bug

E. Lanjouw

Op 17 maart 2017 promoveerde Esmée Lanjouw aan de Vrije Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Chlamydia trachomatis: clinical, bacterial and host factors of a silent love bug*. Haar promotor was prof. dr. S.A. Morré en haar copromotoren waren dr. S. Ouburg en dr. J. Spaargaren.



Het natuurlijk beloop van de seksueel overdraagbare infectie *Chlamydia trachomatis* (CT) is tot op heden nog steeds niet voldoende in kaart gebracht om te voorspellen wie late complicaties krijgt na een doorgemaakte infectie en wie de infectie complicatieloos kan klaren. In dit proefschrift worden verschillende factoren gepresenteerd over veelal asymptomatisch verlopende CT-infecties, met de nadruk op zowel klinische als biologische aspecten waaronder gastheerreacties. Ten eerste hebben we serologische responsen bestudeerd die door het pathogeen CT tijdens urogenitale infecties worden opgewekt,

om serovars in associatie met IgG-serumconcentraties in kaart te brengen. Ten tweede hebben we gastheer-genetische variaties onderzocht die de immunologische reactie op CT bepalen, die op hun beurt worden beïnvloed door genetische variatie in de genen die betrokken zijn bij herkenning van CT en de daaropvolgende immunologische reactie. We bestudeerden de bovengenoemde aspecten van CT-infecties bij een aantal doelgroepen in Nederland.

HOOFDSTUK 1

In hoofdstuk 1, de introductie van dit proefschrift, wordt een overzicht gegeven van de epidemiologie, klinische en structurele kenmerken, complicaties, diagnostiek en behandeling, pathogenese, immuunrespons en immunogenetica van CT-infecties. Dit is gedeeltelijk gebaseerd op de 2010 Europese richtlijn voor de behandeling van urogenitale CT-infecties.

HOOFDSTUK 2

In hoofdstuk 2 wordt het achtergrondartikel voor de 2015 Europese richtlijn voor de behandeling van CT-infecties gepresenteerd. Europese richtlijnen worden gemaakt om medisch wetenschappelijk handelen door alle professionele partijen te stimuleren die bij seksuele gezondheidszorg betrokken zijn. Het doel is om het overdragen van CT-infecties en daarmee de kans op complicaties zoals PID (een ontsteking in het kleine bekken ten gevolge van verspreiding van micro-organismen vanuit de vagina en de baarmoederhals) en onvruchtbaarheid te verminderen.

De belangrijkste updates zijn: ruimere indicaties voor het testen en behandelen van CT-infecties; duidelijkere aanbevelingen ten aanzien van het exclusief gebruiken van NAAT-testen (specifiek nucleïnezuur amplificatietesten) die uitsluitend gevalideerd en kwalitatief hoog-sensitief en -specifiek zijn; advies over CT-hertesten; aanbevelingen voor uitgebreidere testafnames bij soa-poli's en GGD's om de incidentie van eileiderontsteking te verminderen en blootstelling aan opstijgende infectie te voorkomen; en aanbevelingen CT-varianten te identificeren, te controleren en te rapporteren. Details met betrekking tot de etiologie, de transmissie, klaring, epidemiologie en

Dermatoloog, polikliniek de Blaak, Rotterdam

taxonomie van CT, klinische kenmerken, aanbevolen diagnostiek (met inbegrip van kwaliteitswaarborging), advies voor patiënten geïnfecteerd met CT, indicaties voor behandeling, aanbevolen en alternatieve behandelingen voor urogenitale en extragenitale CT-infecties, het opsporen en behandelen van seksuele contacten, en het rapporteren van nieuwe CT-infecties zijn inbegrepen.

HOOFDSTUK 3

In hoofdstuk 3 wordt een opmerkelijke casus beschreven van een jongeman met visusklachten en obstipatie met bloederige anale afscheiding sinds een jaar. Hij rapporteerde onbeschermde passieve anale seksuele contacten met mannelijke partners. Bij het lichamelijk onderzoek werd een annulaire plaque gezien op het zachte gehemelte, perianale huiddefecten en tevens perianale fistels. Aanvullend onderzoek toonde positieve NAAT-resultaten op rectaal materiaal voor *N. gonorrhoeae* en CT-serotypering bevestigde een L-serotype CT oftewel een LGV-infectie. Aanvullende laboratoriumtesten bevestigden secundaire syfilis, hetgeen correspondeerde met de klinische presentatie van uveïtis anterior en een annulaire laesie op het gehemelte dat een condyloma latum voorstelde. Hiv- en hepatitis C-virustesten waren negatief. Dit gevorderde stadium van LGV-infectie kan klinisch gelijkenis vertonen met de ziekte van Crohn. Een adequate seksuele anamnese is behulpzaam in het opstellen van de differentiële diagnose. In seksueel actieve MSM met rectale symptomen zou LGV altijd moeten worden overwogen, ook als hiv-testen negatief zijn. Omdat het aantal rectale LGV-infecties met name in MSM nog steeds toeneemt, wordt aanbevolen om positieve rectale monsters altijd aanvullend te genotypen op LGV.

HOOFDSTUK 4

In hoofdstuk 4 worden de resultaten beschreven die zijn verkregen door het Nederlands Chlamydia Trachomatis Referentielaboratorium in de periode 2010-2015. Dit laboratorium is een initiatief van de Epidemiologie & Surveillance Unit, Centrum voor Infectieziektenbestrijding, van het Nationaal Instituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het VU medisch centrum, Afdeling Medische Microbiologie en Infectie Preventie. De twee belangrijkste taken van dit laboratorium zijn: 1) het verrichten van CT-screening in verschillende geografische regio's in Nederland. Dit wordt gedaan door CT-positieve en CT-negatieve monsters van mannen en vrouwen te verzamelen van alle representatieve anatomische lokalisaties. Het doel is surveillance; met andere woorden in een zo vroeg mogelijk stadium het optreden van CT-varianten opsporen, net zoals destijds de Zweedse variant, om de betrouwbaarheid van detectie van CT in Nederland te kunnen waarborgen, 2) te fungeren als een informatiecentrum voor het beantwoorden van vragen over onder andere diagnostische problemen met inbegrip van mogelijke CT-varianten. Voor de eerste taak worden ieder kwartaal 25 CT-negatieve en 10 CT-positieve monsters, met een jaarlijkse minimum van 500 monsters uit zes geografische locaties in Nederland gescreend. Het resultaat tot nu toe is dat binnen deze studie 1,9% afwijkende monsters werden gevonden, ten opzichte van de bepalingen van de deelnemende centra. Degradatie van het materiaal in combi-

natie met zeer lage hoeveelheden CT (load) waren de belangrijkste redenen van dit resultaat. Zeven plasmidevrije stammen werden geïdentificeerd met de nieuw ontwikkelde PCRs. Aangezien dit een laag percentage betreft en de meeste commerciële testen ofwel RNA als target hebben of een dubbel targetsysteem (plasmide én chromosoom), heeft deze discrepantie geen groot effect op de detectiegraad. Voor de tweede taak is het referentielaboratorium benaderd door diverse partijen dat heeft geresulteerd in de identificatie van een Zweedse variant in Nederland en ook de eerste rectale lymfogranuloomstam L2b in een vrouw.

HOOFDSTUK 5

We analyseerden in hoofdstuk 5 de serologische immunoglobuline (Ig) G-serumconcentraties in CT-geïnfecteerde patiënten, aangezien antilichamen zijn geassocieerd met het klaren van CT-infecties, maar ook met de aanwezigheid van tubapathologie bij vrouwen. We hebben urogenitale swabs en serum onderzocht van 718 Nederlandse positieve CT-patiënten die een soa-polikliniek bezochten in Den Haag of Amsterdam. Detectie van DNA van CT in swabs werd uitgevoerd met behulp van twee verschillende PCR-technieken. Genotypering van serovars werd uitgevoerd met de CT-DT-assay (Labo Biomedical Products BV, Rijswijk, Nederland) die gebaseerd is op de reverse hybridisatie assay (RHA) methodologie en via PCR-gebaseerde *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP)-analyse. Bepaling van CT-IgG-niveaus in het serum van alle patiënten werd gedaan middels een specifieke *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA)-test die kwantitatieve resultaten genereert op basis van *Optical Density* (OD)-waarden om zo IgG-titers te kunnen berekenen. Onze resultaten tonen aan dat de meest voorkomende urogenitale serovars van serogroep B, serovars D en E, de hoogste IgG-serumconcentraties induceren, en de minst voorkomende serovars uit groep C de laagste concentraties induceren in zowel mannen als vrouwen. Deze resultaten geven iets meer inzicht in de immunologische respons tegen een CT-infectie zowel op serogroep- als op serovarniveau.

HOOFDSTUK 6

Genetische variaties in genen die coderen voor het immuunsysteem van de gastheer zijn betrokken bij het verloop van infecties. Een single nucleotide polymorfisme (SNP) is een genetische variatie in één nucleotide die optreedt op een bepaalde plaats in het genoom. Recente studies hebben een positief effect van vitamine D op de regulering van het immuunsysteem aangetoond. Onderzoek naar polymorfismen in genen van de vitamine D-biopathway in relatie tot CT-infecties is beschreven in hoofdstuk 6 om verschillen in gevoeligheid voor urogenitale CT-infecties in mensen te onderzoeken. Een analyse van polymorfismen met ofwel een bewezen ofwel een theoretisch functioneel effect (ofwel aminozuurverandering, of invloed op eiwitexpressie) en/of *haplotype tagging* (het vinden van een set van zogenaemde tagging-SNPs) werd uitgevoerd. We onderzochten SNPs uit de volgende genen: VDR (rs1544410 G > A, rs2228570 C > T), CYP27B1 (rs10877012 G > T), DHCR7 (rs7944926 G > A, rs3829251 G > A), GC (rs3755967) en CYP2R1 (rs10741657 G > A, rs2060793 G > A).



Esmée Lanjouw met echtgenoot Dirk bij het verlaten van de aula.

Alle polymorfismen werden gegenotypeerd door LGC Genomics met gebruikmaking van competitieve allel-specifieke PCR (KASP). In ons soa-cohort van Nederlandse blanke vrouwen (n = 574), worden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de genotypeverdelingen van de acht polymorfismen. VDR-, CYP27B1-, DHCR7-, GC-, en CYP2R1-polymorfismen lijken dus geen belangrijke rol te spelen bij de gevoeligheid voor CT-infecties zoals ze blijktbaar wel doen bij

bepaalde andere ziekten. Echter, genen in de vitamine D-bio-pathway vertonen een pleiotrope rol in het immuunsysteem, dus de rol van vitamine D moet nog niet direct verworpen worden voor het gehele klinische beloop van CT-infecties en vereist verder onderzoek met focus op late complicaties zoals onvruchtbaarheid. Dit kan van waarde zijn voor het implementeren van gastheer-genetische markers in klinische toepassingen in de toekomst om vrouwen die vatbaar zijn voor tubapathologie te onderscheiden.

HOOFDSTUK 7

Hoofdstuk 7 is de discussie over het gepresenteerde werk. Dit proefschrift draagt onder andere bij aan het optimaliseren van interventiestrategieën om CT-infecties onder controle te krijgen. Klinische richtlijnen zijn nuttig voor professionals en tegenwoordig is deze informatie voor het behandelen van urogenitale CT-infecties gemakkelijk (online) toegankelijk. Verbetering van zowel de kwaliteit en kwantiteit van CT-gerelateerde klinische trials bevordert het niveau van wetenschappelijk bewijs.

Ten tweede dient de identificatie van vrouwen die risico lopen op het ontwikkelen van tubapathologie en dus onvruchtbaarheid te worden vereenvoudigd. Idealiter wordt een niet-invasieve voorspellende tool ontwikkeld voor de triage van subfertiele vrouwen met potentieel tubapathologie. Deze tool zou bestaan uit een tweeledige assay met serologische markers én gastheer-genetische markers die gezamenlijk kunnen bijdragen aan het beter voorspellen van al dan niet opgetreden late complicaties bij vrouwen na een CT-infectie. Onnodig invasieve en kostbare procedures, zoals laparoscopieën, zouden dan grotendeels kunnen worden voorkomen.

Het volledige proefschrift is te downloaden via de link: <http://www.gildeprint.nl/flippingbook/3272-chlamydia-trachomatis/>

CORRESPONDENTIEADRES

Esmée Lanjouw

E-mail: Esmee@polikliniekdeblaak.nl

Oproep

Voor de rubriek *Tips & Tricks*: praktische tips die u graag met uw collega's deelt.

Voor de rubriek *Dermatologie met een knipoog*: bijvoorbeeld een verwijfsbrief 'uit de oude doos'.

Heeft u een bijdrage voor een van deze rubrieken, stuurt u deze dan naar l.fritschy@nvdv.nl

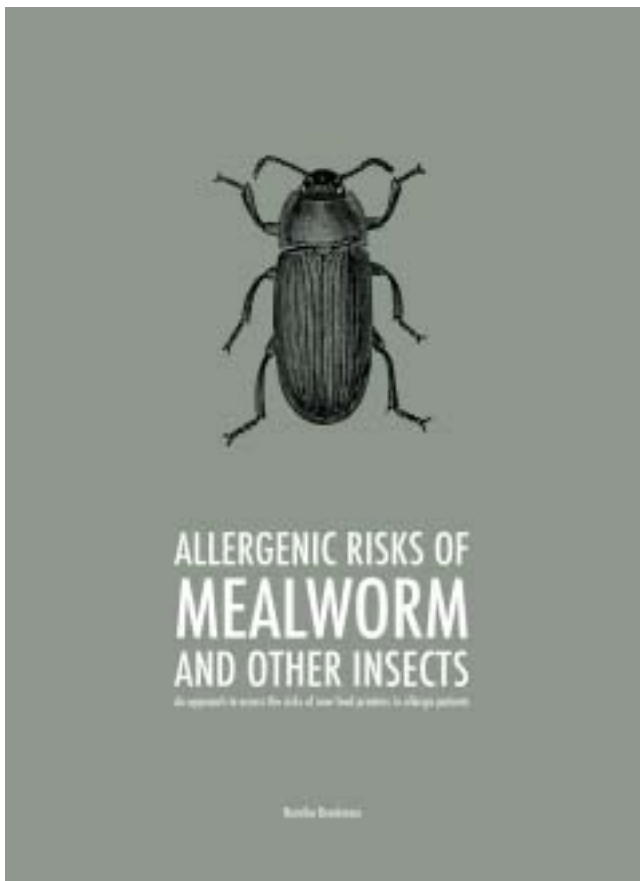
Bij voorbaat dank!



Allergenic risks of mealworm and other insects

H.C.H. Broekman

Op 23 mei 2017 promoveerde Henrike Broekman aan het UMC Utrecht op het proefschrift getiteld *Allergenic risks of mealworm and other insects. An approach to assess the risks of new food proteins in allergic patients*. Haar promotoren waren prof. dr. A.C. Knulst en prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen. De copromotoren waren dr. G.F. Houben en dr. K.C.M. Verhoeckx.



Nieuwe duurzame eiwitbronnen zijn nodig om de groeiende wereldbevolking te voeden en te zorgen voor zo min mogelijk belasting van het milieu. Wanneer nieuwe voedingsmiddelen op de markt worden gebracht voor consumptie door de mens, moeten ze voldoen aan diverse veiligheidseisen. Een van de veiligheidseisen is dat mogelijke allergeniciteit onderzocht moet worden. Dit staat in de richtlijnen voor nieuwe voedingsmiddelen, geregeld onder de *Novel food law*. Voedingsmiddelen vallen onder deze regeling wanneer ze voor mei 1997 nog niet

in substantiële mate in Europa werden genuttigd. Richtlijnen over hoe de beoordeling van allergeniciteit uitgevoerd moet worden ontbraken echter. Daarom is als onderdeel van dit proefschrift een gestructureerde aanpak opgezet die vervolgens is toegepast op een potentiële nieuwe eiwitbron, namelijk meelworm (*Tenebrio molitor*). Meelwormen behoren fylogenetisch tot de klasse insecten en zijn een voedzame en, in vergelijking met vlees, meer duurzame eiwitbron.

ALLERGENICITEITBEOORDELING

De eerste stap van de voorgestelde, gestructureerde aanpak voor allergeniciteitsbeoordeling bestaat uit het verzamelen van algemene informatie over de (potentiële) eiwitbron: de eventuele geschiedenis van blootstelling van de mens aan het product (in Nederland of daarbuiten). Daarnaast wordt mogelijke fylogenetische verwantschap (bijvoorbeeld zelfde fyllum of klasse) met bekende allergenenbronnen in kaart gebracht en vindt identificatie van de eiwitten en de vorm van toekomstig gebruik (zoals de manier van verwerken of bereiding en de hoeveelheid product die zal worden genuttigd) plaats. Uit het onderzoek bleek dat meelworm eiwitten bevat die veel overeenkomst vertonen met allergenen in onder andere garnaal, andere schaaldieren en huisstofmijt (HSM). Ook werd duidelijk dat meelworm in meerdere vormen geconsumeerd zou kunnen gaan worden: gefrituurd, gebakken, maar ook geblancheerd. Voor de vervolgstappen waren deze bevindingen van belang, omdat daaruit kon worden afgeleid wat de eventuele risicopopulaties (garnaal/HSM-allergische mensen) zijn. Dit hielp om de belangrijkste studiepopulaties voor het onderzoek naar allergeniciteit vast te stellen. Daarnaast kon worden afgeleid aan welke vorm de mensen blootgesteld zullen gaan worden, wat belangrijk is om de testextracten te definiëren (mogelijk zijn de verschillende eiwitten niet in iedere buffer oplosbaar).

In dit proefschrift is het effect van verschillende vormen van bereiding van meelworm op allergeniciteit onderzocht. Het onderzoek liet zien dat de mate van oplosbaarheid van verschillende belangrijke eiwitten (zoals tropomyosine en



Henrike Broekman wordt ontvangen door haar paranimfen en haar promotoren professor André Knulst en professor Carla Bruijnzeel-Koomen.

argininekinase), door de bereidingswijze werd beïnvloed, maar de allergeniciteit niet. Uit het onderzoek kwam duidelijk naar voren dat verschillende buffers nodig waren om zoveel mogelijk eiwitten en daarmee potentiële allergenen in oplossing te brengen om deze vervolgens te kunnen bestuderen. Het gebruik van alleen een waterige buffer kan leiden tot verkeerde conclusies, omdat na processing eiwitten onoplosbaar kunnen worden, maar nog steeds allergeen zouden kunnen zijn.

KRUISREACTIVITEIT

De volgende stap in de gestructureerde aanpak is het bepalen van mogelijke kruisreactiviteit. Omdat meelworm en garnaal fylogenetisch nauw verwant zijn en analogen van bekende allergenen in garnaal (tropomyosine en argininekinase) ook in meelworm werden aangetoond, lag het voor de hand om de mogelijke allergeniciteit van meelworm te onderzoeken bij garnaalallergische patiënten.

Ook hierbij werd een stapsgewijze aanpak gevolgd. Eerst werd nagegaan of garnaalallergische patiënten gesensibiliseerd waren voor meelworm, dat wil zeggen of er IgE-antistoffen die meelwormeiwitten herkenden, aanwezig waren in hun bloed. Dit werd gedaan met vier verschillende testmethoden (BAT, blot, ISAC, ImmunoCAP). Bij de meeste garnaalallergische patiënten (88% van 60 patiënten) werden IgE-antistoffen tegen meelworm aangetoond. Om te onderzoeken of deze sensibilisatie klinisch relevant was, werd als volgende stap een dubbelblinde voedselprovocatie met meelworm uitgevoerd. Bij deze voedselprovocatie test vertoonde de meerderheid (13 van 15) van de patiënten met IgE tegen meelworm allergische klachten bij het eten van meelworm. Deze klachten varieerden van orale allergieklachten tot gastro-intestinale klachten en benauwdheid en waren te classificeren als mild tot ernstig.

Behalve garnaalallergische patiënten, lopen ook HSM-allergische patiënten een mogelijk risico op meelwormallergie, vanwege de eerder genoemde fylogenetische verwantschap. Een deel van de HSM-allergische patiënten reageert op allergenen van HSM (tropomyosine en argininekinase) die ook door garnaalallergische patiënten worden herkend. Deze groep patiënten was ook geïncludeerd in de garnaalallergische groep.

Het overgrote deel van de HSM-allergische groep (~90%) herkent echter geen tropomyosine of argininekinase, maar andere allergenen van HSM. In deze HSM-allergische patiëntengroep werd bij 22% eveneens meelwormsensibilisatie aangetoond. Tevens zijn patiënten met seizoensgebonden neusklachten, maar zonder sensibilisatie of allergie voor huisstofmijt getest. Ook daarbij werd in 16% van de patiënten sensibilisatie voor meelworm gevonden. In een controlegroep van mensen zonder aanleg voor allergische ziekten werd geen sensibilisatie voor meelworm aangetoond.

Deze bevindingen geven aan dat de groep die risico loopt op een allergie voor meelworm mogelijk breder is dan alleen de garnaal (schaaldier)-allergische populatie. Echter, de klinische implicaties van deze bevindingen moeten nog verder worden onderzocht.

NIEUWE EIWITTEN

Behalve een risico op sensibilisatie/allergie voor meelworm bij patiënten met sensibilisatie of allergie voor vergelijkbare allergenen (cosensibilisatie of kruisreactie), moet ook rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat nieuwe eiwitten een nieuwe (tot nu toe niet bekende) allergie kunnen veroorzaken. Dit wordt ook wel een 'primaire allergie' genoemd. Of meelworm een nieuwe (voedsel)allergie zou kunnen veroorzaken, werd onderzocht in een volgende stap. Mensen die ten gevolge van hun hobby of beroepsmatig in aanraking komen met meelworm kunnen mogelijk gesensibiliseerd raken en dus allergisch worden. In dit onderzoek is daarom nagegaan of professionele en hobbymatige meelwormkwekers mogelijk allergische klachten hebben ontwikkeld. Vier personen die klachten hadden bij contact met en/of het eten van meelworm, waarbij ook IgE-antistoffen tegen meelworm in het bloed waren aangetoond, zijn aan een nader onderzoek onderworpen. Bij twee personen werd een voedsel allergie voor meelworm aangetoond. De andere twee waren op basis van anamnese en serologie zeer verdacht voor een inhalatieallergie voor meelworm. Geen van deze vier personen had een allergie voor garnaal en slechts één van de vier had een HSM-allergie, zodat kruisreactiviteit als verklaring hiervoor onwaarschijnlijk was. Dit werd bevestigd door het ontbreken van sensibilisatie tegen de bekende allergenen tropomyosine of argininekinase in drie van de vier personen (waaronder ook de HSM-allergische persoon). Een ander meelwormallergeen, namelijk het *larval cuticle protein* (LCP), lijkt deels of volledig verantwoordelijk voor deze primaire meelwormallergie.

Omdat de personen met een primaire meelwormallergie op meerdere manieren (via inhalatie, huid en voeding) blootgesteld zijn aan meelworm kan er geen conclusie worden getrokken over de risico's op primaire allergie wanneer insecten als voedingsbron gebruikt gaan worden in de algemene bevolking. Het risico hierop is in elk geval niet uitgesloten.

Omdat naast meelworm ook andere insecten als mogelijke nieuwe eiwitbron gebruikt kunnen worden, is in dit project ook de allergeniciteit van enkele andere insecten bestudeerd. Hiervoor is serum van dezelfde patiëntengroepen (garnaal- en primair meelwormallergische patiënten) gebruikt.

De garnaalallergische patiënten bleken naast *Tenebrio molitor* (meelworm), voor het overgrote deel gesensibiliseerd voor *Acheta domesticus* (huiskrekkel), *Zophobas morio* (morio- of superworm), *Alphitobius diaperinus* (buffalo- of lessermeelworm), *Locusta migratoria* (Afrikaanse treksprinkhaan), *Galleria mellonella* (grote wasmot) en *Hermetia illucens* (zwarte soldatenvlieg). Hoewel de klinische relevantie van deze resultaten (nog) niet onderzocht is door middel van dubbelblinde provocatie, geven deze resultaten aan dat er een risico is dat ook deze insecten allergene risico's met zich meebrengen voor garnaal- en waarschijnlijk alle schaaldierallergische patiënten.

De mensen met een primaire meelwormallergie lieten wisselende patronen van sensibilisatie voor de verschillende andere insecten zien. Dit wijst erop dat het risico op allergie voor insecten bij deze personen anders is dan bij de garnaal- of schaaldierallergische personen. Andere allergenen dan tropomyosine en argininekinase lijken hierbij betrokken.

TOT SLOT

Samengevat blijkt de gestructureerde stapsgewijze aanpak een goede methode om de risico's van nieuwe eiwitbronnen in kaart te brengen. Het op de markt brengen van insecten brengt een duidelijk risico op allergie met zich mee voor garnaalallergische patiënten en waarschijnlijk voor alle schaaldierallergische patiënten. Een risico voor patiënten met andere allergieën kan niet worden uitgesloten. Insecten kunnen ook een primaire allergie veroorzaken. Onderzoek, zoals in dit proefschrift beschreven, is van belang om de veiligheid van nieuwe voedingsmiddelen te kunnen waarborgen. Ook zal dit besluitvorming ten aanzien van de toelating van nieuwe voedingsmiddelen en/of de eventueel te nemen risicomanagementmaatregelen ondersteunen.

CORRESPONDENTIEADRES

Henrike Broekman

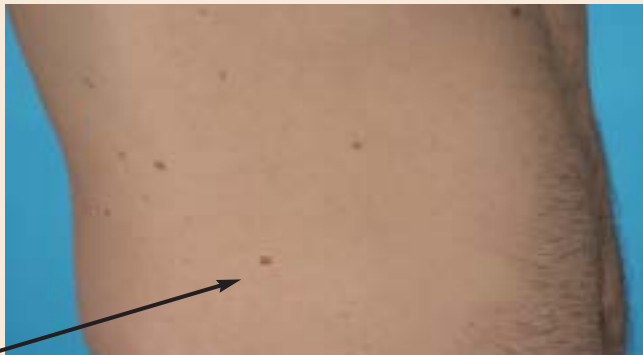
E-mail: H.C.H.Broekman-3@umcutrecht.nl



Dermatoscopie

C.C.P. Haenen¹, N.A. Kukutsch²

De afgelopen jaren hebben we het hele spectrum van de dermatoscopie, variërend van gepigmenteerde tot niet-gepigmenteerde laesies, laten passeren. De huidige reeks bestaat uit een aantal uitdagende, soms verrassende casus waarbij we op basis van kliniek en dermatoscopie ruimte willen bieden voor discussie over de diagnostiek en het verder te volgen beleid.



Figuur 1. Overzichtsoptname.



Figuur 2. Macroscopisch beeld.

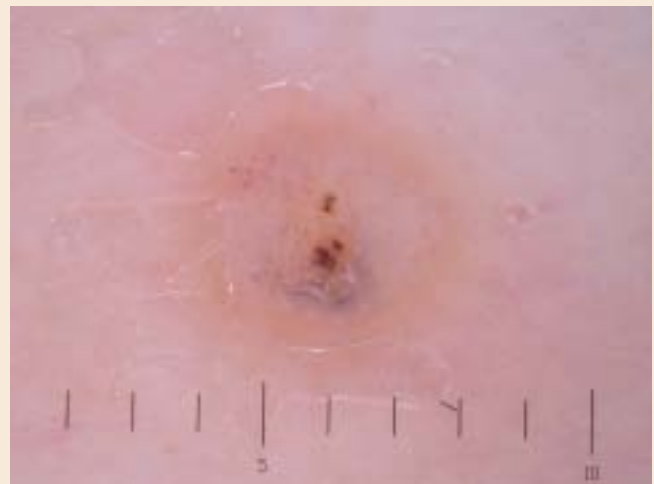
CASUS 16

Een 46-jarige man heeft sinds enkele maanden een nieuwe plek rechts op de flank die af en toe jeukt. Patiënt heeft twee jaar geleden een melanoom stadium IB op zijn rug gehad waarvoor radicale excisie en re-excisie. In de familie komt geen melanoom voor.

Bij lichamelijk onderzoek zagen we ter plaatse van de flank rechts een symmetrische 4 mm grote bolronde scherp begrensde roze papel (figuur 1 en 2).

1. Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?
2. Wat is uw diagnose?
3. Wat is uw beleid?

Het antwoord vindt u op pagina 60.



Figuur 3. Dermatoscopisch beeld.

CORRESPONDENTIEADRES

Nicole Kukutsch

E-mail: n.a.kukutsch@lumc.nl

¹ Aios, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden



HUID & HAAR

Een leven lang lusten & lasten

J. Fossen

Er is een nieuw boek over de huid verschenen en mij is gevraagd om hier als leek een recensie over te schrijven. Dat doe ik graag omdat de dermatologen mij na aan het hart liggen. In het verleden heb ik ze vaak ontmoet, gesproken, uitgescholden en vereerd. Bovendien is één van de auteurs jarenlang collega geweest en ken ik de andere uit mijn visitatiebezoek aan zijn praktijk, dus dat maakt de stap een stuk makkelijker. Het is een klein en fijn wereldje.



Auteurs: Jannes van Everdingen & Kees-Peter de Roos
Uitgeverij: Lias
Omslag en vormgeving: Nico Richter

Formaat: 15 x 23 cm.
Omvang: 256 pagina's
Illustraties: geheel vierkleuren
Prijs: € 22,95
ISBN: 978 90 8803 093 2

De titel van dit boek roept bij mij twee associaties op: erotische en agressieve. Het agressieve zit 'm in mijn associatie met roodkapje die door de wolf werd verslonden. Het gedrag van de wolf kun je ook erotisch noemen. Dat wordt onderstreept door de poëtische subtitel met lusten en lasten. Het boek bestaat uit zo'n 250 pagina's. Dat is veel voor een leek. Gelukkig staan er leuke plaatjes in die de nieuwsgierigheid opwekken. Ook minder leuke plaatjes: enge pukkels, gekke plekken, vieze voeten. Je zal daar maar de hele dag tussen zitten.

De inleiding is informatief, we hebben het hier over het 'grootste orgaan'. Nooit geweten dat mijn huid als orgaan wordt gezien, of is dit een poging om de kleine beroepsgroep van dermatologen in aanzien te laten stijgen bij de grotere jongens, nee, meisjes? Bovendien, zo wordt gezegd, is de huid een verdedigingslinie voor bedreiging van buiten. Er wordt bij gezegd dat dat niet gering is. Hoezo niet gering? Het grootste orgaan met een niet geringe functie. Kom op jongens, voor de draad ermee! Ik word er een beetje achterdochtig van. Vervolgens lees ik dat de huid een belangrijke functie heeft bij het aftasten van elkaar. Kijk, die titel wordt direct in de inleiding al ingekleurd.

Ook wordt mij duidelijk dat het boek bedoeld is voor mij, de leek. De geïnteresseerde leek, dat wel. Je moet interesse hebben in het ontstaan van de huid, hoe het zit met vlooiën, luizen en mijten, waar bedreigingen vandaan komen en wat we kunnen doen om ons daartegen te beschermen. Tja, ik wil het eigenlijk helemaal niet weten.

Je zou dit boek als huid kunnen zien. De schrijvers pretenderen dat het ons helpt om onszelf te beschermen tegen onzin die er wordt verkocht. Dat wil ik wèl weten: welke onzin dan en wat is nou eigenlijk goed voor mijn huid? De schrijvers hebben duidelijk een missie: onszelf wapenen tegen alle onzin. Bij de afdeling voeding lees ik dat er bij acne veel labels bestaan, bijvoorbeeld dat chocola slecht zou zijn. Ook blijkt dat

Jan Fossen, eigenaar van 'Dokteranders Jan Fossen', Arnhem

[Ondersteuning van medische professionals in het verbeteren van de kwaliteit van de zorgverlening]

dermatologen zélf sommige fabels de wereld in hebben geholpen en daar later weer op terug zijn gekomen. Eind van het liedje is dat een dieet bij acne geen zin heeft, tenzij de persoon de overtuiging heeft dat het wel zin heeft. Zo passeren ook andere ziekten de revue, waarbij opvalt dat er weinig tot geen bewijs is voor specifieke diëten en dat het belangrijk is om vooral een beetje normaal te doen of, zoals mijn vader altijd zei: de kerk in het midden van het dorp te laten staan. Dat wordt onderstreept door de schijf van vijf (of zes) samen te vatten en alles 'met mate' te doen. Hoe ingewikkeld kan het zijn! Overigens zie ik tussendoor ineens enkele 'verstandige keuzes', tips voor dermatologen en huisartsen, zoals het voorkómen van overbodig allergologisch onderzoek bij eczeem. Principieel een heel belangrijk onderwerp, maar de vraag is wel of het hier thuishoort.

De verhandeling over zeep mondt uit in een overzichtelijk rijtje adviezen bij de gezonde huid, waarbij ook weer het woord *mate* een belangrijke rol speelt: douche met mate, zeep met mate, leef met mate. Het klinkt heel verstandig en het zal ongetwijfeld goed zijn, maar ik krijg er wel een beetje jeuk van.

Gelukkig eindigt het hoofdstuk met een inzichtelijk verhaal over de zon en de bescherming ertegen, waarbij de schrijvers overigens beginnen met de mededeling dat te veel en te weinig zon niet gezond is, maar geven vervolgens duidelijke tips over smeren (als pindakaas op je boterham), de beschermingsfactor (minimaal 15) en de frequentie (iedere twee uur). Deze tips lees ik ook ieder jaar in de krant, maar het is nu wel even duidelijk en plastisch opgeschreven in een echt boek. Overbodig lijkt mij de herhaling van deze informatie twee hoofdstukken verder, waar ik weer een pagina over bescherming tegen de zon tegenkom. Met mate graag.

Hoofdstuk 3 wekt mijn belangstelling omdat het begint met Plato: het Goede, het Ware en het Schone. Die heb ik tot mijn kernwaarden gebombardeerd op mijn eigen website in de hoop klanten te trekken. De auteurs gaan echter vooral in op het Schone: ook de filosofen Wittgenstein en Aristoteles komen voorbij en filosofen van nu worden expliciet uitgenodigd om de door de auteurs gebruikte argumenten tegen het licht te houden. Ben benieuwd wat dat oplevert. Het hoofdstuk wordt gelardeerd met poëzie en leuke wetenswaardigheden. Het siert de auteurs dat zij verder kijken dan hun dermatologen: *neus lang is en Huid en Haar* daarmee in een breder kader plaatsen. Verwonderlijk vind ik de zin over het vrouwenlichaam: 'dat het lichaam van vrouwen mooier is dan dat van mannen, wordt ook door mannen beaamd'. Me dunkt.

In hoofdstuk 4 heb ik de neiging heel snel door te bladeren. Het handelt over 100.000 miljard cellen, een vochtig wondmilieu, verbandmaterialen, brandwonden en veroudering van de huid. Het plaatje van het gezicht van een vrachtwagenchauffeur, waarbij de linkerhelft van z'n gezicht door 'chronische zonschade' is aangetast, spreekt boekdelen. De zin en onzin van cosmetica tegen huidveroudering zal ik mijn partner eens laten lezen die veel te graag in de zon zit. Zelf had ik belangstelling voor een haartransplantatie, maar nu ik dit lees

Eczeem, psoriasis, spataderen, huidkanker, het komt allemaal voorbij.

ben ik voorgoed genezen en moet ik onwillekeurig denken aan de 'professor in de Haar' van Van Kooten en de Bie, waarbij het betreffende slachtoffer haarolie uit Zuid Utopia werd aangesmeerd. Het is van alle tijden.

Hoofdstuk 5, verreweg het grootste hoofdstuk, gaat over huidziekten, kwalen en irritaties. En dat is net als met een schilderij van Mondriaan: als je ervan houdt is het prachtig. Het is vlot geschreven, er is een duidelijke indeling met subhoofdstukjes, de behandeling wordt toegelicht, evenals wat je als patiënt zelf nog kunt doen. Eczeem, psoriasis, spataderen, huidkanker, het komt allemaal voorbij. Maar ook kaalheid. Principieel wil ik hier een statement maken: sinds wanneer is kaalheid een ziekte? Ik heb het dan niet over kaalheid na chemotherapie of iets dergelijks, maar gewone kaalheid onder mannen. En waarom wordt hier geen kritische lans gebroken over de betaalbaarheid van de gezondheidszorg als we dit als ziekte blijven beschouwen? Ik hoop toch echt dat de behandeling van kaalheid niet in het basispakket zit en anders wil ik de huidige minister van VWS, Hugo de Jonge, alsnog vragen dit er met terugwerkende kracht uit te halen.

De agressie die nu bij mij bovenkomt zat al verscholen in de titel van het boek. En is misschien ook de bedoeling van de auteurs: het boek moet raken, verwonderen, verbijsteren. Dat is allemaal gelukt. In de epiloog waarschuwen de auteurs tegen te hoge verwachtingen van cosmetische dermatologie, waarbij regelmatig veel 'tooi en smuk' in het vooruitzicht wordt gesteld. Met als poëtische slotzin: hoed u daarvoor en tegen de zon.

Weer die zon. Driemaal is scheepsrecht, moeten de auteurs hebben gedacht. Of *frappez toujours*. Het is net als met de huidige discussie over nepnieuws, de belangrijkste remedie hiertegen ligt bij onszelf. We moeten niet kijken naar de mensen die onzin verspreiden, maar naar de mensen die onzin willen geloven. Dit boek kan daar een bijdrage aan leveren en het siert de vereniging dat zij dit ondersteunt.

Ondertussen ben ik zo langzamerhand expert geworden in het grootste orgaan dat we hebben. Dat roept nog steeds erotische associaties op en de mooie klassieke plaatjes met Rubens-achtige taferelen waarop veel huid te zien is, onderstrepen dat nog eens. Wat een vak! Enne, zolang er geen lasten zijn, zijn er lusten.

CORRESPONDENTIEADRES

Jan Fossen

E-mail: fossenj@xs4all.nl

www.janfossen.nl



Animatiefilmpje psychosociale gevolgen bij chronische huidaandoening

P.M.J.H. Kemperman¹, M.T.W. Gaastra²

Huidaandoeningen kunnen, naast lichamelijke klachten, psychosociale problemen met zich meebrengen. Voorbeelden hiervan zijn gevoelens van somberheid, angst en schaamte. Dit kan leiden tot problemen op het werk, in persoonlijke relaties of sport. De kans op het ontwikkelen van depressies, angststoornissen en suïcidepogingen neemt hierdoor toe.



Hoewel psychosociale problemen regelmatig voorkomen, blijkt dat deze in de spreekkamer van de dermatoloog nauwelijks ter sprake komen. Ofwel schaamte, ofwel het gevoel dat psychosociale problemen niet thuishoren in de spreekkamer van de dermatoloog, kunnen ervoor zorgen dat dit niet 'spontaan' door patiënten genoemd wordt. Om dit belangrijke onderwerp toch onder de aandacht van arts en patiënt te brengen is een nieuw initiatief ontwikkeld. Het resultaat is een informatief één-minuut-animatiefilmpje, waarin de psychosociale impact van een huidaandoening inzichtelijk wordt gemaakt. Dit filmpje (met ondertiteling)

kunnen dermatologen in de wachtkamer tonen. De verwachting is dat, indien de patiënt zich herkent in het filmpje, de drempel lager is om de eigen problemen vervolgens met de dermatoloog te bespreken.

Het filmpje is beschikbaar op de D-Page onder home -> start -> wachtkamer materiaal.

CORRESPONDENTIEADRES

Patrick Kemperman

E-mail: p.m.kemperman@amc.uva.nl

¹ Dermatoloog, AMC, Amsterdam

² Dermatoloog, Centrum Oosterwal, Alkmaar/Huid Medisch Centrum, Amsterdam



Fotografie in de dermatologie

M.B. Maessen-Visch

Hoe communiceer je met vakgenoten en studenten over huidziekten? In de achttiende en negentiende eeuw gebeurde dat met wasmoules, gravures, steendrukken, pentekeningen en dergelijke. Wasmoules waren natuurgetrouwe zorgvuldig beschilderde afgietsels van de huid. Zij waren eertijds het belangrijkste visuele hulpmiddel om kennis over te dragen aan de studenten. In de loop van de twintigste eeuw maakte deze techniek plaats voor de fotografie. De namen van Suurmond en Polano zijn onlosmakelijk verbonden met de uitgave van *Dermatologie in beeld*, een boek met louter dermatologische afbeeldingen dat in 1974 voor het eerst uitkwam. Generaties studenten geneeskunde, zowel binnen als buiten Leiden, hebben hier hun voordeel mee gedaan.

Gaandeweg werd de fotografie steeds belangrijker en gangbaarder, niet alleen om kennis over te dragen, maar ook om met collega's te communiceren of om een uitgangssituatie van een huidziekte vast te leggen. Dat gebeurde bijvoorbeeld veel bij atypische moedervlekken die dan met een jaarlijkse fotografie werden gecontroleerd. Later werd het ook gebruikelijk om de resultaten van een behandeling te volgen. Daarmee deed de fotograaf zijn intrede in het ziekenhuis. Aanvankelijk alleen in de academische centra, later ook in andere ziekenhuizen.

HISTORISCHE ACHTERGROND

Al sinds de introductie van 'beelden' speelt de discussie: wat zien we hier eigenlijk? Het klassieke voorbeeld is de introductie van de beeldvormende röntgendiagnostiek. Plotseling zagen artsen zich genoodzaakt vele vergaderuren in te ruimen om consensus te bereiken over de interpretatie van röntgenbeelden. Voormalig hoogleraar Televisie, Media en Cultuur (Universiteit van Amsterdam) en huidige KNAW-voorzitter José van Dijk schreef hierover een verhelderend boek. [1] Ook de fameuze cultuurfilosoof en schrijver Susan Sontag schreef over fotografie in relatie tot de werkelijkheid. In haar ogen verruimt de fotografie onze horizon, maar krijgt een foto pas betekenis binnen een context. [2] Dat lijkt mij juist want stel dat we een foto van de huid laten beschrijven door een patiënt, een dermatoloog, een kunstcriticus en een journalist, dan krijgen we verschillende versies van een werkelijkheid.

OPHEFFING

Terug naar dermatologie. De fotografie is niet meer weg te denken. Mede door teledermatologie heeft deze een grote vlucht genomen. Patiënten met huidklachten hoeven niet te worden doorverwezen en (ernstige) huidziekten worden eerder ontdekt. Ondertussen blijft de interpretatie van fotografische beelden iets wat zorgvuldig moet worden bewaakt. Ook dermatologen hebben consensus moeten bereiken over wat zij

op foto's zagen (denk maar aan dermatoscopie). Geen medisch-klinisch vakgebied is zo nauw verbonden met (medische) fotografie als dermatologie. Geen wonder dat in alle ziekenhuizen medische fotografen in dienst kwamen, die vooral werden ingeschakeld door dermatologen. Onlangs bereikte ons een vraag van een collega uit een groot medisch centrum: het ziekenhuis wil de afdeling Medische Fotografie opheffen. Heeft de NVDV richtlijnen over de noodzaak van het vastleggen van foto's? Het antwoord moest luiden: ten dele. In de richtlijn *ulcus cruris*, de richtlijn *melanoom* en in de kwaliteitsstandaard *wondzorg* staat de aanbeveling afwijkingen bij voorkeur digitaal vast te leggen. In zowel de richtlijn BCC als de richtlijn PCC ontbreekt een dergelijke aanbeveling. Ook onze andere richtlijnen melden hier niets over, en evenmin het normenrapport. Is daarmee de kous af? Niet echt, we denken dat we als bestuur ons moeten uitspreken over nut en vooral noodzaak van foto's in de verslaglegging. Daarbij rekening houdend met de explosieve democratisering van het beeld: nu iedereen een smartphone heeft, worden we dag na dag overstelpt door foto's. Een uitspraak echter of elk ziekenhuis – volgens de NVDV – verplicht is een afdeling Medische Fotografie in te richten, lijkt echter op voorhand een brug te ver.

TOEKOMSTBEELDEN

Hoe ziet de toekomst eruit? Wat doen de dermatologen als alle ziekenhuizen uit bezuinigingsoverwegingen hun fotoafdeling opheffen? Misschien gaan zij alternatieven zoeken en een deel van hun statusvoering in zelfgemaakte foto's vastleggen. Want laten we wel zijn, een foto legt een exacerbatie minstens zo goed vast als een klassieke beschrijving van efflorescenties. Het is natuurlijk niet de bedoeling de efflorescentieleer overboord te gooien. De efflorescentieleer blijft de hoeksteen van de dermatologische diagnostiek en is ook een onmisbaar instrument in de opleiding. Overschat daarbij niet de vaardigheden van dermatologen inzake fotograferen. Een collega van mij zou foto's maken van een operatie. Uiteindelijk bleek achteraf dat deze collega een reeks selfies had genomen. Het moge duidelijk zijn dat dit niet onze jongste dermatoloog was ...

LITERATUUR

1. Van Dijk J. *Het transparante lichaam – Medische visualisering in media en cultuur*. Amsterdam: Amsterdam University Press, 2001.
2. Sontag S. *Over fotografie*. Utrecht: Bruna, 1981.

CORRESPONDENTIEADRES

Birgitte Maessen-Visch

E-mail: birgittemaessen@kpnplanet.nl



Introductie van dupilumab voor ernstig constitutioneel eczeem

M.L.A. Schuttelaar¹, M.S. de Bruin-Weller^{1,2}, A.J. Oosting¹, R.A. Tupker¹, B. Arents¹, Ph.I. Spuls²

Tijdens de algemene ledenvergadering (ALV) in Maastricht op 1 december 2017 informeerde het bestuur de leden over de introductie van dupilumab voor patiënten met ernstig constitutioneel eczeem (CE). Het middel is sinds 1 januari 2018 beschikbaar, maar om dat te realiseren hebben de NVDV en de patiëntenvereniging VMCE wel enkele toezeggingen moeten doen aan de verzekeraars. Doel van die toezeggingen is om te verzekeren dat dupilumab uitsluitend ingezet wordt voor de behandeling van patiënten die met de bestaande immunosuppressieve behandeling niet meer uitkomen.

Wanneer een nieuw geneesmiddel op de markt komt met een verwachte budgetimpact van boven de veertig miljoen - wat met dupilumab kan gebeuren als het bij een te grote groep patiënten wordt toegepast - kan zo'n geneesmiddel in een zogenoemde sluis worden geplaatst. Plaatsing in de sluis kan een aanzienlijke vertraging geven in de beschikbaarheid van het geneesmiddel voor patiënten. Blijft het bedrag echter onder de veertig miljoen dan wordt het financiële risico beperkter ingeschat en kan dit middel sneller op de Nederlandse markt komen omdat het niet in aanmerking komt voor de sluis. Berekeningen op basis van het aantal patiënten in Nederland dat voor dupilumab in aanmerking komt (ongeveer 2600), wijzen erop dat we waarschijnlijk onder de veertig miljoen blijven als we de indicatiestelling scherp stellen. [1] Daarvoor moesten de NVDV en de VMCE enkele toezeggingen doen, onder andere door het opstellen van criteria waaraan het gebruik moet voldoen en door een landelijke registratie bij te houden van alle patiënten die dit middel krijgen. Naast het financiële aspect en de afweging met betrekking tot de sluis, is het doel van die toezeggingen om te bewerkstelligen dat dupilumab doelmatig wordt ingezet en dat het resultaat van de behandelingen wordt vastgelegd.

Nadat hierover overeenstemming was bereikt met de zorgverzekeraars, gaf de Nederlandse Zorg Autoriteit (NZa) groen licht voor de introductie op de Nederlandse markt vanaf 1 januari 2018. In principe kan elke dermatoloog vanaf heden het middel voorschrijven aan CE-patiënten die hiervoor in aanmerking komen.

Om alles in goede banen te leiden, heeft het bestuur een Toetsingscommissie in het leven geroepen om de aanvragen voor dupilumab door dermatologen te toetsen aan de gezamenlijk (ZN/NVDV/VMCE) afgesproken criteria (zie kader) en dermatologen bij problemen te begeleiden. De Registratiecommissie, die sinds 2015 bestaat, is gevraagd een registratiesysteem op te zetten voor centra die niet deelnemen aan de reeds bestaande registratiesystemen Dupiday en TREAT.

De op de ALV (Maastricht) gepresenteerde criteria zijn:

Dermatologisch centrum:

1. Het centrum geeft aantoonbaar instructie en begeleiding bij lokale therapie door verpleegkundigen en/of doktersassistenten door middel van aparte spreekuren.
2. De dermatoloog heeft ervaring met het voorschrijven en monitoren van de volgende immunosuppressiva: ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur.
3. Het centrum/de dermatoloog is bereid de respons op dupilumab te volgen en vast te leggen middels EASI, DLQI en POEM bij start dupilumab, controle na drie maanden en bij stoppen van behandeling (dus op drie meetmomenten).

Patiëntkenmerken:

4. Falen van lokale behandeling (met adequate begeleiding en instructie) en een periode van minimaal vier maanden behandeling met een of meerdere orale immunosuppressiva (ciclosporine, azathioprine, methotrexaat, mycofenolaat mofetil/mycofenolzuur) in een adequate dosis, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.
De verzekeraars verenigd in Zorgverzekeraars Nederland hebben deze criteria geaccordeerd.

Verzekeraars vergoeden uitsluitend dupilumab op voorwaarde dat de Toetsingscommissie van de NVDV een positief advies geeft inzake de indicatiestelling voor de betreffende patiënt. De daadwerkelijke vergoeding hangt af van afspraken tussen het Dermatologisch centrum en zorgverzekeraars. Het is dus belangrijk om die afspraak als centrum met verzekeraars te maken alvorens de casus aan te melden bij de Toetsingscommissie. Met de verzekeraars is afgesproken dat de Toetsingscommissie halfjaarlijks rapporteert hoeveel patiënten per verzekeraar per dermatologisch centrum dupilumab gebruiken. De Toetsingscommissie oordeelt over de criteria op patiënt-niveau, maar heeft geen controlefunctie. De verzekeraar controleert achteraf of de centra/ ziekenhuizen zich aan de gemaakte afspraken/ criteria hebben gehouden. Dermatologen

¹ Leden van de Toetsingscommissie dupilumab NVDV

² Leden Registratiecommissie NVDV

die hun patiënten met dupilumab willen behandelen, kunnen het toetsingsformulier via de D-page elektronisch invullen en versturen. De werkwijze van de Toetsingscommissie staat daar ook beschreven.

Voor ziekenhuizen/ centra die vooralsnog niet zijn aangesloten bij de academische centra die al over registratiesystemen beschikken (1. Dupiday, operationeel in UMCU, UMCG en Radboud, inmiddels uitgebreid tot in totaal vier academische centra en vier perifere centra, en 2. TREAT gebruikt door AMC / VUmc [2,3]), bestaat de mogelijkheid van de D-page de formulieren voor het meten van de EASI, DLQI en POEM te downloaden. Ook vindt men op de D-page hoe men EASI, DLQI en POEM kan invullen. Het is de bedoeling dat dit op korte termijn ook elektronisch mogelijk is, maar daarvoor moet eerst een goede NVDV-governancestructuur worden afgesproken. Die is in de maak. Zolang die er niet is, worden alle dermatologen die vanaf heden patiënten willen behandelen met dupilumab en die niet zijn aangesloten bij een van de hier bovengenoemde elektronische registratiesystemen, geacht op uitgedraaide formulieren de gegevens in te vullen. In een later stadium zullen we deze gegevens dan moeten invoeren. Het bureau van de NVDV zal daarbij ondersteuning bieden.

AANVRAAG INDIENEN BIJ DE TOETSINGSCOMMISSIE

Via een link op een besloten site van de NVDV - de zogenoemde D-page - kunnen dermatologen een aanvraag doen bij de Toetsingscommissie door online een formulier in te vullen via een beveiligde https-verbinding. De Toetsingscommissie heeft na inloggen op een besloten site (idem beveiligd met https) toegang tot al deze aanvragen, en kan deze online accorderen (of niet, en dan met omschrijving van de reden). E-mailverkeer inzake toekenning van het unieke ID-nummer van de aanvraag (ook voor afmelden) en akkoord/niet akkoord

zijn tevens geautomatiseerd. Via een andere besloten link kunnen dermatologen het stoppen van gebruik van dupilumab doorgeven onder vermelding van het toegekende ID-nummer van de aanvraag. Aangezien alle gegevens op een centrale en veilige plek worden vastgelegd, kan de Toetsingscommissie daarover rapporteren in de richting van verzekeraars zonder al te veel administratieve lasten.

Wat buiten de toetsing van de aanvraag valt, is het volgen van het effect van dupilumab met de gevalideerde instrumenten EASI, DLQI en POEM. Aangezien daarvoor meer patiëntengegevens moeten worden vastgelegd, wordt daarvoor nu de governancestructuur ontworpen. Evenwel worden in de academische centra, of in daaraan gelieerde perifere centra, deze gegevens al wel vastgelegd in de reeds tot hun beschikking staande registers.

LITERATUUR

1. Garritsen FM. Use of oral immunosuppressive drugs in the treatment of atopic dermatitis in the Netherlands. Hoofdstuk 3 (submitted) uit haar proefschrift, Accepted manuscript, JEADV Januari 2018.
2. Spuls PI, Gerbens LAA, Apfelbacher CJ, et al. The international TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: an initiative to harmonise data collection across national atopic eczema photo- and systemic therapy registries. *J Invest Dermatol* 2017;137(9):2014-6.
3. Gerbens LA, Boyce AE, Wall D, Barbarot S, et al. TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce: protocol for an international Delphi exercise to identify a core set of domains and domain items for national atopic eczema registries. *Trials* 2017;18(1):87. doi: 10.1186/s13063-016-1765-7.

CORRESPONDENTIEADRES

Marie-Louise Schuttelaar

E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl

VARIA

Haarsplit

De oude Grieken en hun goden droegen baarden en Diogenes vroeg spottend aan gladgeschoren mannen: 'Ben je een man of een vrouw?' In het republikeinse Rome werd een gladde kin eveneens als een teken van verwijfdheid beschouwd, maar niet in het keizerlijke Rome. Baarden hielpen de tweedeling van het christendom duidelijk te maken: de Latijnse priesters schoren zich, de oosters-orthodoxe geestelijken lieten een lange baard staan. Mohammed had een volle baard die hij parfumeerde en moslims leggen nog steeds een eed af 'bij de baard van de profeet'. Sommige religies verplichten mannelijke volgelingen baarden en afhangende snorren te laten staan. Chassidische joden nemen Leviticus 19:27 letterlijk ('ook zult gij de hoeken uws baards niet verderven') en vele Sikhs knippen nooit een lichaamshaar af.
@Bron = Daniel McNeill. *Het gezicht*.



CORRESPONDENTIEADRES

Redactie

E-mail: redactie@nvdv.nl

Antwoorden

1c, 2d, 3a, 4b, 5b, 6d

HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUUR 2)

Het betreft een huidexcisie die reikt tot in de diepe reticulair dermis. Het oppervlak toont compacte orthokeratose tot hyperkeratose. In de epidermis, papillaire en oppervlakkige reticulair dermis ligt een asymmetrische proliferatie van melanocyten. In het grensvlak zijn deze melanocyten overwegend in nesten gelegen. Tevens zijn er in de epidermis losliggende, atypische melanocyten die opstijgen tot in het stratum granulosum (ascentie).

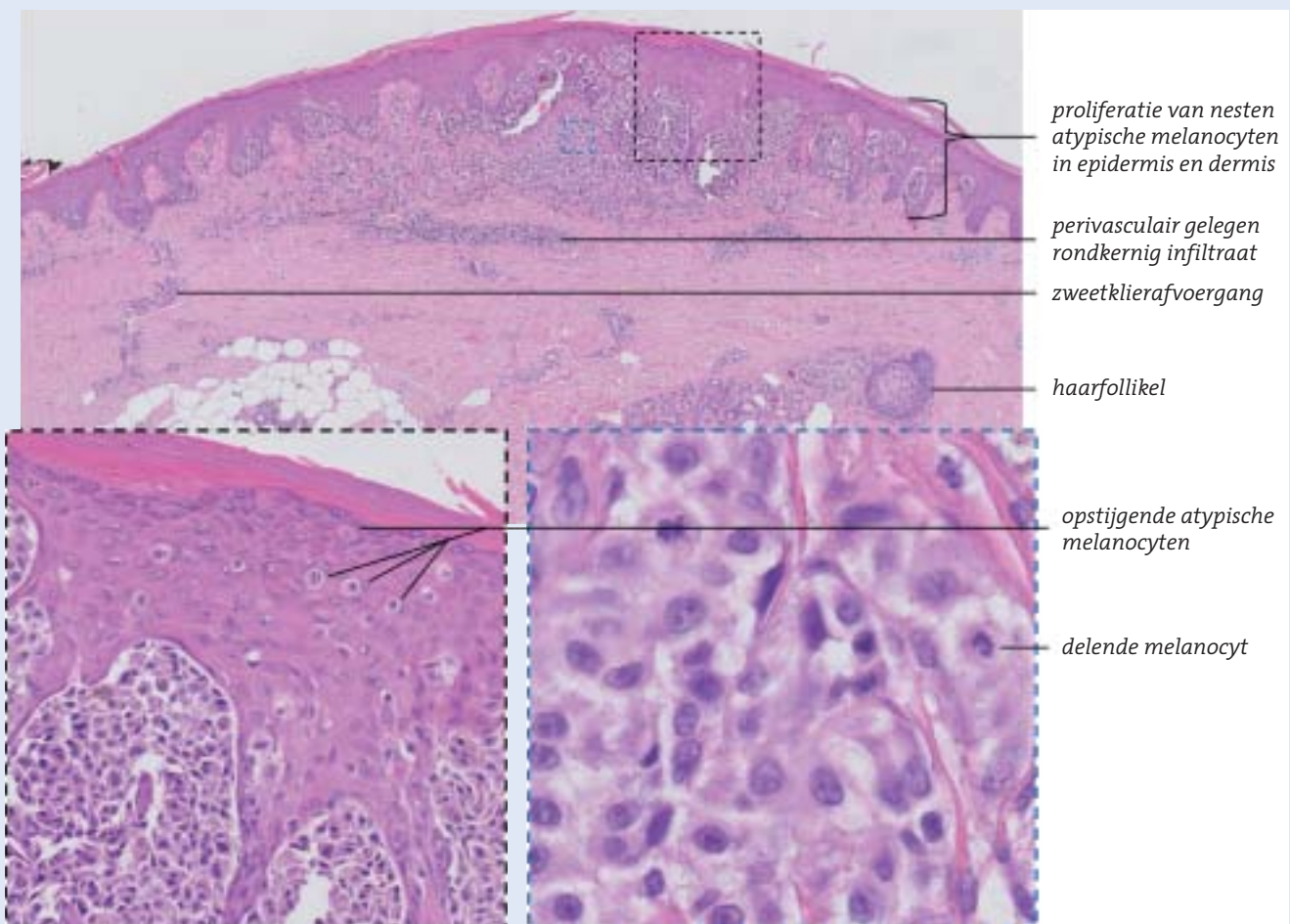
In de dermis zijn de melanocyten meer diffuus gelegen met verlies van uitrijping naar basaal en tonen een epithelioïd aspect met ruim cytoplasma. De melanocyten vertonen atypie in de vorm van wisseling in kernvorm en -grootte met hyperchromasie en prominente nucleoli. Deze atypische kenmerken zijn uniform door de gehele laesie aanwezig. Hoog in de dermis zijn enkele mitosefiguren te zien. Sommige melanocyten bevatten ophoping van fijnkorrelig pigment. Er is met name aan de basis van de laesie een spaarzaam lymfocytair infiltraat aanwezig, dat vooral perivascularair gelegen is.

DIAGNOSE

Superficieel spreidend melanoom.

BESPREKING

Klassiek worden cutane melanomen ingedeeld in de volgende groepen: lentigo-malignamelanoom, superficieel spreidend melanoom, nodulair melanoom, acrolentigineus melanoom, desmoplastisch melanoom en een overige groep (onder andere nevoid melanoom, melanoom ontstaan in een blauwe naevus, myxoid melanoom). Melanomen kunnen uit pre-existente melanocyttaire naevi, maar ook de novo ontstaan. Er wordt van oudsher verondersteld dat er twee groeifasen te onderscheiden zijn: een horizontale en een verticale, waarbij eerst horizontale expansie van intra-epidermale melanocyten optreedt, gevolgd door verticale proliferatie. Het risico op metastasering neemt toe met de diepte van invasie.



Figuur 2.

Met de komst van moleculaire technieken en mutatieanalyse is het niet ondenkbaar dat de indeling van melanomen zich in de toekomst meer op moleculaire kenmerken zal richten en dat een dergelijke indeling tot betere individuele behandelstrategieën zal leiden. Momenteel wordt mutatieanalyse vooral gebruikt om de geschiktheid voor verschillende *targeted* middelen (bijvoorbeeld gericht op BRAF, MEK, CTLA-4, PD-1) te beoordelen bij inoperabel melanoom. Mogelijk komen dergelijke technieken ook beschikbaar voor diagnostiek van melanocyttaire laesies, nog voordat deze worden geëxcideerd.

Histologisch toont een superficieel spreidend melanoom typisch een vrij grote (> 5 mm), asymmetrische proliferatie van melanocyten met een veelal onscherpe laterale begrenzing. De nesten melanocyten in de epidermis en dermis vertonen een wisselende celrijkdom en zijn onregelmatig gerangschikt. De contouren van de pre-existente epidermis worden daarbij aangetast (epidermale consumptie), soms met ulceratie van het oppervlak. De melanocyten tonen atypische kenmerken zoals wisselende cel- en kerngrootte, irregulaire kernvorm, hyperchromasie en aanwezigheid van prominente nucleoli. Ook is er vaak opstijging van individuele, atypische melanocyten tot in het stratum granulosum (ascentie). Dit kenmerk is zeer suspect voor een melanoom, met name wanneer het in de periferie van de laesie voorkomt. In de dermis is vaak een lymfocytair infiltraat aanwezig, meestal bandvormig of perivasculair gelegen. De melanocyten in de (diepe) dermis tonen eenzelfde aspect als de melanocyten aan het oppervlak: er is dus geen uitrijping aanwezig. Waar delingsfiguren in de epidermale nesten soms ook kunnen voorkomen in benigne melanocyttaire naevi, behoren deze niet of in mindere mate aanwezig te zijn in de dermale component. De correlatie tussen kliniek en histologie van een superficieel spreidend melanoom, wordt in tabel 1 weergegeven.

Voor de histologische differentiële diagnose is het van belang eerst vast te stellen of het om een melanocyttaire proliferatie gaat. Met name de (extramammaire) ziekte van Paget, gemetastaseerd mammacarcinoom en de pagetoïde variant van de ziekte van Bowen kunnen alle lijken op een melanoom door een vergelijkbare pagetoïde uitbreiding van cellen in de epidermis. Bij twijfel zal een immunohistochemische kleuring (S100, SOX-10 en/of Melan A) helpen dit onderscheid te maken.

Indien er sprake is van een melanocyttaire proliferatie met atypische kenmerken behoort een dysplastische melanocyttaire naevus tot de belangrijkste differentiële diagnose. Bij een dysplastische naevus kunnen de melanocyten ook enige mate van architecturale en cytonucleaire atypie vertonen, maar dit is vaak minder uitgesproken en dermale delingen en ascentie (met name in de periferie van de laesie) behoren niet, of in mindere mate aanwezig te zijn. Ook vertoont de epidermis een meer regelmatige verlenging van de retelijsten zonder epidermale consumptie, veelal met nestvorming tussen de toppen van de retelijsten waardoor zogenoemde brugvorming optreedt. Tot slot is er vaak een fibroblastaire reactie te zien in het tussenliggend stroma.

Indien er uitgesproken ascentie van melanocyten aanwezig is, dienen ook andere soorten melanocyttaire proliferaties te worden overwogen waarin ascentie een toegestaan kenmerk is, zoals melanocyttaire naevi op de acra en spitznaevi. Het onderscheid tussen een superficieel spreidend melanoom en verworven of congenitale melanocyttaire naevi zit hem verder vooral in de mate van atypie. Bij de laatste hoort dit niet tot slechts zeer gering aanwezig te zijn. Indien dit wel meer uitgesproken aanwezig is, maar de andere factoren onvoldoende zijn voor de diagnose melanoom, kan de term MELTUMP (*melanocytic tumour of unknown malignant potential*) gebruikt worden voor samengestelde laesies, of SAMPUS (*superficial atypical melanocytic proliferation of unknown significance*) voor oppervlakkige laesies.

Tabel 1. Superficieel spreidend melanoom, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Asymmetrie in kleur, hetzij met het blote oog dan wel met de dermatoscoop zichtbaar	Onregelmatige verticale en/of horizontale distributie van (nesten) melanocyten met wisselende pigmentatie: <ul style="list-style-type: none"> - zwart: melanine in stratum corneum - donkerbruin: melanine in de epidermis - bruin: melanine langs de basale membraan - grijsblauw: melanine in de papillaire dermis - staalblauw: melanine in de reticulaire dermis Verder wijst de kleur rood op neovascularisatie/ toegenomen of verwijde capillairen door inflammatie en de kleur wit (witter dan de omgeving) op regressie of fibrose
Onregelmatige begrenzing	Onregelmatige uitwaaiing van nesten en/of ascenderende melanocyten aan de rand van de laesie
Dermatoscopische structuren: <ul style="list-style-type: none"> - zwarte of donkerbruine dots - globules - structuurloze gebieden - ulceratie 	<ul style="list-style-type: none"> - ascentie van melanocyten of transepidermale eliminatie van melanine - nesten melanocyten - regressie/ fibrose - epidermale consumptie met onderbreking van de epidermis

LITERATUUR

1. Massi & LeBoit. *Histological diagnosis of nevi and melanoma, 2nd edition, Springer 2014.*
2. Mooi & Krausz. *Pathology of melanocytic disorders, 2nd edition, Taylor & Francis Ltd 2007.*
3. James Patterson. *Weedon's skin pathology, 4th edition, Elsevier 2016.*

Antwoorden

1. Kenmerken van niet-melanocytair laesies zoals een basaalcelcarcinoom, angioom en een verruca seborrhoeica ontbreken. Er is asymmetrie in 1 as qua kleur. We zien een matig scherp begrensde roze laesie met centraal een crust (groene pijl), caudaal een grijsblauwe verkleuring (zwarte pijl) en onregelmatig gedistribueerde atypische vaatjes (rode pijl) (figuur 4).

2. Op basis van de kliniek en dermatoscopie konden we geen definitieve diagnose stellen. Voor de differentiële diagnose dachten we aan een amelanotisch melanoom, een geïrriteerde dermale naevus of een fibroom. Histopathologisch onderzoek stelde de diagnose spoelcellig melanoom met een breslowdikte van 1,4 mm zonder ulceratie of microsattelitose.

Het spoelcellig melanoom is een relatief zeldzame vorm melanoom, berustend op een proliferatie van atypische spoelcellige maligne melanocyten bij histologisch onderzoek. [1]

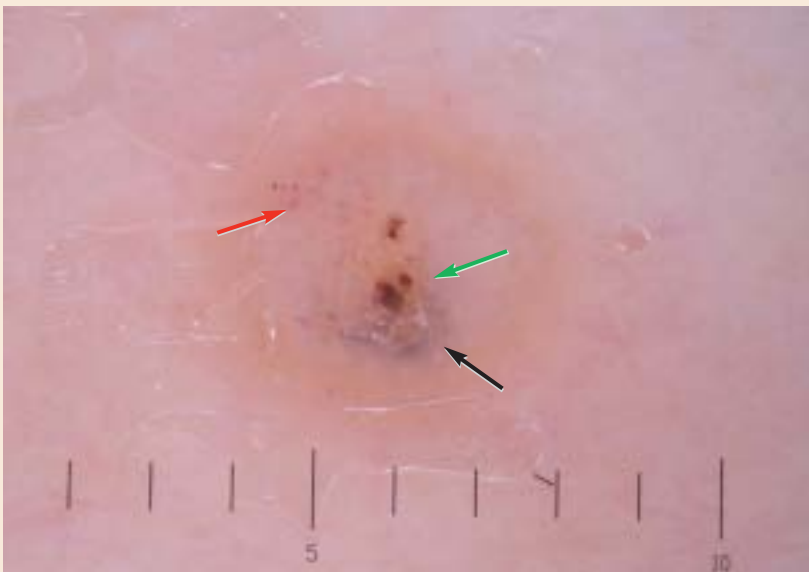
Meestal betreft het een amelanotisch melanoom. [2] Het kan overal op het lichaam ontstaan, met een voorkeur voor de aan zon blootgestelde gebieden. In meer zeldzame gevallen kan het ook op handpalmen, voetzolen en slijmvliezen voorkomen. [1]

Het desmoplastisch melanoom is een variant van het spoelcellig melanoom, en ontstaat meestal in een gebied met zonneshade zoals het hoofd-halsgebied. Klinisch wordt hierbij vaak een amelanotische of littekenachtige papel of plaque gezien.

Histologisch onderscheidt het zich van het spoelcellig melanoom doordat de spoelcellige melanocyten omgeven worden door dens collageen. [3] Dit was in onze casus niet het geval.

In de literatuur is weinig bekend over specifieke dermatoscopische kenmerken van het spoelcellig melanoom. In het geval van een amelanotisch melanoom worden geen melanocytair kenmerken bij dermatoscopie gezien. Een atypisch vaatpatroon met irregulair atypische vaatjes, zoals in onze casus werd gezien, of witroze gebieden kunnen dan een mogelijke aanwijzing zijn. [4]

3. Patiënt werd verwezen naar de oncologisch chirurg voor therapeutische re-excisie. Een sentinel node procedure werd besproken, maar daar zag patiënt vanaf. Patiënt zal verder periodiek gecontroleerd worden volgens de oncologische richtlijnen.



Figuur 4. Dermatoscopisch beeld.

LITERATUUR

1. Massi G, Leboit PE. Histological diagnosis of nevi and melanoma. Darmstadt: Steinkopff, Springer, 2004:431-42.
2. Weissinger SE, et al. A diagnostic algorithm to distinguish desmoplastic from spindle cell melanoma. *Mod Pathol* 2014;27(4):524-34.
3. Chen LL, et al. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(5):825-33.
4. Pizzichetta MA, et al. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol* 2004;150(6):1117-24.