

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, dr. F.M. Garritsen

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

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

TIPS & TRICKS

Dr. H.J. Bovenschen

AIOS REDACTEURN

Amsterdam, J.L. Klatter; Leiden, dr. S.M. Habib;
Groningen, F.M. Homan; Maastricht, C. Chandeck;
Nijmegen, dr. A.M. Oostveen; Rotterdam, dr. A.J. Onderdijk;
Utrecht, dr. 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 vervoerd, openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op andere wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld;

INHOUD

ARTIKELN

- 3** Erfelijk en familiair melanoom
7 Aanvullend onderzoek bij aplasia cutis congenita op de scalp
14 Conjunctivitis als bijwerking van dupilumab bij constitutioneel eczeem

INTERVIEW MET OUD-VOORZITTER

- 19** Carla Bruijnzeel-Koomen: "Focus op kwaliteit!"

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

- 23** Neutrofiele dermatose van de handen
27 'Music box spine dermatosis'

DERMATOLOGIE DIGITAAL

- 29** To share or not to share ...

VAN DETAIL NAAR DIAGNOSE

KENNISQUIZ

- 32** Dermatopathologie

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

- 34** Cumulatief risico op huidtumoren bij patiënten met het lynchsyndroom

PROEFSCHRIFT

- 38** A bird's-eye view on eczema

HUID IN DE BELLETRIE

- 43** Ode aan de literaire figurant

DERMATOLOGIE IN DE KUNST

- 46** Huidveroudering in het gelaat: kunstzinnig verbeeld

VERENIGING

- 50** Manpowerplanning dermatologie
52 PROMs bij constitutioneel eczeem

COVERFOTO

Hyperemie limbus en limbale vascularisatie: zie ook het artikel op pagina 14.

evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op 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.



Erfelijk en familiair melanoom

A.B. Halk¹, T.P. Potjer², N.A. Kukutsch³, H.F.A Vasen⁴, F.J. Hes⁵, R. van Doorn³

De meeste tumoren, ook melanomen, worden veroorzaakt door een samenspel van erfelijke factoren en schadelijke omgevingsfactoren. In de klinische praktijk wordt onderscheid gemaakt tussen drie hoofdgroepen: 1. 'erfelijke kanker', veroorzaakt door een aangetoonde kiembaanmutatie, 2. 'familiaire kanker', veroorzaakt door een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren, waarbij verschillende familieleden aangedaan zijn en de bijdrage van erfelijke factoren groot is en 3. 'sporadische kanker', waarbij vooral schadelijke omgevingsfactoren een rol spelen met slechts een geringe invloed van genetische factoren. Op basis van deze omschrijving is ongeveer 5% van alle vormen van kanker erfelijk bepaald, 10-15% is familiair en 80-85% is sporadisch.

Bij 'erfelijke kanker' is de kans op kanker voor individuen met erfelijke aanleg vaak sterk verhoogd en kan door DNA-diagnostiek bij familieleden worden bepaald wie wel en wie niet de erfelijke aanleg heeft. Bij 'familiaire kanker' is het risico op ziekte minder sterk (veelal matig) verhoogd en stoelt de risicobepaling niet op DNA-diagnostiek, maar op het aantal aangedane familieleden, de leeftijd(en) van diagnose en de graad van verwantschap. Bij 'sporadische kanker' is voor naaste familieleden de kans op kanker in het algemeen slechts licht verhoogd ten opzichte van het populatierisico, waarbij preventieve maatregelen anders dan bevolkingsonderzoek meestal niet aan de orde zijn.

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is een landelijk expertisecentrum voor (familiaal) melanoom. Op de afdeling Dermatologie worden jaarlijks meer dan duizend patiënten met familiair en erfelijk melanoom gezien en op de afdeling Klinische Genetica wordt DNA-diagnostiek voor deze groep patiënten en hun verwanten verricht. Bij 10% van de patiënten met melanoom is één of meer familieleden aangedaan. Bij naar schatting 20-30% van hen kan een oorzakelijk gendefect worden aangetoond. [1] Net zoals bij andere erfelijke tumorsyndromen worden diagnoses en begrippen vaak inconsistent gebruikt. De ontdekking van oorzakelijke genetische defecten heeft invloed gehad op de terminologie. Hier presenteren wij aanbevelingen voor terminologie, classificatie en criteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus. Daarnaast geven wij adviezen ten aanzien van dermatologische surveillance en ander aanvullend onderzoek bij patiënten met familiair voorkomen van melanoom.

DIAGNOSTIEK

Verdenking verhoogd risico melanoom op klinische gronden

Voor de diagnose familiair melanoom is de volgende definitie opgesteld (figuur 1*):

- Familie met drie verwanten met invasief melanoom waarvan twee eerstegraadsverwanten, waarbij de aangedane personen eerste- of tweedegraads verwant moeten zijn
- Familie met twee eerstegraadsverwanten met invasief melanoom waarvan één verwante met multipale melanomen

Patiënten die voldoen aan bovenstaande criteria, geïndiceerd als #1 in het stroomdiagram (figuur 1) en tabel 1, dienen te worden verwezen naar de klinisch geneticus voor genetische counseling. In samenspraak met de klinisch geneticus kan de patiënt kiezen voor het verrichten van DNA-onderzoek naar pathogene varianten in bekende melanoompredispositiegenen. Bij 20-30% van de patiënten die voldoen aan de genoemde criteria voor familiair melanoom kan een oorzakelijk gendefect worden aangetoond (#3-5); in de andere gevallen is de genetische basis van de melanoompredispositie niet bekend en is het risico op melanoom voor niet-aangedane familieleden afhankelijk van de presentatie (onder andere leeftijd en aantal melanomen) en de mate van familiaire belasting (#2 en #6).

Ook wanneer niet aan bovenstaande criteria voor familiair melanoom wordt voldaan, kan er verdenking bestaan op een erfelijke aanleg voor melanoom. Wanneer wordt voldaan aan de volgende kenmerken wordt ook geadviseerd te verwijzen naar de klinisch geneticus (figuur 1.**) (#7):

- Familie met twee eerstegraadsverwanten met een invasief melanoom waarvan ten minste één gediagnostiseerd < 40 jaar
- Familie met twee eerstegraadsverwanten met invasief melanoom en een verwante met pancreascarcinoom (aan dezelfde kant in de familie)
- Familie waarbij naast cutaan melanoom ook oogmelanoom, mesothelioom, niercelcarcinoom, of BAP1-geïnactiveerde melanocytair naevi voorkomen (verdenking op BAP1-geassocieerd erfelijk tumorsyndroom)
- Persoon met drie of meer melanomen, of melanoom en pancreascarcinoom
- Persoon met melanoom vastgesteld op uitzonderlijk jonge leeftijd (< 18 jaar)

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

² Aios klinische genetica, afdeling Klinische Genetica, LUMC, Leiden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, LUMC, Leiden

⁴ Gastro-enteroloog, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, LUMC, Leiden

⁵ Klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, LUMC, Leiden

Een belangrijk onderdeel van het erfelijkheidsonderzoek door de klinisch geneticus is de verificatie van het tumortype van aangedane familieleden. Zo blijken in de praktijk vormen van huidkanker in de familie te worden verward. Een heteroanamnestic melanoom blijkt dan bijvoorbeeld na het opvragen van de medische gegevens een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom te zijn.

DNA-onderzoek

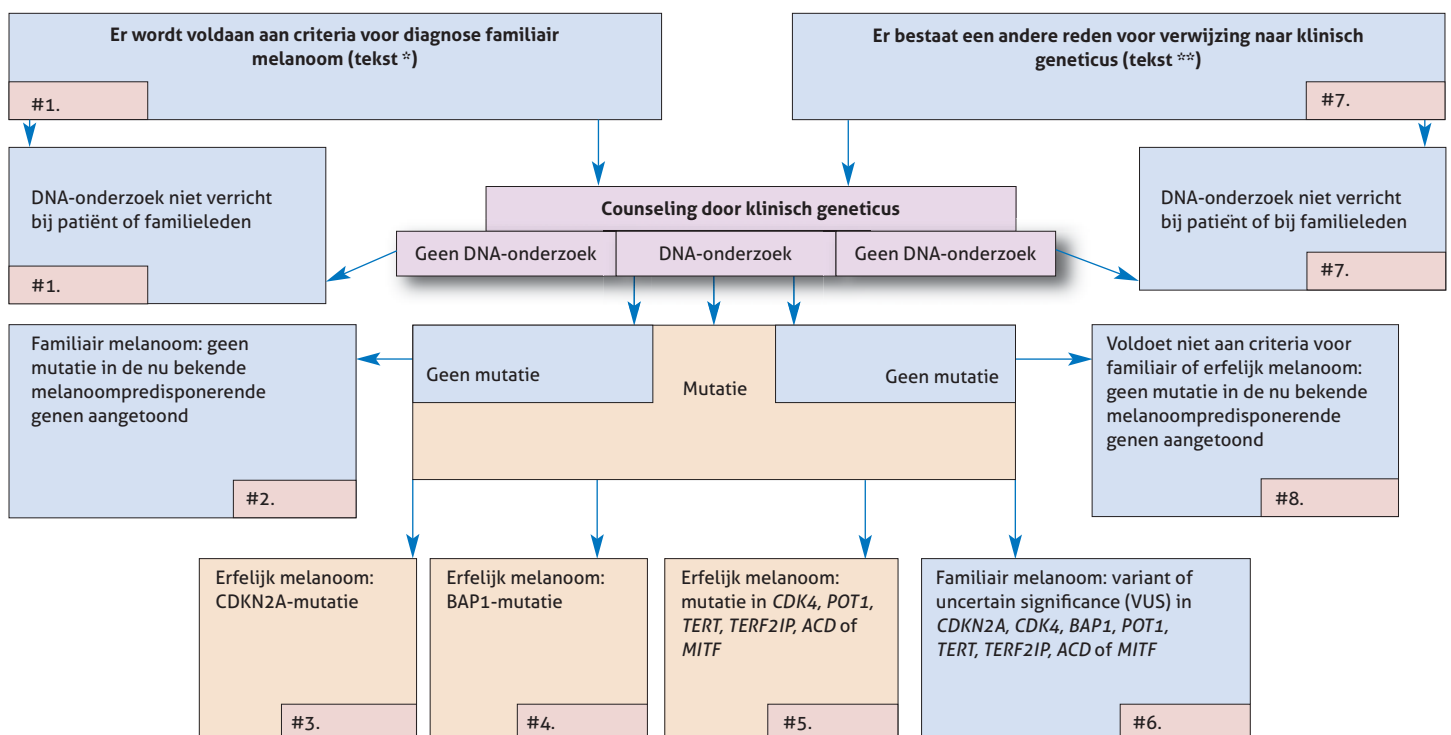
DNA-diagnostiek kan verschillende uitkomsten hebben. Er wordt van erfelijk melanoom gesproken als er een pathogene DNA-variant (ook [kiembaan]mutatie genoemd) is aangetoond in een bekend melanoompredispositiegeen. Momenteel zijn dit: *CDKN2A* (#3); *BAP1* (#4); *CDK4*, *TERT*, *POT1*, *TERF2IP*, *ACD* en *MITF* (#5). [1-3] Het meest frequent aangedane gen is het *CDKN2A*-gen (in circa 20-40% van de patiënten). In Nederland gaat het in de meeste gevallen om een specifieke genvariant, een 19-basenparendeletie in exon 2 die ook wel de p16-Leiden-mutatie wordt genoemd. De andere genen zijn elk verantwoordelijk voor ongeveer 1% van de gevallen.

Mensen met een *CDKN2A*-mutatie hebben gedurende hun leven circa 70-80% risico op het ontwikkelen van melanoom en 15-20% op het krijgen van pancreascarcinoom. Melanoom komt ook vaker multipel en op jongere leeftijd voor. De gemiddelde leeftijd van het eerste melanoom is 39 jaar. Bij dragerschap van de *CDKN2A*-mutatie komen ook meer hoofd-hals-tumoren voor; deze tumoren maken echter voornamelijk geen deel uit van diagnostische criteria. Voor andere genen is melanoomrisico nog niet geheel bekend in de Nederlandse populatie. Het melanoomrisico lijkt hoger te zijn bij een pathogene *TERT*- dan bij een pathogene *MITF*-mutatie. [3]

Soms wordt een DNA-variant in *CDKN2A* of een van de andere melanoompredispositiegenen aangetoond, waarbij het onduidelijk is of deze variant pathogeen is. Men spreekt dan van een *variant of uncertain significance* (VUS) of *unclassified variant* (#6). Bijvoorbeeld, van bepaalde missende mutaties in het *CDKN2A*-gen is het onzeker of deze de functie van de eiwitten verstoren. De beoordeling van pathogeniciteit berust onder meer op de familiegegevens, databases en computerprogramma's. Met aanvullend cosegregatie (overerving van de variant met het ziektebeeld) en functioneel onderzoek kan soms worden beoordeeld of dergelijke varianten pathogeen of onschuldig, niet-ziekteveroorzakend zijn.

In de praktijk blijkt dat deze verschillende uitkomsten verwarrend kunnen zijn voor de patiënten en hun familieleden. Zo kan als er geen mutatie is gevonden ten onrechte worden aangenomen dat er geen verhoogd risico op kanker bestaat. Daarnaast kan, als een onschuldige genvariant is gevonden, ten onrechte worden aangenomen dat een ziekteveroorzakende mutatie is vastgesteld. Deze aspecten verdienen speciale aandacht bij de erfelijkheidsvoorlichting aan patiënten en familieleden.

Wanneer bij een patiënt die voldoet aan de criteria voor familiair melanoom geen DNA-onderzoek plaatsvindt (#1), er geen pathogene genvariant in de nu bekende melanoompredispositiegenen kan worden aangetoond (#2) of het onduidelijk is of de gevonden genvariant pathogeen is (#6), blijft de klinische term familiair melanoom van kracht. Er zou bij de tweede genoemde groep patiënten (#2) sprake kunnen zijn van varianten in genen waarvan nog niet vastgesteld is dat deze geassocieerd zijn met verhoogd risico op melanoom, of van meerdere genetische factoren (polygene



Figuur 1. Stroomdiagram.

overerving), of er zou een belangrijke rol van omgevingsfactoren (ultraviolette straling) kunnen zijn, of een combinatie van genetische en omgevingsfactoren (multifactorieel). Ook zou het familiair voorkomen van melanomen op toeval kunnen berusten.

In het stroomdiagram (figuur 1) en tabel 1 komen de meeste, maar niet alle denkbare gevallen aan de orde. In het melanoom-expertisecentrum van het LUMC worden zeldzamere gevallen multidisciplinair overlegd.

Terminologie

De categorisatie in groepen die wordt aanbevolen, met de daarbij horende terminologie wordt samengevat in kolom 2 van tabel 1. Daarnaast adviseren wij drie begrippen vanwege

hun onduidelijkheid niet meer te gebruiken: dysplastischenaevussyndroom, *familial atypical multiple mole melanoma* (FAMMM) syndroom en de term 'mogelijk erfelijk melanoom' als diagnostische entiteit.

Dysplastischenaevussyndroom werd gebruikt voor patiënten met multipele dysplastische naevi, met of zonder familiaire belasting. Deze patiënten worden nu gewoonweg aangeduid als patiënten met multipele atypische naevi, zonder de term syndroom te gebruiken. De term FAMMM-syndroom werd gebruikt bij patiënten met erfelijk melanoom op basis van een *CDKN2A*-mutatie. De term kan verwarrend zijn, onder meer omdat niet alle patiënten multipele atypische naevi hebben. De term 'mogelijk erfelijk melanoom' als diagnostische entiteit om de groep patiënten aan te duiden die niet voldoet aan de familiarmelanoomcriteria, maar wel vanwege verdenking

Tabel 1. Aanbevolen terminologie en periodiek onderzoek per patiëntencategorie en diens eerste- en tweedegraadsverwanten.

Categorie	Aanbevolen terminologie diagnose patiënt	Periodiek onderzoek patiënt	Periodiek onderzoek eerstegraadsverwanten	Periodiek onderzoek tweedegraadsverwanten
#1.	Familiair melanoom: er is geen DNA-onderzoek bij patiënt of aangedane familieleden verricht.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#2.	Familiair melanoom: bij DNA-onderzoek werd geen bekende mutatie aangetoond.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#3.	Erfelijk melanoom op basis van een mutatie in het <i>CDKN2A</i> -gen (vaak p16-Leiden-mutatie).	Tweemaal per jaar dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd en onderzoek naar pancreascarcinoom vanaf de leeftijd van 45 jaar.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 20-jarige leeftijd.
#4.	Erfelijk melanoom - <i>BAP1</i> -mutatie.	Verwijzing naar BAP1 zorgpad LUMC: <ul style="list-style-type: none"> • jaarlijks dermatologische controle vanaf 20-jarige leeftijd. • jaarlijkse screening van de ogen door een oogarts vanaf 15-jarige leeftijd. • om het jaar echo abdomen en om het jaar MRI abdomen voor niercelcarcinoom vanaf 30-jarige leeftijd. • om het jaar MRI abdomen en om het jaar X-thorax gecombineerd met echo abdomen voor mesothelioom vanaf 30-jarige leeftijd. 	Jaarlijkse dermatologische controle door oogarts; geen beeldvormend onderzoek.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#5.	Erfelijk melanoom op basis van een mutatie in het <i>CDK4</i> , <i>POT1</i> , <i>TERT</i> , <i>TERF2IP</i> , <i>ACD</i> of <i>MITF</i> -gen.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd. Beleid in overleg met expertisecentrum.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd. Beleid in overleg met expertisecentrum.	Beleid in overleg met expertisecentrum.
#6.	<i>Variant of uncertain significance (VUS) in het CDKN2A, CDK4, POT1, TERT, TERF2IP, ACD- of MITF-gen.</i>	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd (als categorie #2) als wordt voldaan aan de criteria voor familiair melanoom.	Jaarlijks dermatologische controle vanaf 12-jarige leeftijd (als categorie #2) als wordt voldaan aan de criteria voor familiair melanoom.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#7.	Er is een indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus maar (nog) geen DNA-onderzoek verricht.	Beleid in overleg met expertisecentrum.	Beleid in overleg met expertisecentrum.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.
#8.	Er is een indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus maar bij DNA-onderzoek werd geen bekende mutatie aangetoond.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.	Geen adviezen, alleen geïndiceerd op basis van bevindingen.

van een eventuele erfelijke aanleg voor melanoom doorverwezen moet worden naar de klinisch geneticus (#7), kan leiden tot verwarring. [4]

FOLLOW-UP

De schema's voor periodiek onderzoek bij de verschillende patiëntencategorieën en hun eerste- en tweedegraadsverwanten worden samengevat in kolom 3, 4 en 5 van tabel 1.

Voor patiënten met een aangetoonde *CDKN2A*-mutatie (#3) is tweemaal per jaar controle van de huid geïndiceerd vanaf een leeftijd van 12 jaar. Patiënten met een *CDKN2A*-mutatie komen in aanmerking voor periodiek onderzoek naar pancreascarcinoom vanaf de leeftijd van 45 jaar en eerder wanneer dit tumortype op jongere leeftijd bij een familielid zou zijn aangetoond. [5] Voor eerstegraadsverwanten is eenmaal jaarlijks een huidcontrole geïndiceerd vanaf een leeftijd van 12 jaar; voor tweedegraadsverwanten eenmaal jaarlijks een huidcontrole vanaf de leeftijd van 20 jaar. Periodiek kan worden gestaakt wanneer binnen een familie met aangetoonde *CDKN2A*-mutatie deze mutatie bij de patiënt is uitgesloten.

In geval van familiair melanoom (geen DNA-onderzoek, geen pathogene genvariant aangetoond, of een VUS; #1, #2, #6) wordt zowel aan aangedane patiënten als eerstegraadsfamilieleden jaarlijkse controle door de dermatoloog geadviseerd vanaf de leeftijd van 12 jaar.

Bij een aangetoonde *BAP1*-mutatie (#4) worden patiënten in het LUMC verwezen naar het *BAP1*-tumorsyndroom-zorgpad. Dit zorgpad omvat jaarlijkse screening van de ogen door een oogarts vanaf de leeftijd van 15 jaar, jaarlijks onderzoek van de gehele huid door een dermatoloog vanaf 20 jaar en vanaf 30-jarige leeftijd tweejaarlijks radiologisch onderzoek (afwisselend echo/MRI gecombineerd met X-thorax) voor de diagnostiek van niercelcarcinoom en mesothelioom van de pleurae en het peritoneum. Voor eerstegraadsfamilieleden (niet getest) wordt controle door een dermatoloog en oogarts aangeraden maar geen beeldvormend onderzoek.

Het beleid bij varianten in de andere, uiterst zeldzame melanoompredispositiegenen (#5) wordt in overleg tussen dermatoloog en klinisch geneticus beoordeeld. DNA-diagnostiek van de zeldzame melanoompredispositiegenen kan helpen bij de diagnostiek. Voor de zeldzame pathogene genvarianten als *BAP1*, *MITF* en *POT1* is meer onderzoek nodig naar de uiting (fenotype) en penetrantie bij dragers.

Voor patiënten die (net) niet voldoen aan de criteria van familiair melanoom, wordt de keuze voor periodieke controle in multidisciplinair overleg (met onder andere dermatoloog en klinisch geneticus) per geval beoordeeld (#7, #8).

Het is in alle gevallen van belang dat patiënten bij controles zorgvuldige instructies krijgen over zelfinspectie van de huid en gepigmenteerde huidafwijkingen.

De bovengenoemde adviezen zijn aanwijzingen voor controles, waarbij nieuwe inzichten gevormd kunnen worden ten aanzien van frequentie en soort screening. Er kunnen ook redenen zijn om patiënten frequenter te zien dan hier geadviseerd. Ook zullen er waarschijnlijk in de komende jaren nieuwe oorzakelijke gendefecten worden geïdentificeerd

TOEKOMST

We richten in het expertisecentrum ons onderzoek op het identificeren van nieuwe oorzakelijke gendefecten bij patiënten met familiair melanoom en het verbeteren van de oncologische surveillance van dragers van specifieke pathogene genvarianten. Het verbeteren van het management van patiënten met een erfelijk verhoogd risico op melanoom, die multipel en op jongere leeftijd kunnen voorkomen, is een ander belangrijk doel. Hierbij wordt gebruikgemaakt van *total body*-fotografie en dermatoscopie en worden nieuwe modaliteiten voor de diagnostiek van gepigmenteerde huidafwijkingen zoals gedigitaliseerde beeldanalyse en raman-spectroscopie toegepast.

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

SAMENVATTING

Dit artikel presenteert aanbevelingen voor terminologie, classificatie en criteria voor verwijzing naar de klinisch geneticus bij patiënten met familiair voorkomen van melanoom. Daarnaast worden er adviezen gegeven ten aanzien van dermatologische surveillance en ander aanvullend onderzoek. De aanbevelingen zijn geformuleerd door dermatologen en klinisch genetici van het Leids Universitair Medisch Centrum die participeren in het landelijk expertisecentrum voor (familiaal) melanoom.

TREFWOORDEN

familiaal melanoom – erfelijk melanoom – familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) – DNA-onderzoek – *CDKN2A* – follow-up – aanbevelingen

SUMMARY

This article presents recommendations for terminology, classification and criteria for referral to the clinical geneticist in patients with familial melanoma. In addition, advice is given with regard to dermatological surveillance and other diagnostic screening procedures. The recommendations are proposed by dermatologists and clinical geneticists at Leiden University Medical Center who collaborate in the national center of expertise for (familial) melanoma.

KEYWORDS

familial melanoma – inheritable melanoma – familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) – DNA-tests – *CDKN2A* – follow-up – recommendations

CORRESPONDENTIEADRES

Anne Berthe Halk

E-mail: a.b.halk@lumc.nl



Aanvullend onderzoek bij aplasia cutis congenita op de scalp

C.E. Meccanici¹, E.J. Mendels²

Aplasia cutis congenita (ACC) is een zeldzaam ziektebeeld met een incidentie van 0,5-2,8 per 10.000 pasgeborenen [1] en wordt gekarakteriseerd door het plaatselijk ontbreken van de huid bij de geboorte. [2,3] De aandoening werd voor het eerst beschreven in 1767 door M. Cordon. [4] De laesies worden in 86% van de gevallen solitair op de hoofdhuid gezien (meestal rond de kruin) [5,6], maar kunnen ook op de romp en ledematen voorkomen. De omvang van de laesies varieert tussen de 0,5 en 200 cm² [6,7], maar is meestal kleiner dan 100 cm². Soms is ACC geassocieerd met andere lichamelijke afwijkingen of syndromen, waarvan het adams-oliversyndroom een bekende is. [1,2]

Op basis van het klinisch beeld kan onderscheid worden gemaakt tussen de volgende ACC-vormen:

- membraneus, gekenmerkt door een kleine ronde of ovale laesie met een scherp begrensd geïrodeerd, bulleus, verlittekend (als gevolg van heling in utero) of atrofisch en glimmend oppervlak en
- non-membraneus, zich presenterend als een groter, kartelig, irregulair defect met vaak diepere ulceraties (figuur 1). [8,9]



Figuur 1. Aplasia cutis congenita – non-membraneuze variant.

Laatstgenoemde komt in 30% van de gevallen voor en is soms erfelijk belast. [9] Een membraneuze ACC is het meest voorkomende type, kent geen duidelijke erfelijke component [9] en wordt soms samen gezien met het zogenoemde *hair collar sign*: een ring van langere, ruwere, dikkere, donkerdere haren ten opzichte van het overige hoofdhaar, gelegen rond het defect (figuur 2). [8,10]

De op dit moment meest gehanteerde classificatie voor de interpretatie van ACC is die van Frieden uit 1986 (tabel 1). Deze is gebaseerd op de locatie van de afwijking en de aanwezigheid van andere abnormaliteiten. [2] De uiteenlopende presentatie van ACC bemoeilijkt het vinden van één onderliggende oorzaak. [1] Endogene factoren (zoals foetus papyraceus, foutieve sluiting van de neurale buis, genetische afwijkingen en vaatafwijkingen) en exogene factoren (infecties, intra-uterien- of geboortetrauma, placentale infarctering en teratogenen) worden als mogelijke oorzaken beschreven. [11]



Figuur 2. Aplasia cutis congenita met 'hair collar sign'.

¹ Medisch student, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Gevolgen van ACC op de scalp zijn lastig te voorspellen. Kleine, oppervlakkige hoofdhuiddefecten genezen gemiddeld genomen gedurende de eerste weken tot maanden na de geboorte spontaan, waardoor er plaatselijk enkel een kale plek achterblijft. [5] Echter, 15 tot 30% van de patiënten blijkt een onderliggend defect van het periost, schedelbot en/of de dura te hebben. [2,3] Hierdoor bestaat door expositie van de hersenen en de sagittale sinus een risico op infectie, veneuze trombose en bloeding. [3] Daarnaast zijn cerebrale (vaat)malformaties bij ACC gerapporteerd. [12] In een studie waarbij men uitsluitend heeft gekeken naar de aanwezigheid van het *hair collar sign*, werd in 41% van de gevallen een onderliggende abnormaliteit gediagnosticeerd, waaronder een cerebrale veneuze malformatie (25%) en andere anomalieën in het centraal zenuwstelsel (12,5%). [10] Deze complicaties tezamen geven een mortaliteitsrisico van 20-55%. [13]

Omdat de gevolgen van ACC uitgebreid en levensbedreigend kunnen zijn, is adequaat aanvullend (beeldvormend) onderzoek belangrijk. Dit is met name van belang voor de grootste patiëntengroep met ACC met een solitair defect op de scalp (tabel 1, groep 1). [2] Echter, hierover is weinig bekend en bestaat geen protocol of richtlijn. Dit leidt tot onzeker, afwachtend of juist overdadig handelen. Want in welke gevallen is aanvullend onderzoek geïndiceerd? En welk aanvullend onderzoek dient dan te worden uitgevoerd? Om deze vragen te kunnen beantwoorden, werd een systematisch literatuuronderzoek verricht over aanvullend onderzoek bij solitaire ACC op de scalp. Op basis van de gevonden informatie doen wij hierover een voorstel.

Tabel 1. Friedens classificatie voor aplasia cutis congenita.

Groep	Karakteristieken	Overervingspatroon
1	Hoofdhuid ACC zonder multipale anomalieën	AD of sporadisch
2	Hoofdhuid ACC met geassocieerde abnormaliteiten van de ledematen	AD
3	Hoofdhuid ACC met geassocieerde epidermale en organoïde naevi	Sporadisch
4	ACC boven op embryologische malformaties	Afhankelijk van onderliggende ziekte
5	ACC met geassocieerde fetus papyraceus of placentale infarctering	Sporadisch
6	ACC geassocieerd met EB	Afhankelijk van type EB
7	ACC van extremiteiten zonder blaarvorming	AD of AR
8	ACC veroorzaakt door specifieke teratogenen	Geen
9	ACC geassocieerd met malformatiesyndromen	Variabel

ACC = aplasia cutis congenita; AD = autosomaal dominant; AR = autosomaal recessief; EB = epidermolysis bullosa

Tabel 2. Zoekstrategie per database.

Embase	('skin aplasia'/exp OR (((skin OR cutis OR cutan* OR dermal* OR scalp) NEAR/3 aplasia) OR (congenital NEAR/6 skin NEAR/3 (absen* OR defect* OR abnormal* OR anomal*))) :ab,ti)
Medline Ovid	(((((skin OR cutis OR cutan* OR dermal* OR scalp) ADJ3 aplasia) OR (congenital ADJ6 skin ADJ3 (absen* OR defect* OR abnormal* OR anomal*))) :ab,ti,kf.)
Web of Science	TS=(((skin OR cutis OR cutan* OR dermal* OR scalp) NEAR/2 aplasia) OR (congenital NEAR/5 skin NEAR/2 (absen* OR defect* OR abnormal* OR anomal*)))) AND DT=(article) AND LA=(english)
Cochrane Central	(((((skin OR cutis OR cutan* OR dermal* OR scalp) NEAR/3 aplasia) OR (congenital NEAR/6 skin NEAR/3 (absen* OR defect* OR abnormal* OR anomal*))) :ab,ti)
Google Scholar	"skin cutis cutaneous dermal scalp aplasia" "aplasia cutis" "absence*skin" congenital congenitally congenital

METHODE

Een zoekopdracht werd uitgevoerd in de elektronische databanken Embase, Medline Ovid, Web of Science, Cochrane Central en Google Scholar (tabel 2). Wetenschappelijke artikelen gepubliceerd voor 7 maart 2017 werden in de zoektocht meegenomen. Relevante artikelen werden door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar geselecteerd op basis van de titel en het abstract. Discrepancies werden overlegd. Artikelen die overeenstemmen met onze van tevoren vastgelegde inclusie- en exclusiecriteria zijn geïncorporeerd (tabel 3). Vervolgens zijn de referenties van de geïncorporeerde artikelen doorgenomen en hieruit de relevante artikelen geselecteerd.

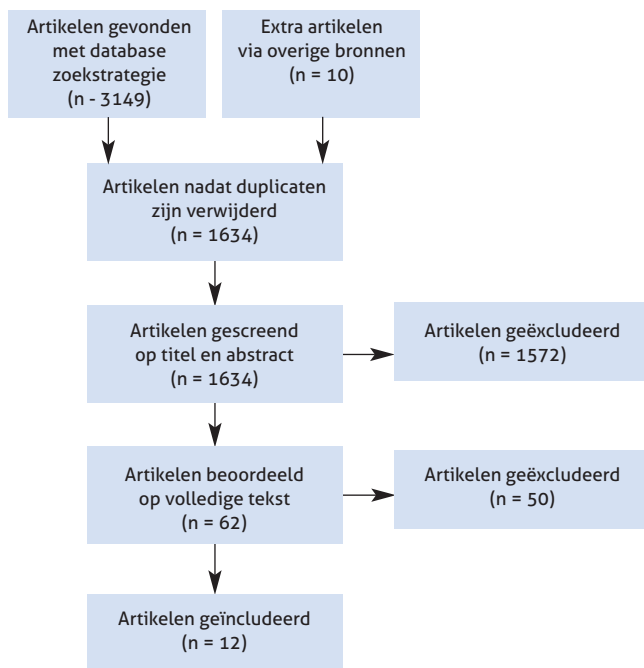
RESULTATEN

De initiële zoekstrategie leverde 3149 artikelen op: 1438 artikelen in Embase.com, 933 in Medline Ovid, 578 in Web of Science, 200 in Google Scholar en 0 in Cochrane Central. Na exclusie van duplicaten bleven er 1624 artikelen over. Door handmatig de referentielijsten van deze artikelen door te lopen, werden er 10 aanvullende artikelen gevonden. Van de totale 1634 artikelen

Tabel 3. Selectiecriteria voor literatuuronderzoek.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Solitair ACC	Multipale ACC-laesies
ACC-defect gelegen op hoofdhuid	Onderliggend syndroom
Aanvullend onderzoek	Andere dermatologische ziekten
Beeldvormend onderzoek	Dier- en in-vitrostudies

ACC = aplasia cutis congenita



Figuur 3. Stroomdiagram.

werden na beoordeling van de titel en het abstract 1572 onderzoeken geëxcludeerd. Er werden 62 artikelen volledig bestudeerd. In totaal voldeden 12 artikelen aan de inclusiecriteria (figuur 3).

De relevante resultaten zijn in tabel 4 samengevat. De meeste literatuur bestaat uit casereports en caseseries. Deze beschrijven de diagnostiek bij één of meerdere ACC-patiënten en lichten hierbij soms het onderzoek van voorkeur toe. In zes artikelen werd gestart met een röntgenfoto van het hoofd [11,14-16,19,22] en in vier met echografisch onderzoek om een botdefect uit te sluiten [1,16-18], waarna in vijf studies alsnog een MRI- en/of CT-scan werd gemaakt. [11,14,15,18,22] In drie studies werd direct een MRI-scan verricht om onderliggende pathologie uit te sluiten. [1,20,21]. Eén studie raadt een CT- en/of MRI-scan af vanwege blootstelling aan röntgenstraling en het sedatierisico. [16] Browning maakt onderscheid tussen een membraneus en non-membraneus ACC-defect. [1] Bij membraneuze ACC adviseert hij een MRI-scan omwille van het risico op ectopisch neurale weefsel. Bij non-membraneuze ACC wordt nauwkeurig lichamelijk onderzoek geadviseerd om onderliggende syndromen uit te sluiten, waarna echografie kan worden overwogen om onderliggende botdefecten aan te tonen. Bij ACC met een *hair collar sign* adviseren Drolet et al. een MRI-scan van het hoofd [14]; zij beschrijven vier pasgeborenen met dit klinisch beeld en cerebrale afwijkingen. Tot slot bespreekt en vergelijkt een recent retrospectief cohortonderzoek de specificiteit van verschillende typen aanvullend onderzoek bij 56 patiënten met een *hair collar sign*. [10] Deze studie wijst uit dat botdefecten die met MRI worden aangetoond, met echografie of radiografie in respectievelijk 26% en 30% van de gevallen worden gemist. Daarnaast mist transfrontale echografie 10% van de abnormaliteiten van het centraal zenuwstelsel die een MRI wel ontdekt. Hun advies bij het *hair collar sign* luidt: een MRI-scan van het hoofd. [10]

DISCUSSIE

ACC van de hoofdhuid wordt doorgaans door een dermatoloog of kinderarts gediagnosticeerd op basis van het klinisch beeld. De obstetrische en familieanamnese zijn van belang en de placenta wordt onderzocht. Om onderliggende syndromen uit te sluiten wordt veelal uitgebreid lichamelijk onderzoek verricht, in het bijzonder van ectodermale structuren als huid, haar, tanden en nagels, eventueel aangevuld met neurologisch onderzoek. [2] De meeste studies bevestigen het belang van lichamelijk onderzoek. [1,2,10,14-20] Echter, meestal worden bij de ACC-patiënten uit groep 1 (tabel 1) hierbij geen bijzonderheden gevonden, waardoor in de praktijk aanvullend (beeldvormend) onderzoek zelden wordt verricht. Desalniettemin heeft 15-30% van deze patiënten een onderliggend botdefect, met mogelijke bloedingen en infecties tot gevolg. [2,3] De kans hierop wordt waarschijnlijk groter bij een omvangrijker defect; exacte percentages ontbreken. Bij meerdere casestudies waarbij chirurgisch werd ingegrepen, werd een hoog risico op complicaties geschat bij hoofdhuiddefecten groter dan 3-4 cm. [1,2,7] Deze grens is arbitrair.

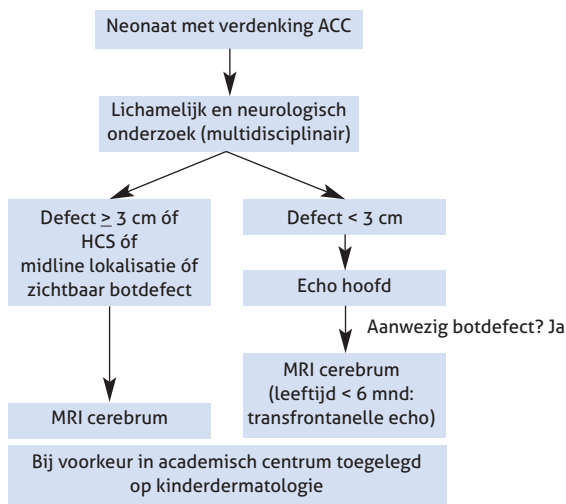
Daarnaast bestaat er een risico op neuro-ectodermale abnormaliteiten bij ACC-patiënten. [12] De retrospectieve cohortstudie van Bessis et al. toont dat patiënten met een *hair collar sign* (met of zonder ACC) in 41% van de gevallen een onderliggende neuro-ectodermale anomalie hebben. [10] Ook is recent na het verrichten van ons systematisch literatuuronderzoek een retrospectieve studie gepubliceerd waarbij negentig ACC-patiënten in kaart zijn gebracht. [25] Hiervan bleken drie van de achttien ACC-patiënten met een botdefect een onderliggende cerebrovasculaire anomalie te hebben. Echter, het is uit deze studie niet duidelijk hoeveel patiënten zonder botdefect een neuro-ectodermale anomalie hebben. Daarnaast is het niet bekend of onderliggende neuro-ectodermale afwijkingen bij ACC en/of het *hair collar sign* altijd klinisch relevant zijn; langetermijnstudies ontbreken. In een prospectieve studie waarbij van 3966 gezonde kinderen een MRI-scan van het hoofd werd gemaakt, blijkt namelijk dat 25,6% van de kinderen een cerebrale afwijking had waarbij slechts in 0,43% klinische follow-up noodzakelijk was. [26]

Passend aanvullend onderzoek is om bovengenoemde redenen belangrijk. Echter, het literatuuronderzoek biedt hierop geen eenduidig antwoord. De meerderheid van de artikelen is gedeeld en kent weinig patiënten. Daarnaast zijn de ACC-defecten moeilijk met elkaar te vergelijken omdat deze niet op dezelfde wijze zijn getypeerd, de diameter van het defect grotendeels niet is vastgelegd, alsmede een nauwkeurige lokalisatie op de hoofdhuid of overige klinische kenmerken van het defect en onderliggende pathologie ontbreken. In enkele studies wordt membraneus van non-membraneus onderscheiden, maar de praktijk leert dat dit verschil niet altijd te maken is. Bij aanwezigheid van het *hair collar sign* en midline- lokalisatie bestaat matige bewijskracht voor de noodzaak van een MRI-scan van het cerebrum vanwege mogelijk onderliggende neuro-ectodermale afwijkingen. [10,25] Ook de recente studie van Patel et al. adviseert bij ACC met het *hair collar sign*, midlinelokalisatie, afwijkingen > 5 cm, palpabele noduli en/of vasculaire huidafwijkingen een echografisch onderzoek

Tabel 4. Aanvullend onderzoek bij solitaire ACC van de hoofdhuid.

Bron	Studie	Kliniek	Gekozen aanvullend onderzoek	Opmerking
Bassi et al. [20]	Casereport (n = 1)	6 cm ² membraneus ACC hoofdhuiddefect met HCS	1. MRI hoofd	
Beekmans et al. [19]	Caseserie (n = 4)	20 cm ² ACC hoofdhuiddefect	1. X-schedel	
Bessis et al. [10]	Retrospectieve cohortstudie (n = 78)	HCS	Echo hoofd versus echo en MRI hoofd, transfrontanelle echo versus transfrontanelle echo en MRI hoofd, X-schedel versus X-schedel en MRI hoofd	Advies: MRI hoofd
Bharti et al. [21]	Casereport (n = 2), review	8 cm ² ACC hoofdhuid- en schedeldefect	1. MRI hoofd	
Browning [1]	Review	Membraneus en non-membraneus ACC hoofdhuiddefect	Membraneus: 1. MRI hoofd Non-membraneus: 1. Lichamelijk onderzoek 2. Echografie hoofd	
Brzezinski et al. [22]	Review	ACC hoofdhuiddefect		Advies work-up ACC: 1. Laboratoriumonderzoek 2. X-hoofd 3. Histopathologisch onderzoek aangedane hoofdhuid 4. Echo (MRI bij geassocieerde malformaties en complicaties) 5. Prenatale testen 6. Anamnese medicatiegeschiedenis tijdens zwangerschap, endocrinologische status zwangere, geassocieerde aandoeningen 7. Genetisch onderzoek
Drolet et al. [15]	Casereport (n = 4)	< 3 cm ACC hoofdhuiddefect met HCS	1. X-schedel 2. MRI-scan (en CT-scan) hoofd 3. Histopathologisch onderzoek aangedane hoofdhuid	Advies: lichamelijk en neurologisch onderzoek, MRI-scan hoofd
Hioki et al. [16]	Casereport (n = 1)	0,15 cm ² ACC hoofdhuiddefect	1. Echografie (met Doppler) hoofd 2. X-schedel ter uitsluiting botdefect	CT en MRI afgeraden vanwege blootstelling aan radioactieve straling en sedatierisico
Leboucq et al. [11]	Casereport (n = 1)	Groot ACC hoofdhuid- en schedeldefect	1. X-schedel 2. Bij schedel- afwijkingen: CT-scan of MRI hoofd (angiografie)	Met oculaire, cardiale, cerebrale en abdominogenitale echografie mogelijke viscerale malformaties opsporen
Martínez-Lage et al. [14]	Casereport (n = 1)	12 cm ² ACC hoofdhuid- en schedeldefect	1. Routine bloedonderzoek 2. X-schedel 3. CT-scan hoofd	
Roche-Gamón et al. [17]	Casereport (n = 1)	1 cm ACC hoofdhuiddefect met HCS	1. Echo hoofd en transfrontanelle echo	Advies: 1. CT-scan hoofd: beoordeling mogelijk schedeldefect 2. MRI-scan hoofd indien aanwezig schedeldefect
Zuko et al. [18]	Casereport (n = 1)	1 cm ACC hoofdhuiddefect	1. Echo hoofd 2. MRI-scan hoofd	Advies: middels MRI uitbreiding van de laesie analyseren

ACC = aplasia cutis congenita; HCS = hair collar sign; CT = computertomografie; MRI = magnetic resonance imaging



Figuur 4. Algoritme advies aanvullend onderzoek bij ACC. ACC = aplasia cutis congenita; HCS = hair collar sign; MRI = magnetic resonance imaging

(< 6 maanden) of MRI-scan van het hoofd (> 6 maanden) vanwege hoge verdenking op onderliggende betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel. [25]

Advies aanvullend onderzoek bij solitaire aplasia cutis congenita van de hoofdhuid (figuur 4).

Anders dan het huidige, meestal afwachtende beleid, achten wij beeldvormend onderzoek geïndiceerd bij elke casus met ACC vanwege de aanwijsbare morbiditeit en mortaliteit en om meer inzicht te verkrijgen in het ziektebeeld, ondanks dat hierdoor misschien toevallsbevindingen zullen worden gedaan.

Voorafgaand aan beeldvorming dient uitgebreid lichamelijk en neurologisch onderzoek te worden verricht om andere abnormaliteiten of syndromen op te sporen en de ernst van het ACC-defect in te schatten. Dit gebeurt bij voorkeur in multidisciplinaire setting van een (kinder)dermatoloog, kinderarts en/of (kinder)neuroloog. Histopathologisch onderzoek (biopsie) achten wij alleen zinvol bij grote twijfel over de diagnose en dient altijd plaats te vinden na echografisch onderzoek van het defect. Laboratoriumonderzoek heeft geen meerwaarde als er geen bijzonderheden worden gevonden bij het lichamelijk onderzoek.

Een defect < 3 cm zonder *hair collar sign* lijkt een lage kans te hebben op neuro-ectodermale afwijkingen waarbij wij van mening zijn dat echografie volstaat ter uitsluiting van een botdefect. Bij een aanwezig botdefect na echografisch onderzoek dient alsnog een MRI-scan te worden gemaakt ter uitsluiting van intracranieële afwijkingen. Onder de leeftijd van 6 maanden zou een MRI-scan vervangen kunnen worden door een minder belastend transfontanel echografisch onderzoek, verricht door een ervaren neonatoloog of radioloog. Bij een zichtbaar defect van het bot tijdens het lichamelijk onderzoek is een MRI-scan van belang aangezien echografisch onderzoek kan leiden tot bloeding door manipulatie van de echokop.

Grotere ACC-defecten (≥ 3 cm) en defecten met een *hair collar sign* ongeacht de grootte, lijken frequenter gepaard te gaan met neuro-ectodermale afwijkingen. MRI (eventueel MRA) kan deze afwijkingen goed aantonen zonder stralingsbelasting. In de eerste levensweken kan de neonaat hierbij worden ingebakerd zonder dat sedatie noodzakelijk is.

Wij achten het raadzaam bij midlinedefecten ongeacht de grootte een MRI te maken van cerebrum en myelum. Bij patiënten < 3 maanden kan volstaan worden met echografisch onderzoek.

Bij klinisch relevante afwijkingen na beeldvormend onderzoek dient de patiënt onder controle te blijven bij een (kinder)dermatoloog, kinderarts en/of neuroloog, bij voorkeur in een centrum waar expertise kan worden opgebouwd. Bij instabiele toestand en/of zichtbaar botdefect is ziekenhuisopname geïndiceerd voor aanvullende behandeling.

TOEKOMST

Veel vragen over ACC blijven onbeantwoord. Mogelijk helpt ons voorstel om meer grip te krijgen op de beslissing wanneer en welk aanvullend onderzoek kan worden toegepast bij kinderen met solitaire ACC op de scalp. Op deze manier kan ook meer inzicht worden verkregen in het risico op onderliggende (neuro-ectodermale) abnormaliteiten, evenals de hiermee gepaard gaande klinische kenmerken van het defect en de prognose van deze patiëntengroep. Een (multicenter) retro- en prospectief onderzoek is derhalve gewenst. Tot slot stellen wij de huidige classificatie van ACC en de definitie membranous versus non-membranous ter discussie.

CONCLUSIE

Er werd een systematisch literatuuronderzoek verricht naar aanvullend (beeldvormend) onderzoek bij solitaire aplasia cutis congenita op de scalp. Hoewel er niet voldoende bewijskracht bestaat, doen wij op basis van de huidige literatuur - ook om meer inzicht te krijgen in het ziektebeeld - het volgende voorstel:

- Bij defect < 3 cm: echografisch onderzoek ter uitsluiting van botdefect. Als botdefect aanwezig: MRI-scan cerebrum ter uitsluiting van intracranieële afwijkingen of transfontanel echografisch onderzoek bij patiënten < 6 maanden.
- Bij defect ≥ 3 cm of aanwezigheid van het *hair collar sign* of midlinelokalisatie en/of zichtbaar botdefect ongeacht de grootte: MRI-scan cerebrum (eventueel aangevuld met echografisch onderzoek of MRI-scan myelum).
- Bij overige (cutane) afwijkingen bij lichamelijk en/of neurologisch onderzoek en/of klinisch relevante neuro-ectodermale afwijkingen na beeldvorming, verdient 'vervolgbezoek op maat' de voorkeur in multidisciplinaire setting van een (kinder)dermatoloog, kinderarts en/of (kinder)neuroloog. Bij voorkeur vindt bovenstaande zorg plaats binnen een centrum waar expertise kan worden opgebouwd.

LITERATUUR

1. Browning JC. Aplasia cutis congenita: Approach to evaluation and management. *Dermatol Ther* 2013;26(6):439-44.
2. Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: A clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol* 1986;14(4):646-60.
3. Demmel U. Clinical aspects of congenital skin defects. I. Congenital skin defects on the head of the newborn. *Eur J Pediatr* 1975;121(1):21-50.
4. Cordon M. Extrait d'une lettre au sujet de trois enfants de la même mère nés avec partie des extrémités dénuée de peau. *J Med Chir Pharm* 1767;26:2.
5. Stephan MJ, Smith DW, Ponzi JW. Origin of scalp vertex aplasia cutis. *J Pediatr* 1982;101(5):850-3.
6. Silberstein E, Pagkalos VA, Landau D, et al. Aplasia cutis congenita: clinical management and a new classification system. *Plast Reconstr Surg* 2014;134(5):766e-74e.
7. Maillet-Declerck M, Vinchon M, Guerreschi P, et al. Aplasia cutis congenita: Review of 29 cases and proposal of a therapeutic strategy. *Eur J Pediatr Surg* 2013;23(2):89-93.
8. Drolet B, Prendiville J, Golden J, Enjolras O, Esterly NB. 'Membranous aplasia cutis' with hair collars: Congenital absence of skin or neuroectodermal defect? *Arch Dermatol* 1995;131(12):1427-31.
9. Baselga E, Torrel A, Drolet BA, Zambrano A, Alomar A, Esterly NB. Familial nonmembranous aplasia cutis of the scalp. *Pediatr Dermatol* 2005;22(3):213-7.
10. Bessis D, Bigorre M, Malissen N, et al. The scalp hair collar and tuft signs: A retrospective multicenter study of 78 patients with a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):478-87.
11. Leboucq N, Montoya Martinez YP, Montoya-Vigo F, Castan P. Aplasia cutis congenita of the scalp with large underlying skull defect: A case report. *Neuroradiology* 1994;36(6):480-2.
12. Fowler GW, Dumars KW. Cutis aplasia and cerebral malformation. *Pediatrics* 1973;52(6):861-4.
13. Wexler A, Harris M, Lesavoy M. Conservative treatment of cutis aplasia. *Plast Reconstr Surg* 1990;86(6):1066-71.
14. Drolet B. The hair collar sign: Marker for cranial dysraphism. *Pediatrics* 1995;96:5.
15. Beekmans SJA, Haumann TJ, Vandertop WP, Mulder JW. Aplasia cutis congenita in 4 infants. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(39):1842-5.
16. Martínez-Lage JF, Almagro MJ, López Hernández F, Poza M. Aplasia cutis congenita of the scalp. *Child's Nerv Syst* 2002;18(11):634-7.
17. Winston KR, Ketch LL. Aplasia cutis congenita of the scalp, composite type: The criticality and inseparability of neurosurgical and plastic surgical management. *Pediatr Neurosurg* 2016;51(3):111-20.
18. Roche-Gamón E, Febrer-Bosch I, Alegre de Miquel V. Hair collar sign associated with scalp aplasia cutis congenita. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2007;98(6):442-3.
19. Brzezinski P, Pinteala T, Chiriac AE, Foia L, Chiriac A. Aplasia cutis congenita of the scalp- what are the steps to be followed? Case report and review of the literature. *An Bras Dermatol* 2015;90(1):100-3.
20. Jelin AC, Glenn OA, Strachowski L, Vargas JE. Membranous aplasia cutis congenita: a recognizable lesion on prenatal sonography. *J Ultrasound Med* 2009;28(10):1393-6.

SAMENVATTING

Aplasia cutis congenita (ACC) is een zeldzame aandoening waarbij de huid bij de geboorte plaatselijk ontbreekt. ACC komt dikwijls solitair op de hoofdhuid voor en gaat dan mogelijk gepaard met een onderliggend defect van het periost, schedelbot en/of de dura, met als gevolg een verhoogd risico op infecties, veneuze trombose en bloedingen. Ook kan het samen gezien worden met het zogenoemde hair collar sign dat is geassocieerd met neuro-ectodermale abnormaliteiten. Deze complicaties geven tezamen een mortaliteitsrisico van 20-55%. Er is weinig bekend over het aanvullend onderzoek bij solitaire ACC van de hoofdhuid. Daarom werd een systematisch literatuuronderzoek verricht. Wij achten op basis van de beschikbare kennis uitgebreid lichamelijk en neurologisch onderzoek in multidisciplinaire setting geïndiceerd bij elke casus met ACC. Bij een defect ≥ 3 cm of aanwezigheid van een hair collar sign, of midlinelokalisatie, of zichtbaar botdefect ongeacht de grootte, adviseren wij een MRI-scan van het hoofd en eventueel myelum. Bij een defect < 3 cm volstaat een echo ter uitsluiting van een botdefect. Bij eventuele afwijkingen bij de echo dient alsnog een MRI-scan gemaakt te worden ter analyse van intracranieële afwijkingen.

TREFWOORDEN

aplasia cutis congenita – solitair hoofdhuiddefect – neonat – aanvullend onderzoek – echo – MRI – CT

SUMMARY

Aplasia cutis congenita (ACC) is a rare condition in which localized areas of skin are absent at birth. Most lesions occur as solitary lesions on the scalp and can be associated with an underlying defect of the periosteum, skull or dura with an increased risk of infection, venous thrombosis and haemorrhage. It can also be seen with a so-called 'hair collar sign', which is associated with neuroectodermal anomalies. These complications have a mortality rate of 20-55%. A systemic review was conducted on imaging tests in patients with solitary ACC on the scalp. We advise physical and neurological examination in a multidisciplinary setting for all patients. In case of a defect ≥ 3 cm, a 'hair collar sign', a midline defect and/or a visible bone defect we recommend to perform an MRI scan. In case of a defect < 3 cm ultrasound imaging is sufficient to exclude an underlying bone defect. If so, an MRI-scan is advised to rule out intracranial abnormalities.

KEYWORDS

aplasia cutis congenita – solitary scalp defect – neonate – imaging tests

CORRESPONDENTIEADRES

Elodie Mendels

E-mail: e.mendels@erasmusmc.nl



Conjunctivitis als bijwerking van dupilumab bij constitutioneel eczeem

D.M.W. Balak¹, L.F.M. Ariëns², D.S. Bakker², J.L. Thijs³, J. van der Schaft³, M.L.A. Schuttelaar⁴, M. Kamsteeg⁵, M.R. van Dijk⁶, C. van Luijk⁷, M.S. de Bruin-Weller¹

Sinds januari 2018 is dupilumab (Dupixent®) in Nederland beschikbaar gekomen als eerste geregistreerde biological voor de behandeling van constitutioneel eczeem (CE). Dupilumab is een humaan monoklonaal anti-lichaam gericht tegen de gemeenschappelijke interleukine (IL)-4-receptor-alphasubketen van de IL-4- en IL-13-receptoren en remt de signaaltransductie van beide cytokines. [1] Zowel IL-4 als IL-13 zijn pro-inflammatoire T-helpercel 2-cytokinen die een belangrijke onderhoudende rol hebben in de pathogenese van CE. [2] Sinds januari 2018 kan dupilumab in Nederland onder strikte voorwaarden worden voorgeschreven aan volwassen patiënten met matig tot ernstig CE die onvoldoende reageerden op lokale therapie met adequate instructie en begeleiding, en die tevens ineffectiviteit of bijwerkingen ondervonden op ten minste één oraal immunosuppressivum dat gedurende minimaal vier maanden in een adequate dosering was voorgeschreven. De aanbevolen dosering van dupilumab is 300 mg per subcutane injectie eenmaal per twee weken.

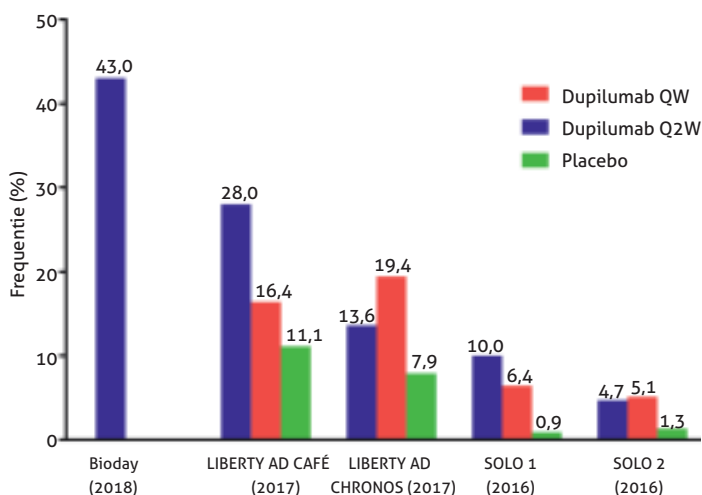
De komst van dupilumab heeft geleid tot een grote doorbraak in de zorg voor CE-patiënten. Voor de introductie van dupilumab was de systemische behandeling van CE grotendeels beperkt tot off-labelgebruik van breedwerkende immunosuppressiva met wisselende effectiviteit en risico's op cumulatieve toxiciteit. [3] Het eenjaarseffectiviteitsprofiel van dupilumab is gunstig; de registratietrials van dupilumab demonstreerden bij een groot deel van de patiënten een snelle afname van het

eczeem, vermindering van jeukklachten en een sterke verbetering van de kwaliteit van leven. [4-6] De behandeling met dupilumab werd over het algemeen goed verdragen. Conjunctivitis werd wel vaker gemeld bij de met dupilumab behandelde patiënten in vergelijking met placebo. [4-6] De meeste gevallen van conjunctivitis in de trials waren echter mild van ernst en gaven geen aanleiding tot voortijdig staken van dupilumab.

Onze eerste ervaringen met dupilumab in de dagelijkse praktijk tonen dat conjunctivitis een relatief vaak voorkomende en klinisch relevante bijwerking is. Hier bespreken wij de kliniek en het beleid bij conjunctivitis optredend bij CE-patiënten tijdens de behandeling met dupilumab.

CONJUNCTIVITIS BIJ DUPILUMABBEHANDELING

In de fase 3-trials naar dupilumab in patiënten met CE was conjunctivitis een relatief vaak gerapporteerde bijwerking. De incidentie van conjunctivitis in de registratietrials varieerde van 5 tot 28% van de totale studiepopulatie vergeleken met 1 tot 11% in de placebogroep (figuur 1). [4-6] In een recente meta-analyse was behandeling met dupilumab ten opzichte van placebo geassocieerd met een hoger risico op conjunctivitis (relatief risico 2,6, 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,8-3,9). [7] Er was geen duidelijk verschil in frequentie van het optreden van conjunctivitis tussen de verschillende doseerfrequenties van dupilumab (bijvoorbeeld 300 mg per één of twee weken).



Figuur 1. Frequentie van conjunctivitis gerapporteerd in de fase 3-registratietrials van dupilumab in constitutioneel eczeem.

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie & Allergologie, UMC Utrecht
- ² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie & Allergologie, UMC Utrecht
- ³ Aios/Postdoc, afdeling Dermatologie & Allergologie, UMC Utrecht
- ⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, RadboudUMC, Nijmegen
- ⁶ Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht
- ⁷ Oogarts/Corneespecialist, afdeling Oogheelkunde, UMC Utrecht

Het is wel opvallend dat conjunctivitis vaker gerapporteerd wordt in de recentere trials (figuur 1); de hoogste frequentie (28%) werd gerapporteerd in de laatst gepubliceerde trial (LIBERTY AD CAFÉ-trial) waarin patiënten met onvoldoende respons op of contra-indicaties voor ciclosporine werden geïncludeerd. [6] De toenemende incidentie van conjunctivitis in de loop der tijd zou verklaard kunnen worden door een verhoogde awareness onder artsen en patiënten voor deze bijwerking. Een belangrijke limitatie van de gegevens vanuit de klinische trials is dat de conjunctivitis niet altijd door een oogarts was geobjectiveerd. [8] In de meeste gevallen werd het type conjunctivitis ook niet nader gespecificeerd. In de LIBERTY AD CAFÉ-trial werd wel onderscheid gemaakt tussen een infectieuze oorzaak en allergische conjunctivitis. Een allergische conjunctivitis werd het vaakst (54% van alle conjunctivitis-gevallen) gerapporteerd. [6]

De onderliggende mechanismen van conjunctivitis gerelateerd aan dupilumab zijn nog onopgehelderd. Opvallend is dat conjunctivitis vooralsnog niet gerapporteerd is in klinische studies naar dupilumab voor andere indicaties, zoals allergische astma en chronische sinusitis met nasale poliepen. [8,9] Mogelijk spelen CE-specifieke factoren een belangrijke rol bij

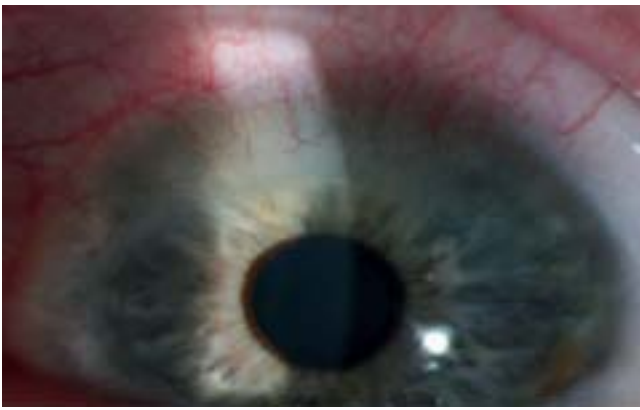
het ontstaan van conjunctivitis tijdens dupilumabbehandeling. In de klinische trials werd gerapporteerd dat conjunctivitis vaker gezien werd bij patiënten met een ernstiger CE voorafgaand aan de start van dupilumab en bij patiënten met pre-existente allergische conjunctivitis. CE is geassocieerd met diverse oogandoeningen, waaronder allergische conjunctivitis en keratoconus, maar waarom en hoe dupilumab het risico op conjunctivitis mogelijk kan vergroten bij patiënten met CE is nog niet duidelijk. [8,10]

KLINISCHE KENMERKEN VAN CONJUNCTIVITIS

Recent beschreven wij samen met collega's uit München een case series van dertien CE-patiënten met een matige tot ernstige conjunctivitis tijdens behandeling met dupilumab (tabel 1). [11] Het merendeel (69%) had geen voorgeschiedenis van conjunctivitis; bij vier (31%) patiënten was sprake van een exacerbatie van conjunctivitis tijdens behandeling met dupilumab. Er was een grote spreiding in de duur tot ontwikkeling van conjunctivitis (variërend van 20 tot 389 dagen). Gerapporteerde klachten van patiënten waren jeuk, branderigheid, tranende ogen en een zandkorrelgevoel. Enkele patiënten hadden tevens visusklachten en fotofobie. Het meest opvallende

Tabel 1. Klinische kenmerken van dertien patiënten met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis.

Pat. no.	Leeftijd, geslacht	Voorgeschiedenis van conjunctivitis	Tijd tot ontstaan (dagen)	Conjunctivitis-ernst en typering	Blefaritis-ernst	Limbaal oedeem	Corneale vascularisatie	Effectieve behandeling van conjunctivitis	Uitkomst
1	61, V	–	27	Mild palpebraal	–	–	–	Tacrolimus 0,03% oogzalf	Verbetering
2	28, M	–	181	Mild bulbair Matig palpebraal	Matig	–	–	Tacrolimus 0,03% oogzalf	Volledige verbetering
3	53, M	–	25	Ernstig bulbair en palpebraal	Ernstig	Ja	–	Tacrolimus 0,03% oogzalf	Verbetering
4	52, V	–	30	Ernstig bulbair	Mild	Ja	–	Tacrolimus 0,03% oogzalf	Volledige verbetering
5	39, M	Ja	110	Mild palpebraal	Mild	–	–	N.v.t.	Nog gaande
6	44, M	–	20	Mild bulbair en matig palpebraal	Mild	–	–	Oxytetracycline en hydrocortison oogdruppels	Verbetering
7	35, M	Ja	42	Matig palpebraal	Mild	–	Diepe vascularisatie (linkeroog)	Dexamethason oogdruppels	Verbetering
8	33, M	–	34	Mild bulbair	Ernstig	–	–	N.v.t.	N.v.t.
9	42, M	–	150	Matig palpebraal	Mild	–	–	Fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Verbetering
10	41, V	–	150	Ernstig palpebraal	Matig	Ja	–	Fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Volledige verbetering
11	34, M	Ja	389	Matig palpebraal	Mild	Ja	–	Fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Verbetering
12	48, V	–	163	Matig palpebraal	–	Ja	–	Dexamethason en fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Verbetering
13	59, M	Ja	210	Mild bulbair	–	–	–	Fluormetholon Liquifilm oogdruppels	Volledige verbetering



Figuur 2. Hyperemie limbus en limbale vascularisatie bij conjunctivitis optredend tijdens dupilumabbehandeling in een CE-patiënt.

kenmerk bij oogheelkundig onderzoek was een hyperemie van de limbus bij alle patiënten. Bij vijf (38%) patiënten werd tevens oedeem van de limbus vastgesteld – dit betrof patiënten met de meest ernstige dupilumabgerelateerde conjunctivitis (figuur 2). Bij elf (85%) patiënten was anti-inflammatoire behandeling nodig. De meeste patiënten werden effectief behandeld met tacrolimus 0,03% in steriele oogzalfbasis of met fluormetholon 0,1% oogdruppels onderhoudsbehandeling. Drie patiënten werden langdurig behandeld met hydrocortison of dexamethason oogdruppels, maar langetermijnbehandeling met oculaire corticosteroiden is gezien het risico op een steroidgeïnduceerd glaucoom of cataract niet wenselijk. Vroege herkenning van klachten en aandacht voor limbale pathologie bij het oogheelkundig onderzoek zijn van groot belang. De limbus bevat limbale stamcellen en heeft een barrièrefunctie en een belangrijke functie in het behoud van het epitheel van de cornea. Inadequate behandeling van een dupilumabgerelateerde conjunctivitis waarbij er sprake is van betrokkenheid van de limbus kan potentieel leiden tot een limbale stamceldeficiëntie die ernstige complicaties kan opleveren als gevolg van een abnormale wondgenezing van het cornea-epitheel.

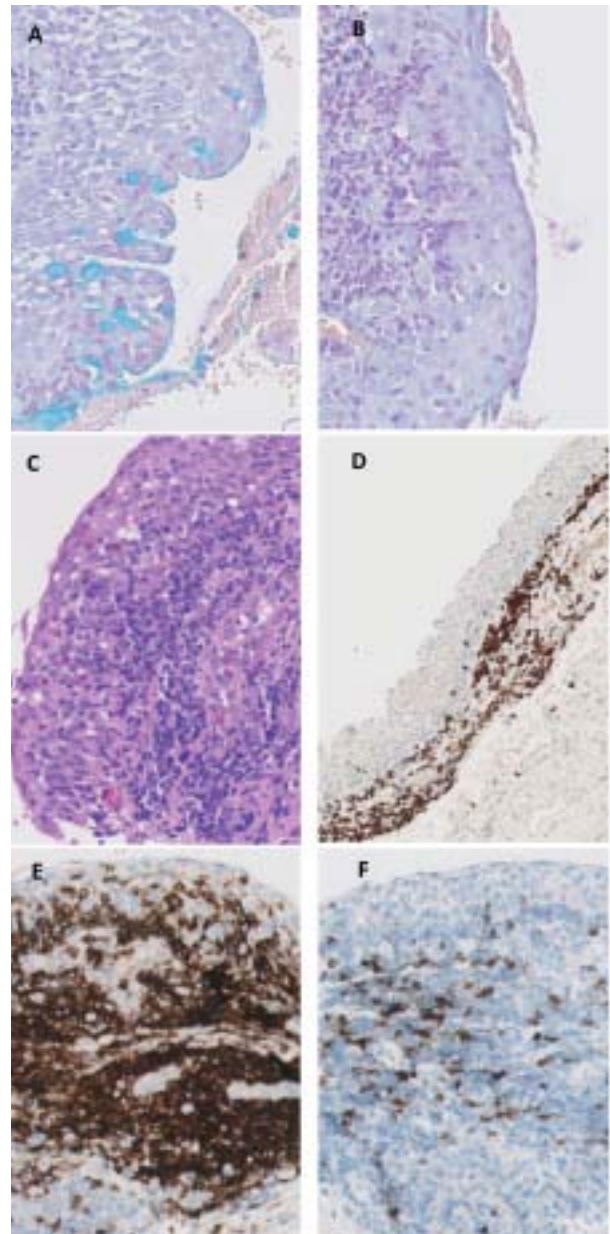
GEGEVENS UIT DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Inmiddels is er nu ruim zes maanden ervaring met het voorschrijven van dupilumab in de dagelijkse praktijk in Nederlandse centra. Onze eerste ervaringen bevestigen de gunstige behandeluitkomsten van dupilumab, maar conjunctivitis lijkt opvallend vaker voor te komen dan eerder in de registratietrials werd gerapporteerd.

In Nederland worden gegevens van dupilumabbehandelingen door een aantal academische en perifere ziekenhuizen verzameld in een prospectieve multicenterregistratie (BioDay).

In een interimanalyse d.d. mei 2018 werden 53 patiënten geïncludeerd (3 centra) die op moment van analyse 16 weken waren behandeld met dupilumab. 23 (43%) patiënten ontwikkelden een conjunctivitis, waarvan 15 (65%) matige tot ernstige klachten hadden waarbij behandeling met oculaire anti-inflammatoire therapie nodig was. Een meerderheid van de patiënten (70%) die een conjunctivitis ontwikkelde tijdens dupilumabbehandeling had een voorgeschiedenis van een allergische conjunctivitis.

Bij vijf patiënten die een conjunctivitis ontwikkelden gedurende dupilumabbehandeling in het UMCU werden diagnostische conjunctivabiopten genomen om meer inzicht te krijgen in het onderliggende mechanisme (manuscript *submitted*). Het meest opvallende kenmerk in alle conjunctivabiopten was



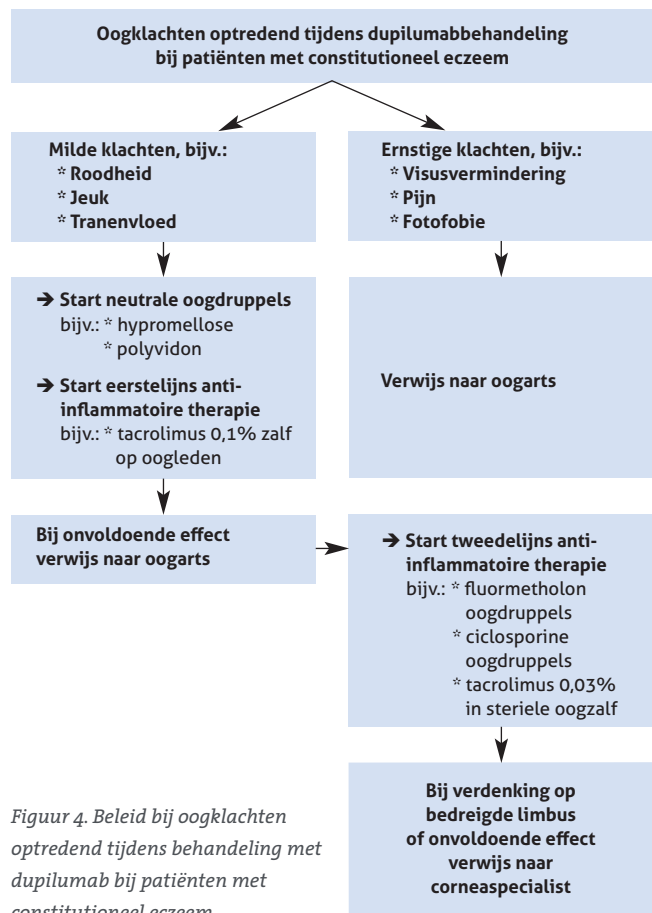
Figuur 3. Histopathologische kenmerken van dupilumabgerelateerde conjunctivitis. A. Normaal aantal gobletcellen in conjunctiva-epitheel aangekleurd met alcian blue kleuring. B. Afwezigheid van gobletcellen aangekleurd met een alcian- bluekleuring in het conjunctiva-epitheel van een patiënt met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis. C. Gemengdcellig ontstekingsinfiltraat overgrijpend op het epitheel bestaande uit voornamelijk lymfocyten en eosinofiele granulocyten in het conjunctivabiopt van een patiënt met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis. D. Bandvormig T-celinfiltiraat aangekleurd met een CD3-kleuring in het conjunctivabiopt van een patiënt met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis. E en F. T-celinfiltiraat bestaande uit voornamelijk CD4⁺-T-cellen en een laag aantal CD8⁺-T-cellen aangekleurd met een CD4- (E) en CD8-kleuring (F) in het conjunctivabiopt van een patiënt met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis.

een significante afname van het aantal slijmproducerende cellen (gobletcellen) en de aanwezigheid van een superficiael bandvormig gemengdcellig ontstekingsinfiltraat in het stroma, soms overgrijpend op het epitheel. Het ontstekingsinfiltraat

bestond voornamelijk uit CD4+-T-cellen en eosinofiele granulocyten (figuur 3). Het ontbreken van een neutrofiel ontstekingsinfiltraat pleit tegen een infectieuze oorzaak van de conjunctivitis. Ondanks de aanwezigheid van eosinofiele granulocyten past het histopathologische beeld niet bij een allergische conjunctivitis of een atopische keratoconjunctivitis. Bij deze typen conjunctivitis wordt namelijk juist een toename van het aantal gobletcellen gezien. Ook oculaire rosacea, waarvan de histopathologie deels overeen komt met die van een dupilumabgerelateerde conjunctivitis, kenmerkt zich door een toegenomen aantal gobletcellen. Daarnaast wordt de aanwezigheid van eosinofiele granulocyten in het histopathologische beeld niet beschreven bij oculaire rosacea. [12] Gobletcellen zijn kleine talgklieren (slijmbekercellen) die aanwezig zijn tussen de epitheelcellen van de conjunctiva en zorgen voor productie van de slijmlaag van de traanfilm (mucine). De traanfilm houdt het oog vochtig en beschermt het oog tegen infecties en irritatie. IL-13 stimuleert gobletcellen tot de productie van mucine en factoren die belangrijk zijn voor het behoud van de epitheliale barrière en regulatie van inflammatie. [13] In de darmen en longen wordt een toename van IL-13 geassocieerd met gobletcelhyperplasie en hypersecretie van mucine. [14] Er is echter nog weinig bekend over het effect van IL-13 op conjunctivale gobletcellen. Muisstudies laten een significante afname zien van het aantal gobletcellen in de conjunctiva van IL-13-knock-outmuizen. [13,15] Mogelijk leidt behandeling met dupilumab door het blokkeren van IL-13 tot een afname van het aantal gobletcellen in de conjunctiva. Een vermindering van gobletcellen zou vervolgens kunnen leiden tot verminderde kwaliteit van de conjunctivale barrièrefunctie en secundair kunnen resulteren in een irritatieve conjunctivitis gepaard gaand met conjunctivale inflammatie. Echter blijft het exacte mechanisme achter deze dupilumabgerelateerde conjunctivitis onduidelijk. Momenteel is de onderliggende pathogenese onderwerp van vervolgonderzoek in het UMCU.

HANDVATTEN VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

Het ligt in de lijn der verwachting dat voorschrijvers van dupilumab toenemend geconfronteerd gaan worden met conjunctivitis. Vroegtijdige herkenning en adequate anti-inflammatoire behandeling zijn belangrijk om complicaties als limbitis/limbale stamceldeficiëntie te voorkomen. Om herkenning van conjunctivitis optredend tijdens behandeling met dupilumab te faciliteren, hebben wij een registratieformulier ontwikkeld dat gebruikt kan worden in de praktijk (zie appendix op de volgende pagina). Het registratieformulier biedt handvatten voor het oogheilkundig onderzoek. Gezien de recente registratie van dupilumab en de huidige restrictieve voorschrijfmogelijkheden hebben niet alle oogartsen ervaring met dupilumabgerelateerde conjunctivitis. Wij adviseren daarom dit formulier mee te geven aan de patiënten wanneer die worden verwezen naar de oogarts. Het oogformulier wordt op dit moment in de grootste dupilumabcentra (UMCU en UMCG) gebruikt en zal komend najaar door de corneawerkgroep Nederland worden beoordeeld en naar verwachting worden goedgekeurd. Er zijn momenteel geen harde oogheilkundige contra-indica-



Figuur 4. Beleid bij oogklachten optredend tijdens behandeling met dupilumab bij patiënten met constitutioneel eczeem.

ties voor behandeling met dupilumab. Wel adviseren wij om bij patiënten met pre-existente oogklachten vooraf en gedurende de behandeling met dupilumab laagdrempelig te overleggen met de oogarts.

Voor de aanpak van conjunctivitis die optreedt gedurende behandeling met dupilumab zijn een stapsgewijze behandelalgoritme en indicaties voor doorverwijzing naar een oogarts en corneaspécialist opgesteld (figuur 4).

CONCLUSIE

Met de komst van dupilumab als eerste geregistreerde biological voor constitutioneel eczeem zijn de behandelmogelijkheden voor matig tot ernstig constitutioneel eczeem sterk verbeterd. De verwachting is dat dupilumab in toenemende mate voorgeschreven zal worden. Derhalve zullen de dermatoloog, oogarts en andere zorgprofessionals steeds vaker geconfronteerd worden met een dupilumabgerelateerde conjunctivitis. Vroegtijdige herkenning en adequate anti-inflammatoire behandeling zijn van belang om het risico op complicaties te minimaliseren.

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

CORRESPONDENTIEADRES

Deepak Balak

E-mail: d.m.w.balak@umcutrecht.nl

Appendix. Registratieformulier bij oogklachten tijdens dupilumabbehandeling versie 03/07/2018*.

Klachten

roodheid	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
tranenvloed	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
jeuk	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
pijn	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
fotofobie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog

Oogheelkundig onderzoek

Bulbaire conjunctivitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	
Palpebrale conjunctivitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	

Overige relevante informatie omtrent conjunctivitis:

Ooglid; blepharitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	

Overige relevante informatie omtrent blepharitis:

Ooglid; meibomklierdysfunctie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	

Overige relevante informatie omtrent meibomklierdysfunctie:

Limbus; Limbaal oedeem	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog	
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig		
Limbitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog	
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig		
Limbale stamceldeficiëntie		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
Hurricane flu patroon		<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog

Overige relevante informatie omtrent limbus:

Cornea; cornea punctata	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	
superficiële vascularisatie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	
stromale (diepe) vascularisatie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
	<input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> ernstig	

Overige relevante informatie omtrent cornea:

Overige relevante klinische informatie:

Verwijzen naar corneaspecialist bij onduidelijkheid over bedreigde limbus

Ingevuld door oogarts

Datum

* Dit registratieformulier wordt momenteel in het UMCU en UMCG gebruikt en zal komend najaar 2018 door de corneawerkgroep Nederland worden beoordeeld.



Carla Bruijnzeel-Koomen: “Focus op kwaliteit!”

F. Meulenberg, J.J.E. van Everdingen

Van 1998 tot 2000 was prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen bestuursvoorzitter van de NVDV. Een innemende, enthousiasmerende en gedreven persoonlijkheid. Ze heeft een sterk ontwikkeld ethisch kompas waardoor ze, al naar gelang iemands interpretatie of smaak, rechtlijnig dan wel doelgericht overkomt. Ze is een vrouwelijke vrouw die waardigheid en klasse uitstraalt. Alsmede strijdbaar, want ook internationaal profileerde zij zich als een voorvechter van vrouwenrechten. Zelf typeert ze zich milder: “Innovatief en nieuwsgierig, ambitieus met het hart op de goede plaats.”

Hoe bent u voorzitter geworden van de NVDV?

“Ik werd gevraagd door mijn voorganger Guus Glastra. Zij wilde het bestuur verjongen en ik werd haar opvolger toen de Academie aan de beurt was om een voorzitter te leveren.”

Heeft het voorzitterschap u ook iets opgeleverd in uw persoonlijke ontwikkeling/ in uw werk?

“Zeker. Allereerst een hele brede informatiestroom over wat er leeft in de NVDV, hoe de NVDV opgenomen is in de landelijke organisatie van medisch specialisten, welke ontwikkelingen er landelijk zijn in de zorg. Dus heel veel kennisinformatie. Daarnaast de verantwoordelijkheid om naar een grote doelgroep te luisteren, de belangen te leren begrijpen, strategisch te leren denken en hoe die te verwezenlijken. Belangrijk is ook: Hoe om te gaan met tegenstellingen? Dit zijn aspecten die ook bij het leidinggeven van een afdeling een rol spelen. En *last but not least* veel leden persoonlijk leren kennen, en leren waarderen hoeveel inzet sommige leden jarenlang voor de NVDV aan de dag leggen.”

ONAFHANKELIJKHEID

U hebt altijd ingezet op nascholing los van de industrie. Dat leek te slagen, maar bleek uiteindelijk niet houdbaar te zijn. Hoe kijkt u hierop terug?

“Ik vind het nog steeds een succes dat we het een paar jaar hebben volgehouden. Het had gecontinueerd kunnen worden, echter dan had er een bereidheid bij de leden moeten zijn om financieel meer bij te dragen. Die bereidheid ontbrak. Anderzijds was de lobby van de industrie sterk. Het was lastig om die te weerstaan.”

“Een mooi voorbeeld van onafhankelijkheid is het Department of Dermatology in Nottingham. Het is professor Williams tot nu toe gelukt om financieel onafhankelijk te kunnen zijn van de farmaceutische industrie. Ik denk dat hij het enige dermatologische centrum ter wereld is. Je ziet dat aan zijn onderzoeksstrategie. Hij werkt vanuit een aantal basale vragen met betrekking tot de karakterisering van het ziektebeeld



constitueel eczeem. Hij beantwoordt deze vragen multidisciplinair waarbij hij naast patiëntenorganisaties en dermatologen ook nadrukkelijk de farmaceutische industrie uitnodigt om deel te nemen aan de discussie. Hij financiert dit met subsidies door non-profitorganisaties.”

Ze heeft echter ook oog voor de keerzijde: “Voor het beantwoorden van onderzoeksvragen die een laboratoriumsetting nodig hebben en daardoor erg kostbaar zijn qua infrastructuur, is het nagenoeg onmogelijk om zonder financiële hulp van de industrie een consistente lijn op te zetten.”

De brug naar één van de kernthema's uit haar professionele leven is daarmee geslagen.

U hebt als hoogleraar en clinicus altijd veel gedaan voor mensen met constitutioneel eczeem.

Hebt u door uw bestuursfunctie nog iets extra's kunnen doen voor deze patiënten?

“Indirect door het opzetten van een organisatiestructuur voor het kwaliteitsbeleid van de NVDV. Wij waren daar toen relatief vroeg mee. Ik heb de schets gemaakt tijdens het wachten op het vliegveld van Atlanta eind jaren negentig. Aan de basis lag

het principe van een overkoepelende kwaliteitsraad die verantwoording aflegt aan het bestuur. De koepel werd gevormd door onder andere domeingroepen voor de belangrijkste/meest voorkomende dermatosen, richtlijncommissie, visitatiecommissie, foldercommissie, nascholingscommissie en de commissie accreditatie. De voorzitters vormden de kwaliteitsraad; zij hadden als opdracht ontwikkelingen op elkaar af te stemmen. Zoals het actualiseren van patiëntenfolders naar aanleiding van nieuwe ontwikkelingen, het bespreken van richtlijnen tijdens de landelijke nascholing et cetera.”

KWALITEITSBELEID EN NASCHOLING

Wat was in uw ogen uw missie?

“Mijn missie was het kwaliteitsbeleid, zorgen voor afstemming van de verschillende activiteiten op dit gebied. Voor mijzelf trok ik daaruit de consequentie dat ik moest vooruitblikken, dingen met overtuiging doen en altijd kijken wat er beter kan.”

Wat voor eigenschappen moet iemand hebben om een goede voorzitter te zijn?

“Een visie hebben die gedragen wordt en deze kunnen verkopen naar betrokken stakeholders. Maar ook goed kunnen luisteren en flexibiliteit aan de dag kunnen leggen, waar nodig.”

Welke eigenschappen had u wel en welke niet?

“Misschien was ik niet altijd even flexibel op het juiste moment.”

Wat hebt u in uw bestuursperiode bereikt en wat niet?

“De Kwaliteitsraad heeft lang goed gefunctioneerd. De Kwaliteitsraad hebben we uiteindelijk ingeruild voor de Kwaliteitsdag in januari, waar de voorzitters van alle commissies en domeingroepen bij elkaar komen. Maar het principe van op deze wijze organiseren, het op elkaar afstemmen van activiteiten in een soort kwaliteitscyclus is nog steeds aanwezig. Zoals de koppeling tussen richtlijnen en nascholing. Zo heb ik ook doorgezet dat we als NVDV een nascholing zouden hebben los van onze Belgische collega's om zodoende het Nederlandse kwaliteitsbeleid gestalte te kunnen geven. Dit omdat er, zeker toen, grote verschillen waren in kwaliteitsbeleid tussen België en Nederland. In België ontbrak die infrastructuur, waardoor de Nederlands-Belgische nascholing zijn oor wel erg liet hangen naar de industrie. Dat heeft voor nogal wat emoties gezorgd bij NVDV-leden die nauwe banden hadden met Belgische collega's. Daarnaast ben ik in die tijd door Belgische collega's gebeld die in nogal boze bewoordingen spraken. Het is goed dat er indertijd gekozen is voor een puur Nederlandse oplossing. De SNNVDV met een eigen en onafhankelijk programma.”

Waar kijkt u met gepaste trots op terug?

“Zoals gezegd, het opzetten van de Kwaliteitsraad, het opzetten van een nieuwe NVDV-nascholing. Het gedachtegoed dat daar achter zat, is nu goed ingebed in het NVDV-beleid.”

Hebt u ergens spijt van?

“Nee of ik ben het vergeten.”

BESTUURSKUNST

Wat maakte de bestuursvergaderingen tot iets speciaals?

“Als ik daaraan terugdenk, krijg ik altijd een leuk beeld voor ogen: de heerlijke chocolaatjes en koekjes die Guus Glastra en Hanneke Muntendam meebrachten van de patisserieën uit

hun dorp. En dat we als bestuur zo'n hecht en loyaal team waren. Het was ook voor het eerst dat vrouwen binnen de vereniging de boventoon voerden.”

Wat was in uw tijd de kracht van de NVDV?

“Een speelse glimlach tekent zich af op haar gezicht als ze de vraag met een knipoog terugkaatst: “De kracht van de NVDV was dat we een Jannes van Everdingen ‘hadden’. Hij was enorm goed ingevoerd in wat toen nog de Orde van Medisch Specialisten heette. Hij zat bij wijze van spreken bij de voorzitter op schoot en kon daardoor voor de NVDV allerlei krenten uit de pap halen. Dat betaalde zich uit, want wij konden bij veel nieuwe initiatieven van de Orde een pilotrol vervullen. Dat vond ik fantastisch.”

En wat was de zwakke kant?

“Die werd vooral zichtbaar als persoonlijke belangen van leden indruisten tegen de gemeenschappelijke belangen van de NVDV als geheel. En dat in velerlei opzichten: qua financiën, arbeidsmarkt en kwaliteitsbeleid. Wat moet een mens als leden hierop reageren met een achteloze opmerking als: ‘Prachtig, maar ik wil er geen last van hebben.’ Dat is een doodoener die je onthand maakt. Wat mij ook opviel, was de beperkte inzet voor de vereniging van jongere leden, terwijl het toch over hun toekomst ging.”

Resumerend: “Het is bestuurlijk een uitdaging en kunst om tegenstellingen tussen persoonlijke belangen, verenigingsbelangen, patiëntbelangen en overheidsbelangen in vruchtbaar beleid om te zetten.”

HEDEN EN TOEKOMST

Hoe ziet u de NVDV anno 2018?

“De NVDV is de coördinator van beroepsbelang, kwaliteit van zorg en patiëntenbelang.”

In die volgorde?

“Nou, niet persé. De ene keer staat het één voorop, de andere keer het andere belang. Zelf heb ik de meeste affiniteit met de laatste twee aspecten, maar je kunt alleen goede kwaliteit en goede patiëntenzorg leveren als ook de randvoorwaarden kloppen. Een praktijk moet ook goed zijn uitgerust, alsmede goed ondersteund. Dan zijn er geen spanningen en kan de tent optimaal draaien.”

En schets een fata morgana van de NVDV over pakweg tien jaar...

“Dan hebben we patiëntenorganisaties opgenomen in een gezamenlijke strategie, en ze hebben misschien zelfs zitting in het bestuur. Dus niet langer het groepsbelang benadrukken.”

Groeien we daar niet al een beetje naartoe?

“Ja, wij hebben nu ook al een patiëntvertegenwoordiger in de Autorisatiecommissie. Wij zijn de enige wetenschappelijke vereniging die dat heeft. Dus ook hierin lopen we op de troepen vooruit.”

Wat zijn de grootste verschillen tussen de NVDV in uw tijd en de huidige NVDV?

“Het is een veel drukker speelveld, met meer stakeholders. Het hele kwaliteitsdenken stond destijds nog in de kinderschoenen. We hebben nu veel meer PR-exposure, de NVDV is duidelijk veel zichtbaarder. Ja, dat zijn goede ontwikkelingen. Jammer dat de club niet meer zo hecht is als vroeger, maar dat is een meer maatschappelijk probleem. Mensen hebben tegenwoordig zo veel nevenactiviteiten.”

Hoe kijkt u aan tegen het grote aantal jonge dermatologen?

“Ze zijn fantastisch en goed opgeleid. Als NVDV hebben we de plicht om ervoor te zorgen dat al deze goed opgeleide mensen werk vinden.”

Welke NVDV-activiteiten hebt u nog verricht na uw bestuursperiode?

“Voorzitter van de Kwaliteitsraad en voorzitter van de Domeingroep eczeem en allergie.”

GENDERGELIJKHEID

Hebt u nog een boodschap?

“Ja eigenlijk wel. Ik heb mij altijd ingezet voor meer vrouwen aan de top. In mijn afscheidsrede ben ik daar ook op ingegaan. Het kan niet vaak genoeg worden gezegd: in 1991, het jaar van mijn benoeming tot hoogleraar, was het landelijke percentage vrouwelijke hoogleraren slechts 6%; het percentage is sindsdien toegenomen tot 19%. Dat is deels goed nieuws, maar het minder goede nieuws is dat deze groei wel erg langzaam gaat. Als het in dit tempo doorgaat, duurt het nog tot 2050 misschien zelfs wel tot 2060 voordat er gendergelijkheid is in de top van de academie. Dit geeft mij een ongemakkelijk gevoel omdat al vele jaren, in veel disciplines, in de geneeskunde zelfs al ruim twintig jaar, het percentage vrouwelijke studenten ver in de meerderheid is. Dat betekent dat er intussen voldoende vrouwelijk talent aanwezig is om volop academische topposities in te nemen.”

“Het bewustzijn dat er in de top van de academie te weinig vrouwen zitten en de intentie om daar iets aan te doen, is al geruime tijd aanwezig. In Utrecht bestaan al jaren stimuleringsprogramma's voor getalenteerde vrouwen. De gezamenlijke universiteiten in Nederland hebben streefpercentages genoemd voor 2020. De Universiteit Utrecht is er trots op dat zij in 2017 voor het eerst in haar bestaansgeschiedenis meer vrouwen dan mannen op leerstoelen heeft benoemd. Maar is het genoeg? Gelukkig is de overheid nu zover dat zij de trage groei van vrouwen in academische topposities niet langer accepteert; zij is in actie gekomen. De in 2017 ingestelde 100 extra leerstoelen voor vrouwelijke academici van minister Bussemaker waren een eerste nog vriendelijk dwangmiddel. Haar opvolger, minister Van Engelshoven, wil de universiteiten strak aan hun streefpercentages houden. Zij sluit harde maatregelen niet uit wanneer de beloofde groei met 200 vrouwelijke hoogleraren in 2020 niet wordt gehaald. Aan het eind van mijn loopbaan geeft het mij een geruststellend gevoel dat de overheid langzaam tot het inzicht komt dat vrouwen een voorkeursbehandeling moeten krijgen en wel totdat de verhoudingen rechtgetrokken zijn en zowel vrouwelijk als mannelijk toptalent in een gezonde balans met erkenning van elkaars kwaliteiten de wetenschap kunnen vormgeven en uit kunnen dragen. Het doet mij daarnaast uiteraard genoegen dat vrouwen binnen de NVDV de overhand hebben, en dat drie van de vijf bestuursleden vrouw zijn.”

DUBBELLEVEN

U leidde een dubbelleven: in de weekends ging u meer dan twintig jaar naar Schouwen-Duiveland. Waarom? Wat maakte die plek voor u aantrekkelijk?

“Toen we in 1992 uit Davos terugkwamen en in de stad Utrecht

gingen wonen, werden we in de weekends bedolven onder de sociale verplichtingen en de verleidingen van de grote stad. In Davos waren we gewend vrijwel alle weekenden samen in de natuur door te brengen. Onder andere daardoor was dat een fantastische tijd. We bedachten dat deze verandering van leven in combinatie met twee drukke banen het investeren in gezamenlijke activiteiten onder druk zou zetten. Dus we verlangden weer terug naar het soort leven dat we in Davos leidden. Daarom kochten we in 1994 een huis in Burgh-Haamstede, omdat daar, volgens ons, de mooiste natuur van Zeeland is. We spraken af dat we daar elk weekend van vrijdagavond tot zondagavond heen zouden gaan, inclusief de vakanties. Met daaraan gekoppeld de afspraak dat het van vrijdagavond 18 uur tot zondagavond 20 uur niet toegestaan was om te werken. Dat gaf enerzijds druk in de werkweek maar anderzijds een enorm gevoel van vrijheid en ontspanning in de weekends. Dat gaf op maandagochtend het gevoel eventuele problemen op het werk gemakkelijk te kunnen oplossen. Ook dochterlief die toen pas 6 jaar was, genoot met volle teugen van de weekends in Burgh-Haamstede. Wij vroegen vaak waar ze in de weekends liever was, in Utrecht of in Burgh-Haamstede. Volmondig koos zij dan voor Zeeland omdat, zo zei ze, wij daar alle tijd voor haar en voor elkaar hadden.”

SAUDADE

U woont nu in Lissabon. Waarom Lissabon?

“Onze dochter is in 2010 in Boston op straat een Portugese jongen tegengekomen; een dag later was het ‘aan’ en in 2016 zijn ze in Obidos getrouwd. Sindsdien komen wij vaak in Lissabon en omstreken en zijn we verliefd geworden op het land, de mensen en Lissabon als stad. Eind 2015 besloten we dat we 1 januari 2018 onze werkzaamheden zouden stoppen en dat we daarna zouden vertrekken naar Lissabon om daar ons leven verder te leiden.”

Wat betekent die stad of het land Portugal voor u?

Ze kan haar gretigheid nauwelijks onderdrukken: “Nieuwe cultuur, nieuwe taal, nieuwe activiteiten, kortom een nieuw project.”

Welke Portugese dichter of schrijver moeten we volgens u lezen?

Uiteraard José Saramago auteur van onder andere *De stad der blinden*, *Memoriaal van het klooster* maar hij heeft zoveel meer geschreven. Ook Antonio Lobes Antunes: *Als een brandend huis* en *Reis naar het einde* en vooral José Maria de Eça de Queiros' *De Maias*.”

Deelt u het Portugese ‘duende’-gevoel?

Ze corrigeert ons, en dat doet ze graag: “*Duende* is een Spaans woord en begrip; het Portugees kent het onvertaaltbare woord *saudade*: het gevoel van nostalgische heimwee dat er altijd is, zowel positief als negatief.”

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Neutrofiele dermatose van de handen

M.F. Zeilstra¹, L.A. Gonggrijp²

Een 55-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie in verband met sinds zes dagen bestaande pijnlijke en progressieve blaren op beide duimen en rechterhandrug. Patiënte gebruikte ruim tien jaar infliximab in verband met de ziekte van Crohn en had ruim drie weken voor haar presentatie op de poli MDL een laatste infuus gehad. De blaren waren geleidelijk ontstaan en er was geen sprake van koorts of een recent trauma. Overige lichaamsdelen toonden geen afwijkingen en de pathergietest bleek negatief. Tijdens het dermatologisch onderzoek zagen wij op de laterale zijde van de linker- en rechterduim twee nummulaire hemorrhagische bullae met opgeworpen rand en een bulleuze nummulaire laesie mediaal op de MTP2 van de handrug rechts met een ondermijnde rode halovormige rand (figuur 1 en 2). Gezien het klinisch beeld en bijpassende anamnese dachten wij aan een neutrofiele dermatose van de handen (NDH) met als differentiële diagnose (bulleuze) pyoderma gangrenosum (PG), morbus Sweet en een infectieuze oorzaak. Een NDH als gevolg van een bijwerking van infliximab achtten wij irreëel gezien het chronisch (> 10 jaar) gebruik van dit middel. Behandeling van de laesies met 0,05% clobetasolpropionaat (Dermovate®) crème 1dd onder occlusie werd gestart. De kweken van pus en weefsel bleken negatief voor micro-organismen. Twee ponsbiopten van de laesies werden verricht. Pathologisch onderzoek toonde een niet eenduidig te concluderen histologisch beeld van een in de dermis gelegen uitgebreid ontstekingsinfiltraat met hierbij veel segmentkernige granulocyten. Er werd aantasting van de vaatwanden gezien, echter onduidelijk was of dit nu primair, dan wel secundair was aan de ontsteking. Tevens werden er in de epidermis pustels aangetroffen met subepitheliaal enig oedeem. Beeld mogelijk passend bij PG of m Sweet. Geen aanwijzingen voor een maligniteit of infectie. Patiënte zagen wij twee maanden na haar eerste presentatie voor een laatste controleafspraak. Het beeld was rustig zonder nieuwe laesies.

BESPREKING

De groep van neutrofiele dermatosen typeert zich door een auto-inflammatoir steriel ontstekingsbeeld waarbij er sprake is van infiltratie van neutrofielen in verschillende lagen van de huid. Deze dermatosen onderscheiden zich van elkaar op grond van hun klinische presentatie en pathologisch beeld en zijn frequent geassocieerd met onderliggende systemische ziekten waaronder reumatoïde artritis (RA), chronische inflammatoire darmziekten (IBD) en neoplasieën. Van deze

groep zijn PG, m Sweet, subcorneale pustuleuze dermatose (SPD), erythema elevatum diutinum (EED), syndroom van Behçet, neutrofiele eccriene hidradenitis, *bowell bypass syndrome*, aseptische abcessen en neutrofiele urticariële dermatosen de meest beschreven neutrofiele dermatosen. [1]

Alhoewel deze groep zich meestal op meerdere lichaamsdelen presenteert, zijn er casus beschreven van alleen op de handen voorkomende neutrofiele dermatosen. In 1995 beschreven



Figuur 1. Op de linker-(A) en rechterduim (B) (mediaal en lateraal) twee nummulair hemorrhagische bullae met opgeworpen rand.



Figuur 2. Op de rechterhandrug gelegen nummulaire bulleuze laesie met ondermijnde rode halovormige rand.

¹ Semi-arts, destijds afdeling Dermatologie, Spaarne Gasthuis, Hoofddorp

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Spaarne Gasthuis, Hoofddorp

Strutton en Weedon zes patiënten met op de dorsale zijde van de handen gelegen laesies lijkend op m Sweet. Het histologisch beeld van deze zes patiënten liet echter een leukocytoclastische vasculitis zien. 'Pustulaire vasculitis van de handen' werd gebruikt ter benaming van dit ziektebeeld met afwijkende presentatie. [2] Galaria en Junkins-Hopkins beschreven casus met identieke laesies en stelden voor 'neutrofiële dermatose van de dorsale handen' (NDDH) te gebruiken ter benaming, gezien de dorsale voorkeurslokalisatie en hun vermoeden op een gelokaliseerde variant van m Sweet. [3,4] Hun voorstel werd in 2004 bekritiseerd door Weenig en Bruce, die identieke laesies vonden bij vier patiënten. Zoals ook door anderen in de literatuur beschreven casus, was er bij deze patiënten sprake van een laterale en palmaire lokalisatie. [5] Weenig en Bruce stelden voor 'neutrofiële dermatose van de handen' te gebruiken ter benaming van deze afwijkende presentatie binnen het spectrum van de neutrofiële dermatosen. [6]

Een NDH wordt klinisch gekenmerkt door pijnlijke diepe erythemateuze vaak ondermijnde plaques, die frequent geleidelijk overgaan naar bullae of superficiële necrotische ulcera. In veel gevallen presenteert het zich klinisch vrijwel identiek aan een huidinfectie, vasculitis (e.g. Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa), coagulopathie (antifosfolipidensyndroom), primaire of secundaire maligniteiten (lymfoom).

Alhoewel een NHD meestal gelegen is op de dorsale zijde van de handen zijn er, zoals eerder genoemd, casus beschreven met laterale en palmaire lokalisatie. Wanneer een NDH klinisch is vastgesteld, dient men voor de differentiële diagnose te denken aan een gelokaliseerde PG, m Sweet of pustulaire vasculitis. In veel gevallen lijkt NDH klinisch op een bulleuze PG. [6] Het vroegtijdig herkennen en diagnosticeren van een NDH is van cruciaal belang voor een succesvolle behandeling. Hierbij dient met name ook een maligniteit of systemische ziekte als potentieel onderliggende oorzaak te worden onderzocht. Vooral inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, Behçet) worden frequent als onderliggende systemische ziekte genoemd. Zowel PG als m Sweet kunnen dermatologische manifestaties zijn van een inflammatoire darmziekte. Van de patiënten met een inflammatoire darmziekte zal 1-3% een PG ontwikkelen. [7,8]

Hoewel neutrofiële dermatosen van de handen meestal klinisch niet van elkaar te onderscheiden zijn, is differentiatie op basis van histologie soms wel mogelijk om tot een uiteindelijke diagnose te komen. Een NHD kan histologisch onderverdeeld worden in verschillende groepen waarbij er sprake is van een vrijwel vloeiende overgang van het histologisch beeld.

Wanneer de coupe een overwegend pustulair beeld laat zien met hierbij een vasculitis component, zal voor de differentiële diagnose meer aan gelokaliseerde pustulaire vasculitis gedacht moeten worden. Zo pleit dermaal oedeem meer voor m Sweet en een beeld met overwegend necrose meer richting een PG. [6] Helaas laten m Sweet, (bulleuze) PG en pustulaire vasculitis, die gelegen zijn op alleen de handen, in de praktijk frequent klinische en histopathologische overlap zien waardoor een definitieve diagnose vaak uitblijft. [7,8]

De juiste therapiekeuze van een NDH is afhankelijk van meerdere factoren waarbij met name de grootte en diepte van de laesie, de snelheid van progressie, geassocieerde systemische

ziekte en de medische status van de patiënt van cruciaal belang zijn. [9] Voor de behandeling van een milde, niet-snel progressieve NDH (superficiële pustels, bullae of ulcera) zal over het algemeen behandeling met een topicaal klasse 4-corticosteroid volstaan. [6,10] In geval van een mild-ernstige, ernstige of een zeer snel progressieve NDH dient initiële systemische behandeling met prednison (1-2 mg/kg/d) gestart te worden. Behandeling met infliximab is voor PG effectief gebleken bij onderliggende inflammatoire darmziekten. Deze TNF-alfablokker is momenteel eerste keus bij behandeling van een ernstige of snel progressieve PG met onderliggende morbus Crohn. [9,11] Hoewel het zijn effectiviteit heeft aangetoond in gerandomiseerde klinische studies, zijn er in de literatuur ook casus beschreven van een door infliximab geïnduceerde PG/m Sweet. [12]

Wij bespraken een patiënte die zich presenteerde met een neutrofiële dermatose van de handen. Klinisch dachten wij aan een PG of m Sweet. Aangezien dit onderscheid niet zal leiden tot een verandering in ons beleid, achtten wij het in deze specifieke casus niet van belang. Onze diagnose blijft dan ook een neutrofiële dermatose van de handen met als differentiële diagnose (bulleuze) PG en m Sweet.

LITERATUUR

1. Szalat R, Monsel G, Le Goff W, Battistella M, et al. The spectrum of neutrophilic dermatoses associated with monoclonal gammopathy: Association with IgA isotype and inflammatory profile. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:809-20.
2. Strutton G, Weedon D, Robertson I. Pustular vasculitis of the hands. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:192-8.
3. Galaria NA, Junkins-Hopkins JM, Kligman D, James WD. Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands: Pustular vasculitis revisited. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:870-4.
4. Nguyen T, van der Valk H, van Praag MCG. Een bijzondere presentatie van een sub variant van het syndroom van Sweet: neutrofiële dermatose van de handruggen. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2016;26(9):544-6.
5. Del Pozo J, Sacristan F, Martinez W, Paradela S, Fernandez-Jorge B, Fonseca E. Neutrophilic dermatosis of the hands: Presentation of eight cases and review of the literature. *J Dermatol* 2007;34:243-7.
6. Weenig RH, Bruce AJ, McEvoy MT, Gibson LE, Davis MD. Neutrophilic dermatosis of the hands: four new cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43:95-102.
7. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev All Immun* 2013;45:202-10.
8. DiCaudo DJ, Connolly SM. Neutrophilic dermatosis (pustular vasculitis) of the dorsal hands: A report of 7 cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 2002;138:361-5.

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

CORRESPONDENTIEADRES

Louk Gonggrijp

E-mail: L.Gonggrijp@spaanegasthuis.nl

SAMENVATTING

Wij bespreken een 55-jarig vrouw met op de laterale zijde van de linker- en rechterduim twee nummulaire hemorragische bullae met opgeworpen rand. Ook heeft zij een bulleuze nummulaire laesie mediaal op de MTP2 van de handrug rechts met hierbij een ondermijnde erythematuze halovormige rand. Op basis van het klinisch beeld stelden wij een 'neutrofiële dermatose van de handen' (NDH) als diagnose met als differentiële diagnose gelokaliseerde (bulleuze) pyoderma gangrenosum, morbus Sweet en een infectieuze etiologie. Een NDH heeft een afwijkende presentatie binnen het spectrum van de neutrofiële dermatosen. Juist aan de handen bestaat er vaak een histopathologische overlap met de differentiële diagnose. Het werd voor het eerste beschreven in 1995 door Strutton en Weedon en wordt klinisch gekenmerkt door pijnlijke diepe erythematuze vaak ondermijnde plaques, die frequent geleidelijk overgaan naar bullae of superficiële necrotische ulcera.

TREFWOORDEN

neutrofiële dermatose – NDH – NDDH – infliximab – case-report

SUMMARY

We present a 55-year old woman with on the lateral side of the left- and right thumb, two nummular hemorrhagic lesions with raised border and a bullous nummular lesion on the MTP2 on the dorsal aspect of the right hand with an undermined red halo-shaped edge. Based on the clinical presentation we diagnosed a 'neutrophilic dermatosis of the hands' (NDH) with differential diagnosis localized (bullous) pyoderma gangrenosum, Sweet's syndrome and an infectious aetiology. A NHD has a distinctive presentation within the spectrum of the neutrophilic dermatoses. Especially on the hands it often shows a histopathological overlap with the differential diagnosis. It was first described in 1995 by Strutton and Weedon and is characterized by painful and deep undermined plaques that often show gradual development into bullae or superficial necrotic ulcers.

KEYWORDS

neutrophilic dermatosis – NDH – NDDH – infliximab – case-report



'Music box spine dermatosis'

S.T.P. Kouwenhoven¹, N. Shadid²

Een 67-jarige patiënte werd door de huisarts verwezen naar de polikliniek van ons ziekenhuis. De voorgeschiedenis vermeldde hypertensie en hypothyreoïdie. Sinds ongeveer twee jaar heeft zij last van ruw aanvoelende bultjes op de handpalmen. Op de voetzolen zijn geen afwijkingen aanwezig. Er zijn geen klachten van jeuk of pijn en de plekjes zijn continu aanwezig. Uitlokkende of verergerende factoren kan patiënte niet aanwijzen. Ze wast haar handen vijf keer per dag. Er zijn geen hobby's waarbij ze met irritantia in aanraking komt. Er zijn geen familieleden met soortgelijke klachten of andere verhoorningsstoornissen van de acra. Ondanks afwezigheid van erytheem, schilfering en jeuk werd door de verwijzer aan acrovesiculeus eczeem gedacht. Behandelingen met verschillende locale corticosteroïden, emolliëns en preparaten met salicylzuur of tretinoïne hadden geen verbetering gebracht.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij de patiënte worden op beide handpalmen, tot 0,5 mm grote, scherp aanvoelende hyperkeratotische papeltjes waargenomen. De papeltjes bevinden zich op enige afstand (tot +/- 1cm) van elkaar (figuur 1 en 2). Op de overige huid, en de voetzolen in het bijzonder, zijn geen afwijkingen aanwezig.

AANVULLEND ONDERZOEK

Bij histopathologisch onderzoek van één van de papeltjes werd een dikke gelaagde hyperkeratose abrupt overgaand in gebiedjes van parakeratose gezien. De dermis is normaal. Er lijkt geen relatie met een zweetklierafvoergang te zijn. Er wordt geen duidelijk infiltraat gezien. Vanwege de locatie en het beeld lijkt dit te passen bij een palmoplantaire keratoderma/ punctate keratoderma. Aanvullend laboratoriumonderzoek om een eventueel onderliggend lijden op het spoor te komen, toonde geen afwijkingen in volledig bloedbeeld, leverfunctie, nierfunctie, glucose, schildklierfunctie en bezinking.



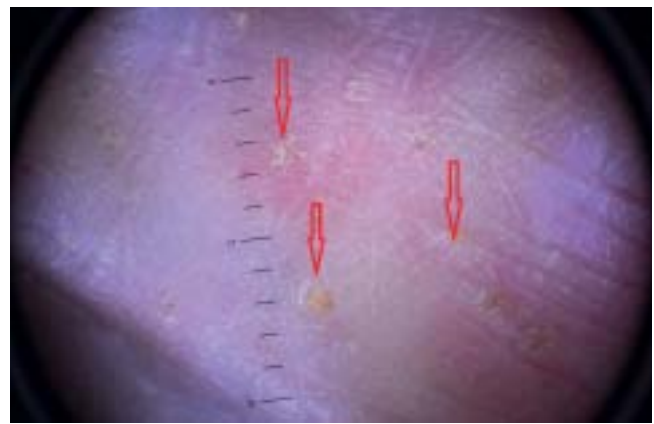
Figuur 1. Bij de patiënte worden op beide handpalmen, scherp aanvoelende hyperkeratotische papeltjes waargenomen.

DIAGNOSE

Spiny kertoderma of *music box spine dermatosis*.

BESPREKING EN BELOOP

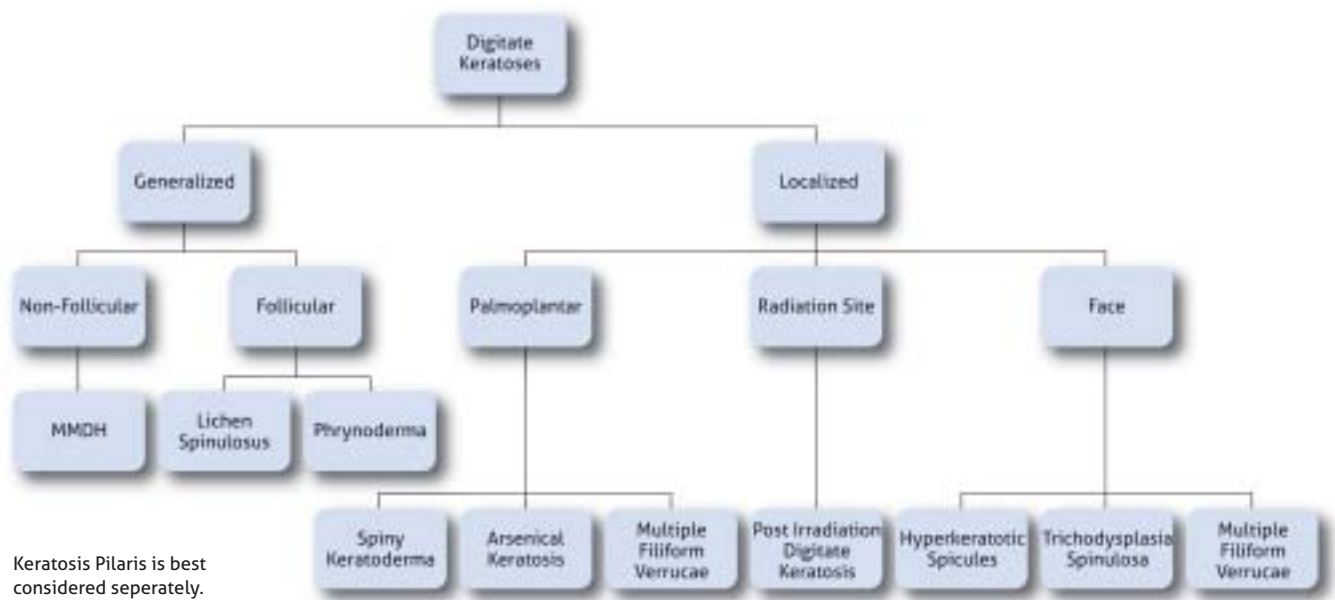
Spiny keratoderma is een verworven hyperkeratose van de handpalmen. Voor de differentiële diagnose kan aan arseen keratosis of het coudensyndroom gedacht worden. De term *music box spine dermatosis* verwijst naar de puntjes op de rol van een muziekdoosje, die doen denken aan deze specifieke huidafwijkingen. Hasimoto et al. suggereerden dat vanwege de aanwezigheid van AE13-positiviteit bij elektronenmicroscopie er sprake zou kunnen zijn van ectopische haarformatie. [1] Er bestaat een erfelijke, autosomaal dominante variant waarbij ook lever- en niercysten ontstaan. [2] In een groot aantal gevallen wordt beschreven dat spiny keratoderma (soms jaren) voorafgaand aan, of na het behandelen van een maligniteit voor kan komen. Daarnaast wordt een associatie met andere interne ziekten zoals hypertensie, diabetes, vitamine B12-deficiëntie en astma beschreven. [2] De voorgeschiedenis



Figuur 2. Dermatoscopische foto van de focaal verhoornende papeltjes. Geen aanwezigheid van erytheem of vaatinjectie. De hyperkeratosen zijn tot ongeveer 0,5 mm groot.

¹ Destijds aios dermatologie, afdeling Dermatologie, destijds LUMC, Leiden; thans Mohs klinieken, Dordrecht/Rooseveltkliniek, Monster

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag



Keratitis Pilaris is best considered separately.

Figuur 3. Voorgesteld stroomdiagram voor de classificatie van digitate keratosen, zoals spiny keratoderma. [3]

van de patiënte vermeldde hypertensie, wat een mogelijke associatie met haar klacht zou kunnen zijn. Hypothyreoïdie, zoals bij onze patiënte ook als comorbiditeit aanwezig, werd niet gezien.

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. Het histopatologisch beeld doet een beetje denken aan een corneïd lamel zoals bij porokeratosis gezien kan worden. De huidafwijkingen blijven meestal stabiel, maar genezen niet spontaan. Locale keratolica of acitretine kunnen de huidafwijkingen verminderen maar het effect hiervan is niet blijvend na staken van de therapie. Spiny keratoderma valt onder de digitate dermatosen en kan worden geclassificeerd volgens het schema in figuur 3. [3] Een ander synoniem als de parakeratose meer op de voorgrond staat, is palmar filiform parakeratotic hyperkeratosis.

Na het raadplegen van de literatuur over deze aandoening werd aanvullend screenend laboratoriumonderzoek gedaan om een onderliggend lijden uit te sluiten. Het aanvullend onderzoek toonde geen afwijkingen. Patiënte werd nog voor nadere analyse naar de internist verwezen, die eveneens geen afwijkende bevindingen deed. In overleg met de patiënte werd ervoor gekozen om geen behandeling in te zetten voor de huidafwijkingen omdat in de literatuur geen effectieve behandeling wordt beschreven, waarvan het effect blijvend is. [3,4] Bovendien had zij verder weinig last van haar klacht.

LITERATUUR

1. Hashimoto K, Toi Y, Horton S, Sun TT. Spiny keratoderma - a demonstration of hair keratin and hair type keratinization. *J Cutan Pathol* 1999;26(1):25-30.
2. Anderson D, Cohen DE, Lee HS, Thellman C. Spiny keratoderma in association with autosomal dominant polycystic kidney disease with liver cysts. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(5):935-6.
3. Chee SN, Ge L, Agar N, Lowe P. Spiny keratoderma: case series and review. *Int J Dermatol* 2017;56(9):915-9.
4. Caccetta TP, Dessauvagie B, McCallum D, Kumarasinghe SP. Multiple minute digitate hyperkeratosis: a proposed algorithm for the digitate keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(1):e49-55.
5. Torres G, Beshad R, Han A, et al. "I forgot to shave my hands": A case of spiny keratoderma. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2):344-8.

SAMENVATTING

Een 67-jarige patiënte bezoekt de polikliniek Dermatologie met sinds twee jaar bestaande, niet-jeukende, verhoornende tot 0,5 mm grote papeltjes op handpalmen en volaire zijde van de vingers van beide handen. De voetzolen waren niet aangedaan.

Histopathologisch onderzoek bevestigde een punctate hyperkeratose, in dit geval spiny keratoderma. Deze hyperkeratose wordt in verband gebracht met verschillende interne maligniteiten, waar bij deze patiënte geen aanwijzingen voor werden gevonden na analyse door de internist. Wel had zij rond het moment dat de klachten aanvingen een indrukwekkende en tot dan toe onbehandelde hypertensie, hetgeen eveneens met spiny keratoderma in verband kan worden gebracht.

TREFWOORDEN

spiny – keratoderma – punctata – palmoplantair – hyperkeratose

SUMMARY

A 67-year-old female patient visited the dermatology outpatient clinic with non-itching, hyperkeratotic papules on palms and volar side of the fingers of both hands, up to 0.5 mm in size. The soles of the feet were not affected. She had these lesions persistently since two years. Histopathological examination confirmed a punctate hyperkeratosis of the spiny keratoderma type. This type of palmoplantar hyperkeratosis is associated with various internal malignancies, which were not found in our patient after analysis by the internist. However, around the time the complaints started, she had an impressive, untreated hypertension, which can also be linked to spiny keratoderma.

KEYWORDS

spiny – keratoderma – punctate – palmoplantar – hyperkeratosis

CORRESPONDENTIEADRES

Stijn Kouwenhoven

E-mail: s.kouwenhoven@mohsklinieken.nl



To share or not to share ...

A. Gostyński

De evolutie van de geneeskunde, en dus ook vaak van ons, heeft als gevolg dat wij veel meer samenwerken en ook veel meer data met elkaar willen uitwisselen. Voor dermatologen is het delen van data natuurlijk van belang, aangezien wij veel werken met beeldmateriaal, wetenschappelijk onderzoek verrichten en vooral zeer graag met elkaar willen blijven overleggen. Het delen van informatie is zeer gewenst op lokaal, landelijk en internationaal niveau. In het kader van veiligheid, bescherming van patiëntengegevens en, niet te vergeten, de nieuwe wetgeving (Algemene Verordening Gegevensbescherming), moeten we hiermee zeer voorzichtig zijn.

Op ICT-gebied wordt het uitwisselen van informatie steeds eenvoudiger gemaakt. Er zijn momenteel meerdere platforms om data gemakkelijk te delen via de cloud, zoals Dropbox, Onedrive, Box, Google Drive of ShareFile. Verder zijn er meerdere applicaties, vooral voor de mobiele apparaten, zoals WhatsApp, Viber, Messenger, die we in ons privéleven dagelijks gebruiken maar ook gemakkelijk pakken voor werkgerelateerde communicatie. Er komen steeds meer applicaties, die specifiek gericht zijn op zorgverleners, zoals Doximity, Siilo, Threema of Zorgdomein messenger. Anno 2018 heeft de dermatoloog dus enorm veel mogelijkheden om data, zoals beelden, tekst en bestanden, uit te wisselen met collega's. De vraag is alleen hoe we het veilig kunnen doen?

Recent heb ik zelf ervaren hoe elk ziekenhuis een ander beleid hierover voert. Een van de UMC's ondersteunt een van de bovengenoemde platforms voor bestanduitwisseling zodat medewerkers bestanden zoals protocollen of manuscripten kunnen delen met andere artsen en onderzoekers. Echter, door een ander UMC worden deze software en platform als onveilig en ongewenst beschouwd en dus geblokkeerd. Een probleem voor een soepel lopende samenwerking. Na meerdere overleggen is het gelukt om een uitzondering te regelen maar men kan zich afvragen hoe het komt dat wat door de ICT van het ene UMC als veilig wordt beschouwd, door een andere wordt afgekeurd?

Een korte enquête onder medewerkers verantwoordelijk voor dataveiligheid van drie UMC's en twee perifere ziekenhuizen heeft zeer interessante bevindingen opgeleverd. In een van de UMC's worden sommige van de websites geblokkeerd (onveilig verklaard), andere niet officieel ondersteund maar niet geblokkeerd. In dit UMC is het niet mogelijk om bijvoorbeeld Dropbox cliënt te installeren op het werk. In twee andere UMC's wordt sterk afgeraden gebruik te maken van platforms om bestanden te delen maar niks wordt geblokkeerd. Hier wordt de verantwoordelijkheid juist bij de eindgebruiker gelegd. Er wordt wel een van de speciale, veilige zorgmessenger apps aangewezen om met elkaar in contact te blijven. Opmerkelijk is, dat het voor beide UMC's een andere app is.



In alle UMC's wordt duidelijk gezegd dat voor data-uitwisseling liefst een contract met een ander ziekenhuis afgesloten moet worden en dat het doel van het delen zeer duidelijk geformuleerd en liefst vastgelegd moet worden voor eigen administratie. De door mij bevraagde perifere ziekenhuizen hebben een andere aanpak: alles wordt geblokkeerd op het werk zodat in het geval van een datalek deze niet terug naar het ziekenhuis leidt maar naar de privéhardware van de eindgebruiker. Het kan echter variëren per ziekenhuis en dus door gebrek aan een gezamenlijk beleid wordt delen niet echt ondersteund. Het enige waarover alle ziekenhuizen het eens waren, is dat momenteel beveiligde (werk)e-mail toch hun voorkeur heeft boven alle andere manieren van communicatie.

Er zijn nu plannen van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) om alle UMC's een platform te geven gebaseerd op Microsoft Office 365. Dit zal het delen zeker gemakkelijker maken. Ik verwacht echter niet dat in Nederland snel een gezamenlijk beleid voor alle ziekenhuizen komt. Tot die tijd lijkt het meest redelijk om advies bij de eigen ICT en afdeling dataveiligheid te zoeken en niet direct nee als antwoord te accepteren – zo kunnen we het langzaam veranderen. Het blijft zeer wenselijk voor ons, als artsen en dermatologen, om met elkaar goed en veilig te kunnen communiceren. Zoals Snoop Dogg zei, *"It ain't no fun if the homies can't have none."*

CORRESPONDENTIEADRES

Antoni Gostyński

E-mail: antoni.gostynski@mumc.nl

Dermatoloog, Maastricht UMC+, Maastricht en Catharina Ziekenhuis, Eindhoven en lid van de ICT-Commissie van de NVDV



Casus 1

J. Toonstra

Wat is uw diagnose?

Vrouw 28 jaar, sinds enkele dagen uitslag op romp en benen.
Tevens enige koorts.

Het antwoord vindt u op pagina 49.



Figuur 1. Detail scheenbeen.

Dermatoloog, Amersfoort

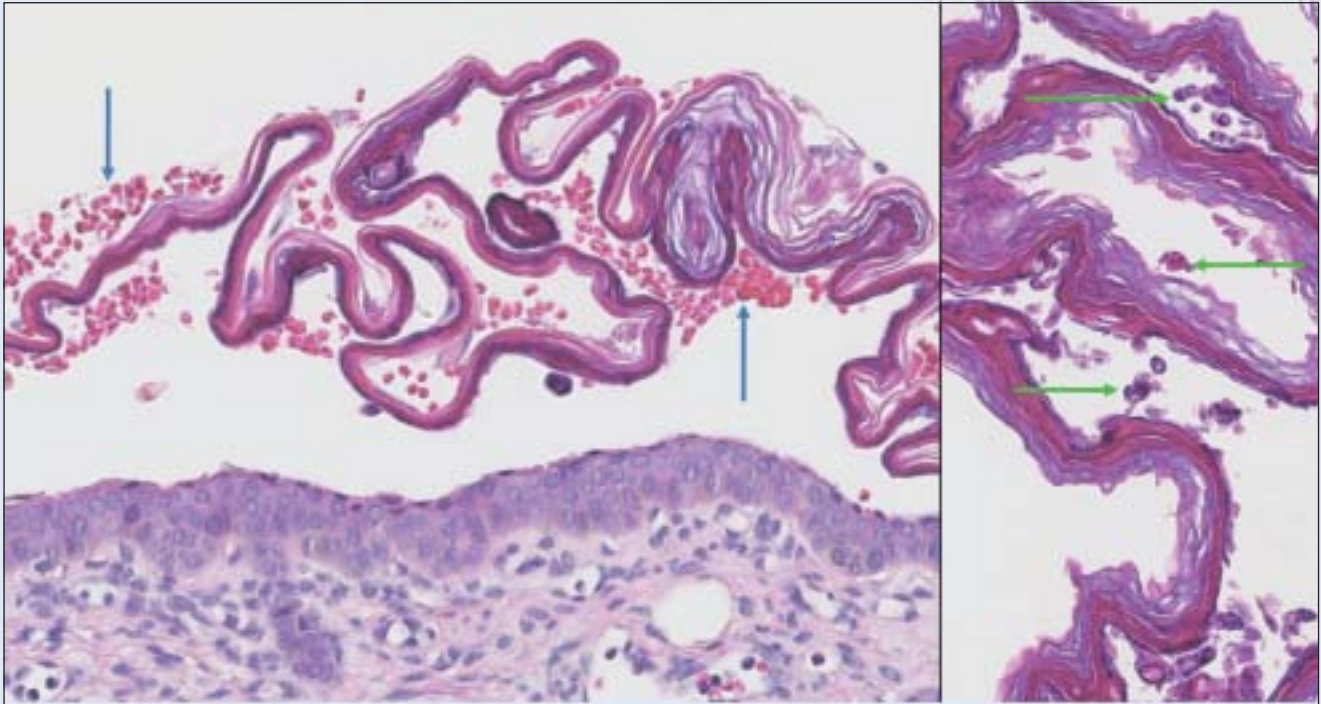
CORRESPONDENTIEADRES

Johan Toonstra

E-mail: johan.toonstra@gmail.com

Dermatopathologie

P.K. Dikrama¹, J. Damman², A.M.R. Schrader³, T. Middelburg⁴



Figuur 1.

In de kennisquiz van de dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen, huidtumoren, huiddeposities en melanocyttaire proliferaties aan bod gekomen. De huidige reeks gaat over **vesiculobulleuze dermatosen**, oftewel blaarziekten. De histopathologie van deze groep van aandoeningen dient op een systematische wijze te worden beoordeeld om tot een adequate differentiële diagnose te komen (zie hiervoor ons

overzichtsartikel in *NTvDV* nummer 5, 2018). 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, Erasmus MC, Rotterdam

² Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ AIOS Pathologie, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, KM Surgical, Christchurch, Nieuw-Zeeland

CASUS 3 (FIGUUR 1)

1. Waar ligt het slijtingsniveau?

- a) subcorneaal
- b) intragranulair
- c) suprabasaal
- d) subepidermaal

2. Wat is het onderliggende mechanisme van slijting?

- a) spongiose
- b) ballonvormige degeneratie
- c) apoptose van keratinocyten
- d) geen van bovenstaande

3. Wat wordt aangewezen met de blauwe pijlen?

- a) apoptotische keratinocyten
- b) parakeratose
- c) erythrocyten
- d) neutrofiële granulocyten
- e) bacteriekolonies

4. Wat wordt aangegeven met de groene pijlen?

- a) acantholytische keratinocyten
- b) parakeratose

- c) neutrofiële granulocyten
- d) eosinofiele granulocyten
- e) bacteriekolonies

5. Welke stelling is juist?

- a) de orthokeratose en normale cellulaire epidermis wijzen op een acuut proces
- b) de hyper- en parakeratose met acanthose wijzen op een chronisch proces

6. De histologische bevindingen passen het best bij

- a) pemphigus foliaceus
- b) impetigo bullosa
- c) staphylococcal scalded skin syndrome
- d) toxische epidermale necrolyse
- e) subcorneale pustulaire dermatose

De antwoorden vindt u op pagina 55.

CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



Cumulatief risico op huidtumoren bij patiënten met het lynchsyndroom*

F. Adan¹, M.B. Crijns¹, W.S.E. Zandstra¹, M.W. Bekkenk², F.E. Bleeker³, E. Dekker⁴, M.E. van Leerdam⁵

Het lynchsyndroom is een autosomaal dominant erfelijke aandoening die een verhoogde kans geeft op het ontstaan van darmkanker, baarmoederkanker en sommige andere vormen van kanker. Het lynchsyndroom wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in een van de vier DNA-mismatch-repair-genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2* of verlies van expressie van het *MSH2*-gen door een deletie in het *EPCAM*-gen. [1]

Het muir-torresyndroom wordt gezien als een variant van het lynchsyndroom, waarbij patiënten zich presenteren met talgkliertumoren en/of keratoacanthomen. [2,3] Beperkte studies en casereports suggereren dat er een relatie bestaat tussen het lynchsyndroom en andere benigne en (pre)maligne huidtumoren. [4,5] Echter, volgens de huidige richtlijn wordt alleen patiënten met talgklier carcinoemen geadviseerd om zich te laten controleren door een dermatoloog. [6]

Het doel van onze studie is het evalueren van het cumulatieve risico op huidtumoren bij patiënten met het lynchsyndroom. Daarnaast bepalen we de incidentie van het muir-torresyndroom in een groot cohort van families met het lynchsyndroom. Op basis van deze resultaten zullen we een voorstel doen voor dermatologische screening.



Talgklier carcinoom.

ONDERZOEK

Patiënten met het lynchsyndroom, allen met een bewezen kiembaanmutatie, zijn geïncludeerd in twee Nederlandse ziekenhuizen tussen 1 januari 2000 en 1 oktober 2016. De medische voorgeschiedenis van patiënten en hun families is verzameld met statusonderzoek, pathologieonderzoek en een vragenlijst die naar patiënten is verstuurd. Het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) is gebruikt om pathologieverslagen te verzamelen en de vragenlijst is verstuurd om gedetailleerde informatie met betrekking tot risicofactoren voor huidkanker te verkrijgen. Er is een onderverdeling gemaakt in twee groepen. De eerste groep bestaat uit benigne talgkliertumoren, keratoacanthomen en morbus Bowen. De tweede groep omvat melanomen, basaalcel-, plaveiselcel- en talgklier carcinoemen. Cumulatieve risico's zijn berekend met de kaplan-meiermethode. Het cumulatieve risico op melanoom is vergeleken met het risico in de algemene Nederlandse populatie, gebaseerd op beschikbare data van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). [7] Het resultaat voor basaalcelcarcinoom is vergeleken met cijfers afkomstig uit het Eindhovens Kanker Register, het enige landelijke register dat het eerst voorkomende, histologisch bewezen basaalcelcarcinoom registreert. [8] Het IKNL beschikt enkel over het gecombineerde risico op plaveiselcel- en talgklier carcinoom, daarom hebben we deze twee maligne huidtumoren samengevoegd. [7] Gezien het feit dat de definitie van het muir-torresyndroom niet eenduidig is in de literatuur [2,3], presenteren we patiënten

* Eerder gepubliceerd in *British Journal of Dermatology*, 15 maart 2018. DOI: 10.1111/bjd.16552

¹ Afdeling Dermatologie, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Afdeling Dermatologie, AMC, Amsterdam

³ Afdeling Klinische Genetica, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

⁴ Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, AMC, Amsterdam

⁵ Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

Tabel 1. Karakteristieken van de 331 geïncludeerde patiënten en huidtumoren.

Geslacht Mannelijk	N (%) van de patiënten 136 (41,1%)	
Overleden	11 patiënten (3,3%)	
Leeftijd aan het einde van follow-up Leeftijd van patiënten in leven (N=320) Leeftijd op moment van overlijden (N=11)	Mediaan (range) 50 (19-88) jaar 66 (42-82) jaar	
Mutatie <i>MLH1</i> <i>MSH2/EPCAM</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	N (%) van de patiënten 74 (22,4%) 118 (35,6%) 92 (27,8%) 47 (14,2%)	
Medische voorgeschiedenis van een keratoacanthoom, morbus Bowen en/of benigne talgkliertumor^a Ja Nee	N (%) van de patiënten 18 (5,4%) 313 (94,6%)	
Medische voorgeschiedenis van een maligne huidtumor Ja Nee Onbekend	N (%) van de patiënten 27 (8,2%) 302 (91,2%) 2 (0,6%)	
Type maligne huidtumor Melanoom Basaalcelcarcinoom Plaveiselcelcarcinoom Talgkliercarcinoom	N (%) van de patiënten 5 (18,5%) 15 (55,6%) 8 (29,6%) 3 (11,1%)	N (%) van de tumoren 5 (8,8%) 36 (63,2%) 11 (19,3%) 5 (8,8%)
Patiënten met MTS, klinische definitie^b	9 patiënten (2,7%) behorend tot 8 verschillende families	
Patiënten met MTS, biomoleculaire definitie^c	18 patiënten (5,4%) behorend tot 16 verschillende families	
Families met MTS, volgens de klinische definitie (alle verwanten) Families (N=194)	13 families (6,7%) ^d	
Families met MTS, volgens de biomoleculaire definitie (alle verwanten) Families (N=194)	21 families (10,8%) ^e	

MTS, muir-torresyndroom.

^a Gedefinieerd als talgklieradenoom, talgklierepitheliom of cysteuze talgkliertumor.

^b Klinische definitie van muir-torresyndroom: bewezen kiembaanmutatie in combinatie met ten minste een talgkliertumor en/of keratoacanthoom met een of meerdere viscerale maligniteiten.

^c Biomoleculaire definitie van muir-torresyndroom: bewezen kiembaanmutatie in combinatie met ten minste een talgkliertumor en/of keratoacanthoom met of zonder een of meerdere viscerale maligniteiten.

^d Dit is inclusief de 8 families van de 9 patiënten in ons cohort die voldoen aan de klinische definitie van het muir-torresyndroom en 5 families waar de klinisch geneticus een familielid (eerste-, tweede- of derdegraads) met Muir-Torre heeft genoteerd.

^e Dit is inclusief de 16 families van de 18 patiënten in ons cohort die voldoen aan de biomoleculaire definitie van het muir-torresyndroom en 5 families waar de klinisch geneticus een familielid (eerste-, tweede- of derdegraads) met Muir-Torre heeft genoteerd.

die voldoen aan ofwel de klinische ofwel de biomoleculaire definitie van het muir-torresyndroom (tabel 1).

RESULTAAT

In totaal zijn 331 patiënten (41,1% man) afkomstig uit 194 families geïncludeerd. Hiervan hebben 309 patiënten een vragenlijst ontvangen en deze zijn geretourneerd door 196 patiënten (respons 59,2%). In de medische status, in combinatie met PALGA, hebben we een totaal van 53 benigne en pre-maligne huidtumoren bij 18/331 patiënten gevonden. 57 maligne tumoren zijn gevonden bij 27 (8,2%) patiënten, gediagnosticeerd op een mediane leeftijd van 53 (25-81) jaar (tabel 1).

Het cumulatieve risico op een maligne huidtumor op de leeftijd van 40, 60 en 70 is respectievelijk 1,3% (standaarddeviatie [SD] 0,7%), 11,2% (SD 2,5%), 21,1% (SD 4,5%), met een *lifetime*-risico van 40,8% (SD 17,4%).

Het cumulatieve risico op melanoom en basaalcelcarcinoom is slechts licht verhoogd in vergelijking met de algemene Nederlandse populatie. Echter, het cumulatieve risico op plaveiselcel- en talgkliercarcinoom is verhoogd in patiënten met het lynchsyndroom, namelijk 7,8% (SD 2,6%) op de leeftijd van 70, vergeleken met 1,29% (95%-CI 1,24-1,33) op de leeftijd van 70 in de algemene Nederlandse populatie. In de univariate analyse is gebleken dat geen van de bekende risicofactoren voor

huidkanker geassocieerd is met het risico op het krijgen van een maligne huidtumor. Alleen de mutatiestatus is geassocieerd ($p = 0,002$, hazardratio 4,21 voor *MLH1/MSH2*-mutaties; 95%-CI 1,68-10,52, versus *MSH6/PMS2*-mutaties).

Op basis van de biomoleculaire definitie is het muir-torresyndroom in 5,4% van de 331 patiënten en in 10,8% van de families geconstateerd, wat lager is dan de incidentie die gevonden is in eerdere studies.

CONCLUSIE

We concluderen dat maligne huidtumoren zijn gevonden bij 8,2% van de patiënten met het lynchsyndroom. Het cumulatieve risico op het ontwikkelen van een maligne huidtumor is 21,1% (SD 4,5%) op de leeftijd van 70 jaar. Een belangrijke uitkomst van onze studie is het twaalf keer verhoogde risico op plaveiselcel- en talgklier carcinoom op de leeftijd van 60 jaar. Op basis van deze resultaten wordt een eenmalig, vroeg dermatologisch consult aangeraden, om bewustwording voor huidkanker te creëren en om informatie te geven over risicofactoren voor huidkanker. De talgkliertumoren die geassocieerd zijn met het muir-torresyndroom verdienen in dit consult speciale aandacht.

Het dermatologisch consult dient bij voorkeur plaats te vinden op het moment dat mutatieanalyse de diagnose lynchsyndroom

heeft bevestigd, zelfs als er zich op dat moment nog geen huidafwijkingen gemanifesteerd hebben.

Daarbij wordt dermatologische screening aangeraden zodra er een maligne huidtumor is gediagnosticeerd. Follow-up dient dan plaats te vinden volgens de richtlijn van de betreffende huidtumor.

LITERATUUR

1. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15(3):181-94.
2. South CD, Hampel H, Comeras I, Westman JA, Frankel WL, de la Chapelle A. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):277-81.
3. Ponti G, Losi L, Pedroni M, et al. Value of *MLH1* and *MSH2* mutations in the appearance of Muir-Torre syndrome phenotype in HNPCC patients presenting sebaceous gland tumors or keratoacanthomas. *J Invest Dermatol* 2006;126(10):2302-7.

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

CORRESPONDENTIEADRES

Marianne Crijns

E-mail: mb.crijns@nki.nl



A bird's-eye view on eczema

Harmonising outcomes and datasets for atopic eczema

L.A.A. Gerbens

Op 20 april 2018 promoveerde Louise Gerbens aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld: *A bird's-eye view on eczema - Harmonising outcomes and datasets for atopic eczema*. Het onderzoek werd verricht op de afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam onder begeleiding van haar promotor mw. prof. dr. P.I. Spuls (dermatoloog, Amsterdam UMC) en haar copromotoren prof. dr. C. Flohr (dermatoloog, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London) en mw. dr. C.A.C Prinsen (klinisch epidemioloog, Vrije Universiteit Amsterdam). De belangrijkste bevindingen van het proefschrift, dat bestaat uit drie delen, staan hieronder beschreven.



Louise Gerbens ontvangt haar bul uit handen van commissielid prof. dr. P.J. Sterk.

Constitutioneel of atopisch eczeem (AE) staat wereldwijd in de top 50 van meest voorkomende ziekten. De prevalentie neemt toe en is ongeveer 10-20% in ontwikkelde landen. [1] Deze chronische huidziekte beïnvloedt door jeuk en/of pijn de slaap en kwaliteit van leven van de patiënt en zijn/haar familie.

Patiënten met matig tot ernstig AE hebben een indicatie voor systemische behandeling om de huidziekte te onderdrukken en de impact op kwaliteit van leven te verminderen, met name vanwege de chronische aard. Opties zijn onder andere ciclosporine, azathioprine (AZA), methotrexaat (MTX), mycofenolaatmofetil of mycofenolzuur en sinds kort dupilumab. Deze middelen worden frequent voorgeschreven, echter vaak off-label en er is maar weinig onderbouwend bewijs van hoge kwaliteit. Meer kennis is nodig over het toepassen van deze

behandelingen, de monitoring en de langetermijneffecten. Met name nu nieuwe en dure medicijnen zoals dupilumab op de markt komen. Patiëntregisters kunnen helpen bij het verzamelen van deze langetermijneffecten, maar zij moeten ontwikkeld worden en hun dataverzameling gestandaardiseerd. Om betekenisvolle conclusies uit onderzoeksresultaten over behandelingen te kunnen trekken, moeten de uitkomstmaten en meetinstrumenten die gebruikt worden om effecten te meten, valide, betrouwbaar en gestandaardiseerd zijn.

Het is een groot probleem dat er momenteel veel heterogeniteit bestaat in het gebruik van uitkomstmaten en (niet-valide) meetinstrumenten. Op het gebied van onderzoek levert dit een enorm verlies op. Zie ook het *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET)- en *Cochrane Skin Group* (CSG) -

Aios dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

Core Outcome Set Initiative (COUSIN)-initiatief. Als oplossing zijn *Core Outcome Sets* (COSs) in het leven geroepen. Een COS is gedefinieerd als een door consensus verkregen minimale set van uitkomsten die toegepast en gerapporteerd zou moeten worden in alle klinische studies van een specifieke ziekte of studiepopulatie. Ter voorbereiding op het consensusproces wordt eerst uitgebreid wetenschappelijk onderzoek verricht. Door middel van COSs kunnen we uitkomstmaten en meetinstrumenten in klinische studies verbeteren en standaardiseren en zo studieresultaten vergelijken en analyseren en hiermee meer betekenisvol en betrouwbaar maken.

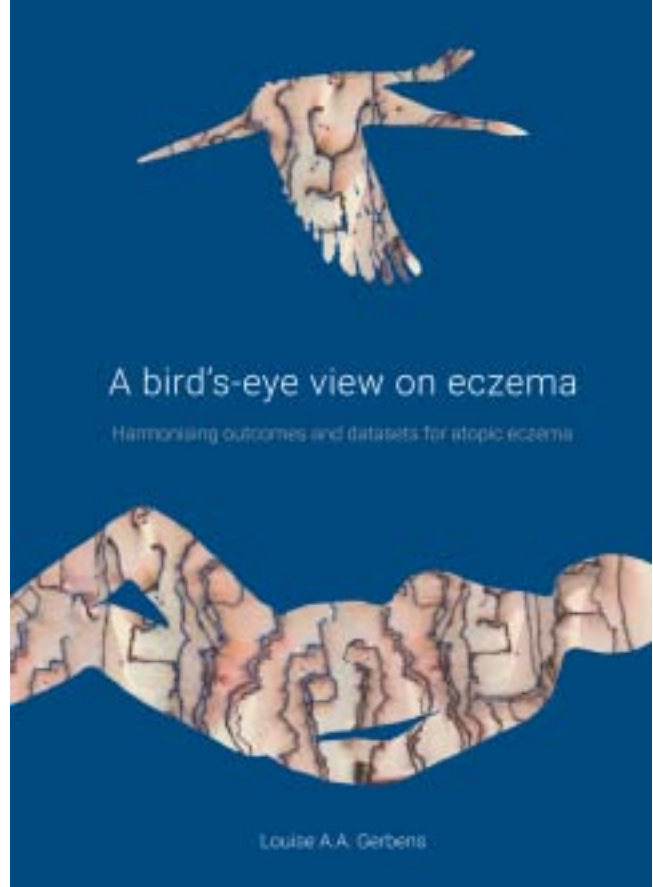
DOELSTELLINGEN VAN HET PROEFSCHRIFT

Dit proefschrift draagt bij aan de standaardisatie van meetinstrumenten voor AE in gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies (RCTs). Daarnaast onderzocht het de langetermijneffecten van de off-labelbehandelingen met MTX en AZA voor AE en heeft het bijgedragen aan de oprichting van een platform voor een onderzoeksregister om data over licht- en systemische behandelingen bij zowel kinderen als volwassenen met AE te verzamelen. Voor dit platform is een core dataset ontwikkeld.

Harmoniseren van meetinstrumenten voor symptomen van atopisch eczeem

Om betekenisvolle conclusies uit studieresultaten over behandelingen te kunnen trekken en evidencebased besluitvorming te bevorderen, is standaardisatie van uitkomsten en meetinstrumenten noodzakelijk. Het internationale *Harmonising Outcome Measure for Eczema* (HOME)-initiatief is hiervoor opgericht. Middels consensus zijn vier core uitkomst domeinen vastgesteld die idealiter in alle klinische AE-studies gemeten moeten worden: *clinician-reported signs, patient-reported symptoms, health-related quality of life en long-term control*. [2] Zo bestaan er bijvoorbeeld verschillende meetinstrumenten om patiëntgerapporteerde symptomen te meten, maar ze verschillen in kwaliteit en er is een gebrek aan standaardisatie tussen studies. Resultaten kunnen daarom niet vergeleken en samengevoegd worden voor systematisch literatuuronderzoek, waardoor de evidencebased besluitvorming wordt belemmerd. Er is een duidelijke behoefte aan een valide, betrouwbaar en uitvoerbaar patiëntgerapporteerd meetinstrument voor AE-symptomen. Middels twee systematische literatuuronderzoeken, een survey en een consensusmeeting, werd overeenstemming bereikt over het meetinstrument voor het uitkomst domein patiëntgerapporteerde symptomen, volgens de stappen van de HOME-roadmap (methodologisch kader voor het ontwikkelen van een COS). [3]

Het eerste systematische literatuuronderzoek onderzocht hoe symptomen worden gemeten in gepubliceerde RCTs. [4] Hieruit bleek dat symptomen, met name jeuk (98%) en slaapverlies (90%), vaak gemeten worden in AE-RCTs (78%), maar dat veel verschillende meetinstrumenten hiervoor worden gebruikt (n=30). Meestal werden symptomen gemeten door een samengesteld meetinstrument (bijvoorbeeld een schaal die zowel *clinician-reported signs* als *patient-reported symptoms* meet, zoals de *SCORing Atopic Dermatitis* [SCORAD]-index) dat



gemiddeld één of twee symptomen meet. De SCORAD werd het meest toegepast (49%), maar enkel 23% van de RCTs rapporteerde de SCORAD-symptoomscores apart. Hierdoor is het vaak niet mogelijk de symptoomscores apart te extraheren, waardoor het samenvoegen van verschillende studieresultaten wordt tegengewerkt.

In het tweede systematische literatuuronderzoek werd geëvalueerd hoe de kwaliteit van deze meetinstrumenten is. [5] Van veel meetinstrumenten die in het eerste onderzoek werden geïdentificeerd, zijn geen validatiestudies gedaan. De kwaliteit van enkel vijf van achttien gevalideerde instrumenten, geëvalueerd met de *COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INSTRUMENTS* (COSMIN)-checklist, taxonomie en criteria, bleek voldoende om overwogen te worden voor de COS.

Tijdens de HOME IV-consensusbijeenkomst (april 2015, Malmö, Zweden) werden de meetinstrumenten die voldoende kwaliteit op het gebied van validiteit, betrouwbaarheid en uitvoerbaarheid hadden laten zien in de literatuuronderzoeken besproken. De *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) werd met 87,5% van de zeventig anonieme stemmen gekozen als core meetinstrument voor symptomen die in alle toekomstige RCTs gebruikt dient te worden. [6] De POEM zal verder onderzocht moeten worden om de validiteit van sommige nog niet onderzochte meeteigenschappen vast te stellen. Echter, het is het meest gevalideerde meetinstrument met adequate interne consistentie, inhouds- en constructvaliditeit, responsiviteit, en een aangetoonde interpreteerbaarheid. Het meetinstrument neemt minder dan twee minuten in beslag om te voltooien en is kosteloos beschikbaar.

Het uiteindelijke doel is te zorgen dat allen die onderzoek doen in AE de POEM zullen gebruiken om het core uitkomst domein symptomen in alle toekomstige AE-RCTs te meten. Het gebruik

van een *core* meetinstrument is de sleutel om studierapportage te verbeteren, meta-analyses mogelijk te maken en te zorgen dat de onderzoeksuitkomsten relevant zijn voor patiënten.

Langetermijnfollow-up van methotrexaat en azathioprine

De langetermijneffectiviteit, veiligheid en drug survival van MTX en AZA werden onderzocht, om het gebrek aan bewijs aangaande off-label systemische behandelingen voor AE aan te vullen en zo de klinische praktijk te informeren. Een 5-jarige open-label follow-upstudie van onze prospectieve RCT, de *Methotrexate versus Azathioprine for severe Atopic Dermatitis* (MAcAD), werd opgezet. [7] Patiënten werden 5 jaar lang elke 3 maanden gevolgd. De doseringen konden, zoals in de klinische praktijk, verhoogd of verlaagd worden. 35 van de 43 oorspronkelijk geïnccludeerde patiënten namen deel, waarvan 27 de follow-up voltooiden. Na 5 jaar was de relatieve afname in de SCORAD-index, die ziekte-ernst weergeeft, tussen de MTX- en AZA-groep gelijk: 52,8% en 53,8% (descriptieve analyse). 11 ernstige bijwerkingen werden in 5 jaar gerapporteerd; 3 met een mogelijke causale relatie. Drug survival toonde een langere overleving op MTX, maar de overleving in beide groepen was laag na 5 jaar (MTX n = 5, AZA n = 1). Gebaseerd op deze relatief kleine en pragmatische studie lijken MTX en AZA effectief en veilig als onderhoudsbehandelingen voor matig tot ernstige AE tot 5 jaar. Echter de lage drug survival betekent dat er gekeken moet worden naar nieuwe behandelopties. Bovendien zijn grotere studies nodig en is meer langetermijnbewijs van hoge kwaliteit noodzakelijk.

De oprichting van een prospectief registerplatform, de TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce, en de ontwikkeling van diens core dataset

Om het bewijs voor de vaak off-label licht- en systemische behandelingen te versterken én vanwege de behoefte aan data van patiënten uit de dagelijkse praktijk, is het internationale registerplatform *TREAT Registry Taskforce* opgericht. [8] Inclusiecriteria voor RCTs zijn strikt waardoor enkel relatief gezonde patiënten worden geïnccludeerd; subgroepen zoals kinderen, patiënten met bepaalde comorbiditeiten en vrouwen met kinderwens worden geëxcludeerd. Dit kan effect hebben op de generaliseerbaarheid van de resultaten. Daarnaast zijn RCTs onpraktisch en duur om langetermijneffecten te onderzoeken. Routinematige verzameling van gegevens (RCD) in de vorm van prospectieve patiëntregisters leveren waardevol bewijs omtrent de effecten van behandelingen onder normale omstandigheden. Deze registers kunnen informatie leveren voor richtlijnen, kosteneffectiviteit en kwaliteit van zorg analyseren, en bovendien farmacogenetisch en -dynamisch onderzoek verrichten. De (aankomende) nieuwe behandelingen voor AE maken deze registers zelfs meer urgent omdat geneesmiddelenbewakingsdata en vergelijkbare data nodig zijn van de conventionele versus nieuwe behandelingen.

In de nationale TREAT-registers mogen kinderen en volwassenen gediagnosticeerd met AE opgenomen worden die starten met licht- of systemische behandelingen. Nationale registers die onder dit platform vallen (vooralsnog Denemarken, Engeland, Frankrijk, Ierland, Italië, Nederland, Spanje en Zweden)

kunnen door samenvoegen van de data een beter inzicht gaan bieden in de effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit van deze behandelingen. Om vergelijkingen en meta-analyses tussen registers en landen mogelijk te maken, is een gestandaardiseerde *core* dataset van belang (i.e. een middels consensus vastgestelde minimale set van variabelen die gemeten en gerapporteerd moet worden door elk register). Hiervoor werd een delphistudie en consensusbijeenkomst verricht. [9] In totaal 479 deelnemers uit 36 landen deden mee. Op de face-to-faceconsensusbijeenkomst in Amsterdam werd de core dataset ('wat te meten') door 42 deelnemers vastgesteld: 19 domeinen met 69 domeinitems/variabelen (49 voor de eerste visite en 20 voor follow-upvisites). [10]

CONCLUSIES

De volgende conclusies kunnen getrokken worden naar aanleiding van dit proefschrift:

- MTX en AZA lijken geschikte onderhoudsbehandelingen voor AE
- Het internationale TREAT-registerplatform met zijn gestandaardiseerde dataset zal bijdragen aan het uitbreiden van onze kennis over licht- en systemische behandelingen
- Harmonisatie van meetinstrumenten is de sleutel om meta-analyses mogelijk te maken en te zorgen dat onderzoeksuitkomsten relevant zijn voor patiënten
- Door het bundelen van krachten in organisaties en registers zoals het HOME-initiatief en de *TREAT Registry Taskforce*, zullen datasets groter, analyses krachtiger, en bewijs van hogere kwaliteit en vergelijkbaar zijn, waardoor sterkere aanbevelingen aan de klinische praktijk gedaan kunnen worden

TOEKOMSTPERSPECTIEF

Belangrijke volgende stappen zijn het verkrijgen van consensus over meetinstrumenten voor de overige core uitkomst domeinen vastgesteld door HOME. Inmiddels hebben de HOME V- en VI- bijeenkomst plaatsgevonden, waarbij verder gekeken is naar de domeinen *health-related quality of life* en *long-term control*. HOME VII volgt in Japan in april 2019 (www.homeforeczema.org).

Voor de *TREAT Registry Taskforce* (www.treat-registry-taskforce.org) is inmiddels de volledige *core* dataset vastgelegd, inclusief hoe (met welke meetinstrumenten) en wanneer de variabelen gemeten gaan worden door AE-onderzoekregisters. Deze publicatie volgt dit jaar. Het Nederlandse TREAT-register (TREAT NL) is ook van start gegaan en de eerste patiënten op systemische therapie zijn inmiddels geïnccludeerd. Centra die interesse hebben kunnen zich aanmelden via www.treatregister.nl.

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

CORRESPONDENTIEADRES

Louise Gerbens

E-mail: L.a.gerbens@amc.uva.nl



Ode aan de literaire figurant

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

In *The Major*, aflevering 15 van het tweede seizoen van de Netflixserie *The Blacklist* (met een weergaloze James Spader in de hoofdrol) onderzoekt een rechter de moord op een havenmeester. FBI-agente Elisabeth Keen doodde de man. In een besloten zitting verschuilt de FBI zich achter de stellingname dat de nationale veiligheid in het geding is. De rechter weet heel goed dat zijn beslissing een lastige is. Hij durft dat aan, want: "als ik niet in staat zou zijn een moeilijke beslissing te nemen, dan was ik wel dermatoloog geworden." Ziedaar het imago van een dermatoloog ...

Dan is er de film *Closer* uit 2004 van regisseur Mike Nichols (vooral bekend van *The Graduate*). Op de achtergrond klinken bekende aria's uit Mozarts' *Così fan tutte* terwijl twee stellen verstrengeld raken in een pijnlijk overspelritueel. Eén van hen is de behoorlijk lompe Larry (Clive Owen), een vuilbekkende dermatoloog die anoniem op seks-chatsites figureert. Een wat primitieve maar vriendelijke geest, een getergde reus die door het rookgordijn van de moderne liefde heen kijkt en weet waar het om gaat: winnen of verliezen. Niet echt een sieraad voor de beroepsgroep. Overigens komt het vak dermatologie verder niet aan bod in een film die vooral wordt gedragen door de visueel verbijsterende metamorfosen van actrice Natalie Portman, resulterend in een Oscarnominatie voor haar rol.

Lot

Het lijkt het lot van dermatologen en huidaandoeningen in de filmkunst: een plek in een scène die bij de gemiddelde kijker nauwelijks beklijft. Grosso modo geldt dat ook voor de belletristiek. Een romanschrijver is voor een verhaal immers op zoek naar drama. Ziekten als kanker, dementie, MS en ALS zijn daarvoor erg geschikt. Er is veel publiciteit rondom deze aandoeningen, niet in de laatste plaats omdat er veel onderzoek naar gebeurt, en vice versa. In dit rijtje 'spektakelziekten' hebben dermatologische diagnoses nauwelijks een plek, ondanks hun vaak chronische karakter. Huidziekten hebben een PR-probleem. Het is, in de ogen van velen, klein leed, hoewel er miljoenen mensen ter wereld aan lijden, zonder dat de publieke opinie daarvoor veel aandacht heeft. Waar de *Burden of skin disease study* van de WHO toch overduidelijk maakt hoe groot de collectieve impact is van een chronische huidaandoening. [1]

Echte artsen in fictie

Soms gebeurt het dat echte artsen opduiken in een literaire schepping. Bijvoorbeeld de huisartsen Jaap D. Querido en Frans J. Meijman in respectievelijk boeken van Renate Rubinstein en Connie Palmen. Binnen de dermatologie is mij slechts één voorbeeld bekend: aan de Deventer dermatoloog Jurr Boer wijdde Maarten Biesheuvel een kort verhaal. [2]

FIGURANTEN

"Het lichaam is ruis, hoe minder ruis, hoe mooier de stilte", aldus Sara van der Kooi over haar eigen leven met secundair progressieve MS op jonge leeftijd. [3] Die vrij permanente ruis is herkenbaar voor mensen met een chronische huidaandoening. Speelfilm noch roman kan zonder figuranten, in navolgende gevallen met een huidaandoening. Twee voorbeelden wil ik nader belichten. Een tragische casus komt uit de thriller *Schuldbekentenis* van Jess Walter, waarin hoofdrols leidt tot vernedering:

Eli Boyles roos was meer dan genoeg vernedering voor één kind. Eigenlijk was 'roos' veel te zwak uitgedrukt. Het was net alsof je een sneeuwbol omkeerde en de sneeuwvlokken over het Empire State Building of de Eiffeltoren dwarrelden. Onze klasgenootjes maakten onverwachte geluiden – ze klaptten in hun handen of lieten een boek vallen – zodat Eli zich met een ruk zou omdraaien, waarbij de sneeuw van de kappen losliet, in een lawine omlaag stortte en op zijn lessenaar en de grond terecht kwam.

Wanneer hij moest niezen, wachtten de leraren tot de as was neergedaald voor ze verder gingen met lesgeven. Het was bijna niet te bevatten dat een menselijk hoofd zoveel roos kon produceren zonder kleiner te worden, en de productie van Eli Boyles hoofdhaar werd dan ook regelmatig genoemd wanneer we weer een wetenschappelijk project moesten bedenken.

Wanneer hij door de gang liep, bedekte de dode sneeuw zijn schouders als twee kleinere pieken onder Boyles Everest-hoofd. (...) Eli Boyles roos was genoeg vernedering voor één kind. Genoeg om zijn leven te vernielen, zoals dat alleen op de lagere school kan, voordat het ook maar begonnen is. [4]

Hoofdrols is nog maar het topje van de ijsberg van het lichamelijke leed van de arme Eli Boyle, die nauwelijks in staat is de wreedheid van de kinderjungle te weerstaan. Pas veel later beseft de verteller dat Eli vermoedelijk verstandelijk gehandicapt was. Desondanks koestert de verteller de pure en onvolmaakte Eli als "de gedenkwaardigste persoon die ik ooit heb gekend."



Om daaraan toe te voegen: “De man die mijn leven redde. En de man wiens leven ik heb genomen.”

Overigens is *dédain* richting minder bedeeden – fysiek en intellectueel – ongepast. De grote Goethe (wie leest hem nog?) zei het al: “Alles wat groot is en over verstand beschikt, is in de minderheid.” [5] Een stelling die heden ten dage nog steeds brandend actueel is.

GRETCHEN

Een tweede voorbeeld. Philip Bowman besluit, na zijn Harvard studie, te gaan werken als redacteur. Hij verkiest een baan naar zijn hart boven een carrière. Ambities heeft hij op het terrein van de liefde – zoekend naar die ene allesverzengende grote liefde – en niet op de maatschappelijke ladder. De kleine uitgeverij waar hij werkt, het contact met zijn collega's en auteurs plus de kleine, onverwachte ontmoetingen: zo ziet zijn leven eruit. Overzichtelijk. Op een ochtend spreekt hij met Neil, zijn collega-redacteur en erkend *womanizer*, als de verlegen secretaresse Gretchen langsloopt: “Ze had een goed figuur en een aantrekkelijk gezicht dat werd ontsierd door drie of vier grote ontstoken vlekken, een of andere ernstige huidziekte, op haar wangen en voorhoofd, waar ze zich erg rot door voelde, ook al liet ze dat niet merken.” [6] Neil kreunt hardop als hij vertelt van zijn seksuele fantasieën over Gretchen. En die huidziekte dan? Die wuift hij weg. Vergeet die rode vlekken of wat het ook is, “die krijgen we er wel af”. Maar dit object van zijn begeerte heeft al een vriend, zo is bekend op kantoor.

ONSCHULD

Bowman stort zich even later in de eerste liefde van zijn leven, voor Vivian: “Het was pure liefde, de oven waar je alles in stort.” Hij vindt het grote geluk, in volle overgave, onwetend van de kwetsbaarheid en teerheid van geluk. Wat de allereerste liefde zo heftig maakt, is het ontbreken van een referentiekader. Het is volstrekt nieuw, niet toetsbaar aan eerdere ervaringen. Om die reden koestert menig een zwak voor zijn of haar eerste liefde. Dat maakt die eerste liefde tevens zo onherhaalbaar. Met de teloorgang ervan, gaat ook iets ‘definitiefs’ verloren. De natuurlijke onschuld. [7] Ieder mens leert van deze ervaring. Zo niet Bowman, die koppig blijft zoeken naar die ene grote liefde. Soms denkt hij wel eens terug aan Gretchen: “Hij dacht aan Gretchen met haar stigma, dat haar op de een of andere manier des te begeerlijker maakte.” Het duurt echter zes of zeven jaren voordat hij haar weer tegen het lijf loopt. “Ze had nog steeds de gave om de afschuwelijke vlekken te negeren, hoewel die nu bijna verdwenen waren. Op haar gladde voorhoofd en wangen waren nog vaag geëtste littekens te zien, nauwelijks zichtbaar.” Inmiddels is ze getrouwd en moeder. In hun gesprek bekent Gretchen dat ze destijds verliefd was op Bowman en, in tegenstelling tot wat iedereen op kantoor dacht, vrijgezel was. Bowman ziet haar plotseling in een ander daglicht. “Ze waren niet meer wie ze toen waren. Hij bewonderde haar echter, het getrouwde meisje dat ze was geweest, de evenwichtige vrouw die ze nu is.” Onverminderd is ze aantrekkelijk: “Ze had een leeftijd waarop ze nog steeds naakt kon zijn”. Hij smeedt in fantasie snode plannen voor seksuele escapades met haar. Het komt er niet van. Ze verliezen elkaar definitief uit het oog.

Te vaak blijven huidaandoeningen onzichtbaar voor de meeste mensen/lezers.

STIJL

Bowman, de eeuwige buitenstaander, is de hoofdpersoon in de roman *Alles wat is* van James Salter (1925-2015) – een schrijver met ervaring als filmscenarist. Decennialang gold hij als een *writer's writer*, bewonderd door een kleine schare literatuur-liefhebbers. Totdat *Alles wat is* verscheen in 2013, een wereldwijde bestseller. Een roman over een gewone man met gewone verlangens, hoop, wensen en liefdes plus de onvermijdelijke teleurstellingen, groot en klein (en in zijn soort vergelijkbaar met *Stoner* van John Williams, ook qua niveau en zeggingskracht). Tot in de details fonkelt zijn stijl. Zelfs de vele tientallen bijfiguren weet hij in luttele zinnen haarscherp te portretteren.

Dermatologie heeft vaak een bijrol in de bellettrie. Men leest er gauw overheen – enigszins achteloos – en dat kan mede de reden zijn waarom huidaandoeningen in het algemeen nauwelijks of niet worden gezien of erkend als zijnde belangrijk. Te vaak blijven huidaandoeningen onzichtbaar voor de meeste mensen/lezers. Vandaar deze kleine ode, aan zo'n figurant die, ware het een speelfilm, vermoedelijk niet eens naamsvermelding zou krijgen in de aftiteling: de verlegen doch beminlijke Gretchen, aantrekkelijk niet ondanks maar dankzij haar huidaandoening, en haar gave deze aandoening te negeren.

LITERATUUR

1. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. *The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol 2014;134:1527-34.*
2. Biesheuvel JMA. *Bijgeloof. In: Duizend vlinders. Meulenhoff, Amsterdam 1981:95-9.*
3. Van der Kooi S. *Hersenvlekken. Hoogland & Van Klaveren, Amsterdam 2017:7.*
4. Walter J. *Schuldbekentenis. Uitgeverij Elmar, Rijswijk 2004:25-27 [vertaling: Ammerins Moss-de Boer].*
5. Eckermann JP. *Gesprekken met Goethe. Arbeiderspers, Amsterdam 1991:287 [vertaling Gerda Meijerink].*
6. Salter J. *Alles wat is. De Bezige Bij, Amsterdam 2013 [vertaling: Ton Heuvelmans].*
7. Meulenberg F. *Symptomen van de eerste liefde – Een verkenning in filosofie, literatuur en vleugjes werkelijkheid. Belvedere, Overveen 2008.*

CORRESPONDENTIEADRES

Frans Meulenberg

E-mail: f.meulenberg@nvdv.nl



Huidveroudering in het gelaat: kunstzinnig verbeeld

M.B. Crijns¹, S.T.P. Kouwenhoven², J. Toonstra³

Veroudering van de huid, of waarvoor in Nederland ook wel de ingeburgerde term (*skin*) *aging* wordt gebruikt, wordt in de huidige maatschappij steeds meer als een medisch en sociaal probleem gezien. Veel ouderen, maar juist ook jongeren proberen *aging* te vertragen door te sporten, gebruik te maken van gerichte cosmetica en cosmetische operaties te ondergaan. Veroudering heeft zo psychosociale impact op het individu en de term krijgt nogal eens een negatieve bijklank. Een jeugdig uiterlijk is tegenwoordig immers meer de norm en wordt geassocieerd met zelfvertrouwen, financieel succes, toegenomen productiviteit en het hebben van meer goede sociale contacten. Het lijkt er dan vaak ook op dat het belangrijker is er leuk uit te zien dan leuk te zijn. Veroudering kan zo leiden tot sociale angst, isolatie en depressie. Uit onderzoek is gebleken dat ouderen graag een ander willen aanraken, echter ouderen hebben zelf vaak minder affectieve relaties. [1]

Tijdens het proces van huidveroudering en het ontwikkelen van rimpels staat de huid naast endogene verouderingsprocessen veelal continu bloot aan de invloed van UV-straling. Door deze straling, bestaande uit fotonen, treedt vooral een thymine-dimeerreactie op waardoor de DNA-sequentie verandert. Daarnaast produceren keratinocyten en fibroblasten onder invloed van UV-straling zogenoemde matrix metalloproteïnen, die het dermale bindweefsel afbreken. Tevens wordt door senescente cellen met verouderd DNA een kwalitatief mindere epidermis en collageen geproduceerd om de huidschade te herstellen. Gevolg is dat de epidermis dunner wordt en het dermo-epitheliale grensvlak platter. Het afvlakken van de retelijsten leidt tot een verminderd oppervlak voor transport van nutriënten, zoals beschermende lipiden in het stratum corneum. Ook de afname van organellen, zoals zweet- en talgklieren, dragen bij aan een droger en kwetsbaarder milieu. Tevens neemt met het klimmen der jaren het aantal melanocyten af en komen de effecten van foto-aging in een stroomversnelling. Net als bij andere orgaansystemen wordt ook de huid op leeftijd minder gevasculariseerd. Zo is er een afname van subcutaan vet en een afname van de activiteit van de fibroblasten. Door deze combinatie en de bovengenoemde factoren zal onze huid rimpelen. De convergerende bindweefselsschotten en hun ondergelegen fascie trekken harder dan het in verval geraakte collageen met de broze epidermis. Zo blijft geen mens eeuwig in de plooi. [2-7]

Bij veroudering zie je dat de vorm van het gezicht verandert, frontaal worden lijnen, rimpels en groeven zichtbaar, zich uitend in voorhoofdlijnen, fronsrimpels en kraaienpootjes. De neuspunt gaat zakken en de neus lijkt iets langer en slapper te worden. De bovenste oogleden zijn slapper waardoor daar



Figuur 1. 'Zelfportret' door Charley Toorop (1891-1955). Olieverf op doek, 62 x 43 cm. Kröller-Müller Museum.

¹ Dermatoloog, Huid- en Melanoomcentrum, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Afdeling dermatologie, Mohs klinieken, Dordrecht en Rooseveltkliniek, Monst

³ Dermatoloog, Amersfoort

een huidoverschot ontstaat (blepharochalasia). De nasolabiale plooien worden steeds dieper en de mondhoeven gaan verder afhangen evenals de verticale lijnen op de boven- en onderlip. [8] Hierdoor verandert de expressie van het gezicht en men lijkt strenger te kijken en soms krijgt men zelfs een bedroefde uitstraling. Op sommige schilderijen zijn deze emoties fraai verbeeld. Charley Toorop schilderde twee jaar voor haar dood (1955) in 1953 haar zelfportret waarop bovenstaande verouderingskenmerken in het gelaat duidelijk zijn weergegeven. Zij schilderde zichzelf streng en met harde lijnen (figuur 1).



2A

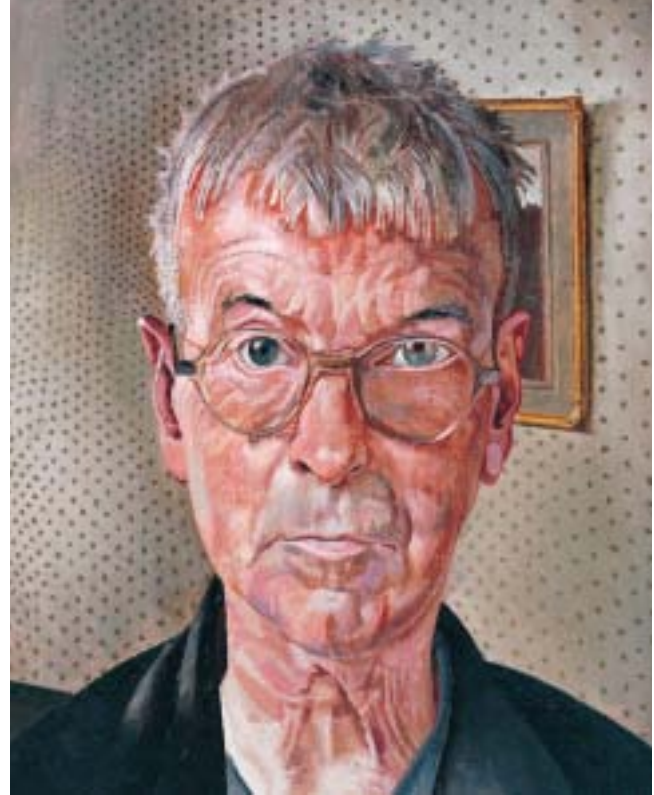


2B

Figuur 2A. Detail van 'Zelfportret' (1659) door Rembrandt van Rijn. Olieverf, 84,4 x 66 cm. National Gallery of Art, Washington DC.
 Figuur 2B. 'Zelfportret' (1669) door Rembrandt van Rijn. Olieverf, 87,5 x 86 cm. National Gallery, London.

Rembrandt van Rijn (1606-1669) schilderde eveneens veel zelfportretten. Bert Haanstra maakte in 1956 een film over deze zelfportretten. Hij zette ze in chronologische volgorde en liet de beelden vervolgens uiterst langzaam van het ene in het andere overvloeien, met de ogen als constante factor. Hij bereikte zo het effect van een gezicht dat over een periode van een jaar of veertig zichtbaar verouderde: de wenkbrauwen en bovenste oogleden zakten, Rembrandt kreeg een arcus seniles, een rode neus, benigne tumoren en bruine maculae in het gelaat en zijn ogen werden doffer. Het portret uit 1669 is waarschijnlijk zijn laatste (figuur 2). In het dagblad *Trouw* (20-06-2014) wordt hierover geschreven: "...hier zien we een zelfbewuste kunstenaar. Maar over ijdelheid gaat dit portret niet. Het gaat over kunst. Over hoe je met een veeg van het penseel de wallen onder de ogen aanzet, over hoe met een wit accent een neus reliëf krijgt, en hoe je met verschillende kleuren de rommelige wenkbrauwen van een oude man weergeeft." Aan het eind van zijn leven oogde Rembrandt bedroefd en depressief. Hij had ook zijn tweede vrouw Hendrickje Stoffels (1626-1663) verloren. Zij was aanvankelijk zijn dienstbode en later ook verkoopster van zijn schilderijen. In 1668 was zijn zoon Titus overleden aan de pest. In deze context is dit een begrijpelijke weergave van dit zelfportret. [8]

Stanley Spencer (1891-1959) schilderde zijn *Zelfportret* (figuur 3) ook een jaar voor zijn dood. Hij was doordrongen van een besef van zijn sterfelijkheid. Het is een realistisch portret geworden, zonder overbodige en onnodige details: er spreekt een combinatie van trots en nederigheid uit. [9]



Figuur 3. 'Zelfportret' (1959) door Stanley Spencer. Olieverf op doek, 50,8 x 40,6. Tate Gallery, Londen.

Gelukkig zijn er in de kunst schilderijen waarop naast de veroudering ook de schoonheid en kracht van de ouderdom tot uiting komen. Zo schilderde Bernardo Strozzi (1615) *Oude vrouw in de spiegel* (figuur 4). Het betreft mogelijk de moeder van de kunstenaar. Aanvankelijk ging Strozzi het Kapucijnenklooster in, echter toen zijn vader rond 1608 stierf, verliet hij dit klooster om voor zijn moeder en ongehuwde zuster te zorgen. Hij steunde zijn familie via verkoop van zijn schilderijen. Op dit schilderij ziet men in de spiegel een jongere vrouw in dezelfde vorm als de vrouw voor de spiegel. De schilder beschermt haar: ze ziet er zachtaardig en teder uit. De bloem in haar haar symboliseert het leven en haar frisheid, maar ze oogt ook deftig en vitaal.



Figuur 4. 'Oude vrouw in de spiegel' (1615) door Bernardo Strozzi. Olieverf op doek, 132 x 108 cm. Pushkin Museum, Moskou.

Op de tentoonstelling *Het niet-perfecte is perfect* van Herman Gordijn (1932-2017) in Museum More in Gorssel was het portret *Rimmel* (1973) te zien, met een oude dame waarbij de tragiek van het lichamelijke verval is afgebeeld (figuur 5). Een uitspraak van Gordijn: “Het gegeven dat een jonge stralende huid langzaam verandert met het ouder worden, dat drama van verval houdt mij bezig.”



Figuur 5. ‘Rimmel’ (1973) door Herman Gordijn (1932-2017). Olieverf op doek, 70 x 70 cm. Kröller-Müller Museum.

Tot slot, de laatste afbeelding (figuur 6) van Pavel Hudec-Ahasver (1968), *Zonder titel*, kreeg ik toegestuurd van een collega-dermatoloog. Op de ansichtkaart is het gelaat afgebeeld van een vrolijk en vriendelijk ogende vrouw op leeftijd. Zij draagt bloemen in haar mond en haren, dit waren de meest oude en natuurlijke versieringen van de vrouw. *Margarites*, Grieks voor *Margriet*, betekent *parel*. Als je iemand margrietten geeft staat dat symbool voor haar gelukkig willen maken. Ondanks de poging om met deze bloemen de schoonheid van de oude dame te beïnvloeden, schreef mijn collega-dermatoloog erbij: “Een peeling zou wonderen verrichten, toch?”



Figuur 6. A portrait of his grandmother, untitled (1968) door Pavel Hudec-Ahasver. Foto.

LITERATUUR

1. Gupta MA, Gilchrist BA. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatol Clinics* 2005;23(4):643-8.
2. www.huidarts.com, Huidveroudering.
3. Moragas A, Castells C, Sans M. Mathematical morphologic analysis of aging-related epidermal changes. *Anal Quant Cytol Histol* 1993;15:75-82.
4. Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. *Br J Dermatol* 1990;122 Suppl 35:61-70.
5. Yaar M, Gilchrist BA. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clin Geriatr Med* 2001;17:617-30.
6. Varani J, Dame MK, Rittie L, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol* 2006;168:1861-8.
7. McCullough JL, Kelly KM. Prevention and treatment of skin aging. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1067:323-31.
8. Rohde S. *Rembrandt: Leven en werk van A-Z*. Amsterdam: Museumvereniging en Bussum: Uitgeverij Thoth, 2006:92.
9. Malpas J. *Realisme*. Bussum: Uitgeverij Thoth, 2000:74.

CORRESPONDENTIEADRES

Marianne Crijns

E-mail: mb.crijns@nki.nl

DIAGNOSE

Sweetsyndroom.

De laesies op de romp zijn heel suggestief. Voor de differentiële diagnose zou nog gedacht kunnen worden aan erythema multiforme. Een biopsie bevestigde de diagnose.



Figuur 2. Overzicht scheenbenen.



Figuur 3. Overzicht romp.



Manpowerplanning dermatologie

Enquête VADV onder jonge klaren en ouderejaars aios

M.W.D. Brouwer¹, L.B.E. Kienhorst², L. Lamboo³ namens het bestuur van de VADV

De afgelopen jaren is er vanwege een overschot aan medisch specialisten in bepaalde vakgebieden veel aandacht gekomen voor manpowerplanning. Zo ook binnen de dermatologie met als direct gevolg dat het aantal opleidingsplaatsen een aantal jaar geleden flink is verlaagd. Binnenkort volgt een Delphi-ronde van het Capaciteitsorgaan waar vanuit de dermatologie input wordt geleverd voor de raming van de instroom voor de periode 2020-2023.

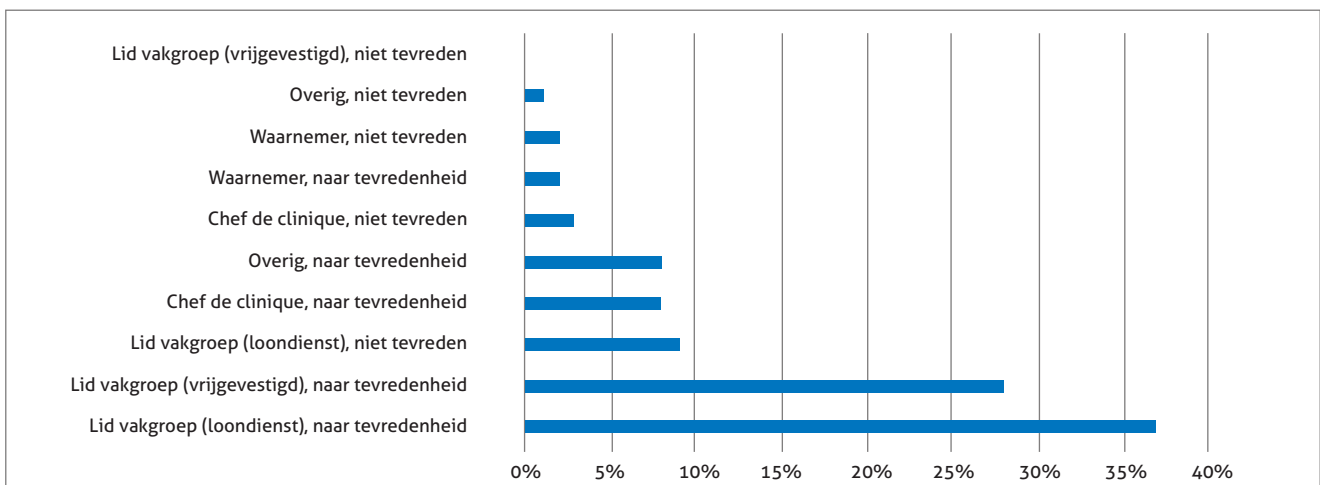
Er zijn veel factoren van invloed op manpowerplanning: het aantal dermatologen dat met pensioen gaat, het aantal uitstromende aios, de duur van de opleiding tot dermatoloog, het aantal parttimers, de regelgeving door de overheid met betrekking tot wel/niet mogen groeien van zorginstellingen, het aantal vacatures, de inzet van doktersassistenten, physician assistants en verpleegkundig specialisten, de gemiddelde consulttijd, de omvang van ons vakgebied enzovoorts. Het aantal aios dat wordt opgeleid is hiervan slechts een onderdeel. Om een indicatie te krijgen van de banenmarkt voor jonge klare dermatologen en de arbeidsambities van aankomende dermatologen, heeft de VADV eind mei 2018 een enquête gehouden. Deze enquête is verstuurd naar jonge klaren die de afgelopen 3 jaar hun opleiding hebben afgerond. Er werden onder andere vragen gesteld over de huidige functie, ongewenste werkloosheid en de tijdsduur tot het vinden van een baan, de bereidheid om te reizen en/of te verhuizen voor een functie en de gewenste arbeidsuren. Een iets afwijkende versie van deze enquête werd verstuurd aan 4^e- en 5^e-jaar aios.

Hierin werd onder andere gevraagd naar wensen ten aanzien van het type functie, het aantal gewenste fte's alsmede de bereidheid om te reizen en/of te verhuizen voor een toekomstige functie.

RESULTATEN

De enquêtes werden ingevuld door 86% (n=97) van de jonge klaren en 84% (n=52) van de 4^e-/5^e-jaars aios. Er was in beide groepen een evenredige verdeling van het responspercentage over de acht academische opleidingscentra.

Bij de jonge klaren was er geen sprake van structurele werkloosheid. De meesten (97%) vonden binnen 3 maanden na het beëindigen van hun opleiding een baan. 57% van de jonge klaren gaf aan in loondienst te werken als lid van een vakgroep, dan wel als chef de clinique (zie figuur 1). 85% van de respondenten was tevreden met zijn/haar huidige baan. Van alle jonge klaren had 38% een tijdelijk contract. Slechts een kwart werkt (nagenoeg) fulltime: 16% werkt 1,0 fte, 9% werkt 0,9 fte en de rest 0,8 fte of minder. Daarbij geeft 86% aan tevreden te

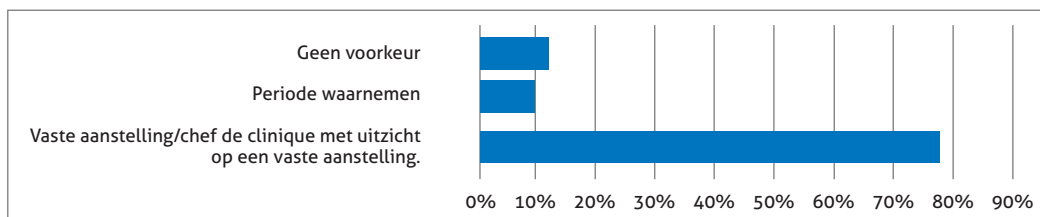


Figuur 1. Welke functie bekleed je en ben je tevreden met deze functie?

¹ Aios dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

² Aios dermatologie, UMC, Utrecht

³ Aios dermatologie, Radboudumc, Nijmegen



Figuur 2. Gaat je voorkeur uit naar een vaste aanstelling/chef de clinique of eerst een periode waarnemen direct na je opleiding?

zijn met de huidige fte slechts 3% zou meer willen werken. Er is bereidheid om te reizen voor het werk: 45% vindt 30-45 minuten reizen (enkele reis) acceptabel, 31% vindt ook tot 60 minuten geen probleem. Zo nodig is 52% bereid om naar een andere regio te verhuizen voor een baan. Redenen om niet te kunnen/willen verhuizen, zijn de baan van een partner, (schoolgaande) kinderen, koophuis, familie en sociale contacten in de directe omgeving. Tot slot gaf 70% aan 10 minuten per consult de ideale consulttijd te vinden. Ruim 28% heeft liever 15 minuten de tijd per patiënt.

De komende twee jaar zullen naar verwachting meer dan 65 aios uitstromen. Hoewel men vaak denkt dat de piek in de uitstroom al voorbij is, lijken we er nog middenin te zitten. In 2017 en 2016 zijn respectievelijk 40 en 39 aios uitgestroomd. Van de 4^e-/5^e-jaars aios zou twee derde graag in een algemeen ziekenhuis willen werken, 9% in een academisch ziekenhuis, 8% in een ZBC, en de rest heeft geen voorkeur. 88% wil graag in deeltijd werken, zijnde 0,8 fte of minder. De meesten, 77%, geven de voorkeur aan direct na de opleiding een vast dienstverband of een tijdelijke functie met uitzicht op omzetting in een vast dienstverband. 10% wil graag eerst een periode waarnemen (figuur 2). Tevens is meer dan de helft (54%) van de 4^e-/5^e-jaars aios bereid te verhuizen naar een andere regio. De bereidheid om voor het werk te reizen ligt zelfs iets hoger dan bij de jonge klaren: 86% vindt reistijden variërend van 30-60 minuten acceptabel. Wat betreft de ideale consulttijd zijn de resultaten voor 4^e-/5^e-jaars aios vergelijkbaar met de jonge klaren.

DISCUSSIE

We hebben met de enquête een zeer groot deel van onze (voormalige) achterban kunnen bereiken. Het is goed om te zien dat zoveel jonge klaren tevreden zijn met hun huidige functie en dat er geen structureel werkloos zijn. Echter, de komende twee jaar stromen er nog zeker 65 jonge dermatologen uit waarbij het de vraag is of er dan niet alsnog structurele werkloosheid ontstaat. Opvallend is dat veel jonge klaren momenteel een tijdelijke baan hebben. Deze bevinding komt overeen met een enquête door De Jonge Specialist (DJS) in 2016 die onder meer werd ingevuld door 33 jonge dermatologen. Ongeveer 40% van de respondenten had op dat moment een tijdelijke functie. Er werd geen structurele werkloosheid gerapporteerd.

In onze enquête uitten aios een duidelijke wens tot een vaste aanstelling (of een tijdelijke functie met daadwerkelijk uitzicht op een vaste functie). Het blijkt echter dat ruim een derde van de jonge klaren een tijdelijke aanstelling heeft, bijvoorbeeld als waarnemer of chef de clinique. Redenen waarom er soms

geen vaste maar een tijdelijke aanstelling wordt aangeboden kunnen divers zijn. Een jaar als chef de clinique werken om wederzijds te onderzoeken of iemand binnen de vakgroep past, vinden wij een acceptabele reden. Echter, het komt voor dat om andere redenen dan ongeschiktheid elk jaar een nieuwe, andere chef de clinique wordt aangenomen. Dat lijkt ons geen wenselijke ontwikkeling. Daarnaast is soms structurele uitbreiding binnen een medisch specialistisch bedrijf (MSB) of vakgroep niet mogelijk door de van overheidswege opgelegde beperking van groei van zorginstellingen. We hopen dat we met elkaar creatief kunnen zijn om meer vaste aanstellingen mogelijk te maken.

Interessant is de trend en de wens van veel jonge klaren en 4^e-/5^e-jaars aios om in deeltijd te werken. Dat kan betekenen dat als een 1,0 fte werkende dermatoloog met pensioen gaat, deze functie kan worden overgenomen door zo'n 1,5 dermatoloog. Daarnaast zouden vrijwel alle respondenten graag 10 of 15 minuten tijd per consult willen hebben. Als er daadwerkelijk meer consulttijd komt, zal in de toekomst het aantal patiënten per spreekuur mogelijk afnemen.

Verder is de bereidheid onder zowel jonge klaren als 4^e-/5^e-jaars aios om te verhuizen voor een baan buiten de regio opvallend. De enquête door DJS uit 2016 liet zien dat een vaste aanstelling deze bereidheid duidelijk vergroot. Het is niet reëel om te verwachten dat een jonge klare (soms ook met een gezin en/of werkende partner) voor een waarneemfunctie van een aantal maanden verhuist naar een andere regio. Wel laat de bereidheid te verhuizen zien dat ook invulling van vacatures buiten de grote steden mogelijk zou moeten zijn, vooral als dit vaste functies betreft.

CONCLUSIE

De enquête laat zien dat er een hoge werktevredenheid onder jonge klaren is en geen structurele werkloosheid. Echter, er komen de komende twee jaar nog minimaal 65 nieuwe dermatologen op de arbeidsmarkt. Een punt van aandacht voor de toekomst is het forse aantal tijdelijke contracten, terwijl de wens van jonge klaren een (tijdelijk contract met uitzicht op een) vast contract is. We hopen dat de zittende dermatologen hiermee rekening houden. Interessante bevindingen voor de toekomst zijn de wens van veel jonge klaren en 4^e-/5^e-jaars aios om in deeltijd te werken en vooral de wens om meer tijd per consult te hebben.

CORRESPONDENTIEADRES

E-mail: vadv@nvdv.nl



PROMs bij constitutioneel eczeem: een pilot in de dermatologische praktijk

F.A.J. van de Loo¹, O.D. van Cranenburgh², H.G. Blaauwbroek³, R.C. Beljaards⁴, M.S. de Bruin-Weller⁵, J. Dekker⁶, M.T.W. Gaastra⁷, W. Kouwenhoven⁸, K-P. de Roos⁹

Om de gezondheid van de patiënt te volgen en het effect van behandeling te monitoren is het van belang om zowel de ernst van symptomen als de ervaren ziektelast van de patiënt te evalueren. Dit kan door het meten van PROs (*patient reported outcomes*). PROs zijn gedefinieerd als 'assessments of any aspect of a patient's health status and/or treatment impact that are directly expressed by the patient, i.e. without the interpretation of others'. PROs worden gemeten met behulp van gestandaardiseerde, zelfrapportagevragenlijsten: patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (*patient reported outcomes measures*, PROMs).

Het meten van PROMs in de klinische praktijk kan fysieke en psychische problemen blootleggen die anders onopgemerkt blijven. [1] Eerdere studies lieten zien dat PROMs communicatie tussen arts en patiënt bevorderen, het effect van behandeling kunnen monitoren en de tevredenheid van de patiënt verbeteren. [2-4] In de gezondheidszorg wordt het belang van PROMs in toenemende mate erkend, het gebruik in de dermatologische praktijk is echter nog beperkt. [5]

ONDERZOEK IN ZES CENTRA

Constitutioneel eczeem (CE) komt in toenemende mate voor en heeft grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten, met als gevolg een hoge ziektelast. Deze factoren maken dat constitutioneel eczeem een geschikte aandoening is voor een proefonderzoek met het toepassen van PROMs in de dagelijkse praktijk.

Het onderzoek is uitgevoerd in zes dermatologische centra in Nederland waarvan twee academische centra (UMC's), twee algemene ziekenhuizen en twee zelfstandige behandelcentra (ZBC's). De begeleidende werkgroep, bestaande uit dermatologen en patiënten, koos ervoor om alle nieuwe volwassen patiënten (>18 jaar) met CE die de dermatologische polikliniek voor het eerst bezochten te betrekken bij het onderzoek.

De werkgroep koos voor het meten en evalueren van drie verschillende PROMs: 1. POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*) gericht op symptomen, 2. Kwaliteit van Leven (KvL) screeningsvragenlijst gebaseerd op de Skindex-29, en 3. Jeuk VAS-score (*Visual Analogue Scale*).

De vragenlijsten zijn op twee verschillende momenten afgenomen, daarbij zoveel mogelijk aansluitend bij de dagelijkse praktijk. Afname was in vier centra op papier en in twee

centra via een online applicatie. De eerste afname van de PROMs vragenlijst vond plaats tijdens het eerste consult van de patiënt op de polikliniek. Het onderzoeksprotocol schreef niet voor wanneer het volgende consult gepland moest worden, het gekozen tijdstip was conform de dagelijkse praktijk in betreffend centrum. Voorafgaand aan het tweede consult vond een tweede afname van de PROMs vragenlijst plaats. Bespreking van de uitkomsten van de eerste en tweede PROMs meting vond plaats tijdens het tweede consult. De proefonderzoeken werden uitgevoerd van juli 2017 tot en met december 2017.

DEELNEMERS

Aanvankelijk verliep het aantal inclusies erg langzaam vanwege meerdere factoren: online applicatie nog niet gereed, geen routine en te weinig patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden. De werkgroep besloot daarom om de doelgroep te verruimen naar alle patiënten met CE, ook wanneer zij al langer bekend waren in het centrum. Uiteindelijk beantwoordden 125 patiënten tijdens het eerste consult de PROMs vragenlijst. Hiervan vulden binnen de looptijd van het onderzoek 70 patiënten (56%) tweemaal de PROMs en een evaluatievragenlijst in (tabel 1). Het aantal geïncludeerde patiënten is te laag om valide conclusies aan het onderzoek te verbinden. Van de 28 deelnemende professionals hebben er 18 een online evaluatievragenlijst ingevuld (response rate 64,3%).

RELEVANTIE EN HAALBAARHEID

De PROMs vragenlijst werd over het algemeen als relevant beoordeeld door 87% van de patiënten (tabel 2). 82% van de patiënten zou de PROMs vragenlijst bij volgende bezoeken weer willen beantwoorden. Het varieerde of de resultaten van de PROMs vragenlijst besproken werden door de professional.

¹ Basisarts, Huidpatiënten Nederland

² Psycholoog/onderzoeker, destijds Huidfonds

³ Projectleider, Huidpatiënten Nederland

⁴ Dermatoloog, Dermicis Haarlem

⁵ Dermatoloog, UMC Utrecht

⁶ Epidemioloog/dermatoloog i.o., VU Amsterdam

⁷ Dermatoloog, Centrum Oosterwal Alkmaar

⁸ Voorzitter VMCE

⁹ Dermatoloog, DermaPark Uden; destijds voorzitter NVDV

Meer dan de helft (61%) van de patiënten gaf aan dat hun behandeling niet was aangepast vanwege de resultaten van de PROMs. Meest waarschijnlijk bleek er geen aanpassing van de behandeling nodig te zijn.

Het overgrote deel van de professionals beoordeelde de drie PROMs als relevant, voornamelijk om meer inzicht te krijgen in de klachten van de patiënt. Alle drie de PROMs hielpen bij de behandelkeuze, zorgden voor bevordering van de gezamenlijke besluitvorming en maakten het consult efficiënter volgens betrokken professionals. De helft van de professionals gaf aan andere PROMs te willen gebruiken: PROMs over therapietrouw werden het vaakst genoemd. Bijna alle professionals waren van mening dat het bespreken van de PROMs resultaten van toegevoegde waarde is. Ongeveer de helft van de professionals gaf aan de resultaten van de PROMs vaak tot altijd te hebben besproken. Wanneer ze niet werden besproken, kwam dat voornamelijk door tijdgebrek of omdat de scores goed waren. Het merendeel van de professionals zou het gebruik van PROMs aanraden aan collega's en zou gebruik willen blijven maken van PROMs bij CE in de praktijk.

Geen enkele patiënt ondervond problemen bij het invullen van de PROMs vragenlijst: dat duurde minder dan vijf minuten bij de meerderheid van hen. De patiënt informeren nam in de meeste gevallen minder dan vijf minuten in beslag en het bespreken van de PROMs resultaten duurde minder dan vijf minuten bij driekwart van de professionals. Bijna de helft (47%) van de professionals gaf aan dat het belastend was om de PROMs te combineren met de dagelijkse praktijk, waar 35% het niet belastend vond.

Betrokken professionals benoemden verschillende bevorderende factoren bij het gebruik van PROMs: organisatorische factoren (voorbereiding, screening, ondersteuning door verpleging/assistenten, extra tijd inplannen in het spreekuur),

ervaring en motivatie van zorgverleners met betrekking tot PROMs, communicatie met de patiënt (bespreken van relevantie van vragenlijst en resultaten). Een automatische koppeling naar het EPD (elektronisch patiëntendossier) opdat de resultaten van de online PROMs in het EPD terechtkomen, zou ook bevorderend zijn. Meest genoemde belemmerende factoren zijn: tijdgebrek door zowel de professional als de patiënt, onvoldoende ervaring of gewenning van afname van de vragenlijst door professionals en een krappe bezetting van professionals.

BESCHOUWING

Doel van dit proefonderzoek was om ervaringen op te doen met het meten van PROMs in de dagelijkse dermatologische praktijk en inzicht te krijgen in de relevantie, haalbaarheid en belemmerende/bevorderende factoren. Het onderzoek werd uitgevoerd in een klein aantal centra en bij een beperkt aantal patiënten. De duur van het proefonderzoek was te kort om alle geïncludeerde patiënten voor een vervolgsconsult te zien en bij de evaluatie te betrekken. Er zijn geen conclusies te trekken gezien de scheve verdeling tussen de centra, mogelijke selectiebias en/of responsbias. De werkgroep is van mening dat het meten van PROMs van toegevoegde waarde is, maar dat implementatie niet gemakkelijk is. De werkgroep beveelt aan een vervolgonderzoek uit te voeren naar het gebruik van PROMs in de dagelijkse praktijk. Daaraan zou een PROM over therapietrouw toegevoegd kunnen worden.

De deelnemende centra waren: Academisch Medisch Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Antonius ziekenhuis, Bravis ziekenhuis, Centrum Oosterwal en DermaPark.

Tabel 1. Verdeling inclusies per type centrum.

	Geïnccludeerde patiënten (n)	Evaluatievragenlijsten (n)
UMC's	84	53
Algemene ziekenhuizen	15	12
Zelfstandige behandelcentra	26	5

Tabel 2. Relevantie vanuit patiëntperspectief. (n=70)

	(Zeer) mee eens n (%)
Relevantie voor zichzelf:	
<i>Het invullen van PROMs</i>	
Zorgt voor beter begrijpen van mijn klachten	25 (36)
Zorgt voor snappen van de gevolgen van CE	23 (33)
Is confronterend	11 (16)
Kost veel tijd	4 (6)
Heeft geen zin	3 (4)
Zorgt voor bespreken van andere onderwerpen	23 (33)
Relevantie voor de professional:	
<i>Het gebruik van PROMs helpt de professional bij</i>	
Begrijpen van klachten van de patiënt	44 (63)
Kiezen van een behandeling	30 (43)

SAMENVATTING

Zowel patiënten als zorgprofessionals oordelen positief over het gebruik van PROMs in de dagelijkse dermatologische praktijk. Patiënten geven aan dat het gebruik van PROMs bijdraagt aan het inzicht bij de dermatoloog in de klachten en de gevolgen voor kwaliteit van leven van de patiënt. Zorgprofessionals geven aan dat het toepassen van PROMs kan leiden tot meer inzicht in de klachten van een patiënt, kan bijdragen aan de behandelkeuze en aan de efficiëntie van het consult. Deze voorlopige gevolgtrekkingen komen voort uit een onderzoek in de dagelijkse dermatologische praktijk, uitgevoerd door Huidpatiënten Nederland (HPN), de Vereniging voor Constitutioneel Eczeem (VMCE) en de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV).

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

CORRESPONDENTIEADRES

Hans Blaauwbroek, Huidpatiënten Nederland

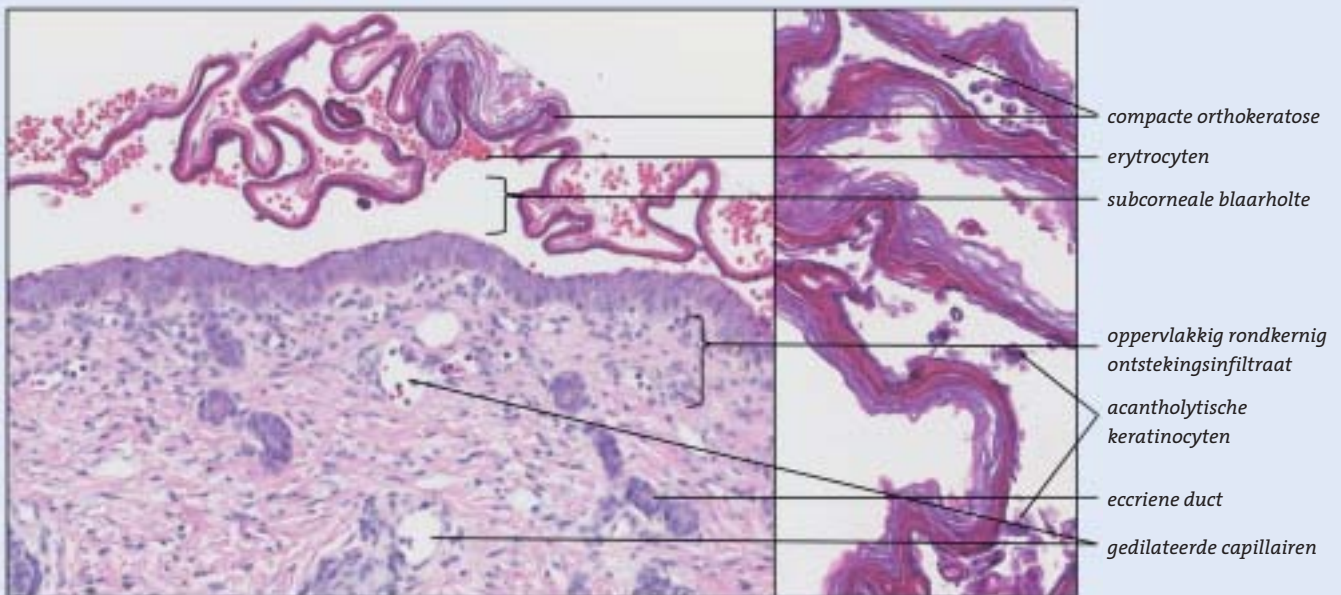
E-mail: h.blaauwbroek@huidpatienten-nederland.nl

Antwoorden

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

HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUUR 2)

Het betreft een huidbiopt dat reikt tot in de dermis met subcorneale splijting in de epidermis met losliggend stratum corneum met compacte orthokeratose en tussengelegen erythrocyten. In de blaar zijn acantholytische keratinocyten aanwezig. De overige epidermis is niet afwijkend. In de oppervlakkige dermis een rondkernig perivascularair ontstekingsinfiltraat. De huid is licht geplooid, passend bij dat van een neonaat.



Figuur 2.

DIAGNOSE

Staphylococcal scalded-skin syndrome

BESPREKING

Staphylococcal scalded-skin syndrome (SSSS) wordt veroorzaakt door een infectie met toxineproducerende *Staphylococcus Aureus*. Deze bacteriën bevinden zich niet ter plaatse van de blaren, maar ter plaatse van een elders gelokaliseerd infectiefocus. Dit kan zowel een cutane infectie betreffen (bijvoorbeeld een geïnfecteerde navelstomp), of een niet-cutane infectie. De *Staphylococcus Aureus* kan derhalve uit het infectiefocus gekweekt worden, maar niet uit de blaren. De toxines die deze bacteriën produceren, leiden tot afbraak van desmogleïne 1 dat een onderdeel is van het desmosoom, verantwoordelijk voor de cel-celadhesie van keratinocyten. Desmogleïne 1 komt in de hele epidermis tot expressie, maar de blaarvorming blijft subcorneaal door compensatie van desmogleïne 3, dat niet wordt afgebroken door de exfoliatieve toxines en vooral gelokaliseerd is in de diepere lagen van de epidermis. Doordat desmogleïne 3 in de slijmvlies in het gehele epitheel tot expressie wordt gebracht, compenseert dit voor de afbraak van desmogleïne 1 en zijn er geen mucosale afwijkingen bij SSSS.

Histologisch gezien zorgen de toxines voor een splijting in- of juist onder de granulaire laag. Er is geen necrose, maar acantholytische keratinocyten kunnen wel aanwezig zijn, zoals in deze casus. Er kan een gering epidermaal of dermaal infiltraat aanwezig zijn met mild dermaal oedeem en dilatatie van de superficiële vaatplexus. Zowel het grampreparaat als directe immunofluorescentie (DIF) zijn negatief.

De naam SSSS werd gegeven door de aanwezigheid van de stafylococcentoxines en de klinische gelijkenis met een huidverbranding (*scald*). De aandoening treft voornamelijk kinderen jonger dan 6 jaar. Volwassenen met SSSS worden zelden gezien en veelal betreft het dan volwassenen die immuun gecompromitteerd en/of nierinsufficiënt zijn, waardoor ze de toxines waarschijnlijk niet goed kunnen klaren. De geproduceerde toxines verspreiden zich vanuit het infectiefocus via de bloedbaan en leiden zo tot een acuut beeld van een gegeneraliseerd pijnlijk erytheem met na enkele dagen oppervlakkige blaarvorming, die met name gelokaliseerd is op plaatsen van frictie (zoals de lichaamplooiën). De blaarvorming kan zeer uitgebreid zijn, leidend

tot grote gebieden van huidloslating met positief nikolskyfenomeen. Na de blaarvorming volgt desquamatie, waarna de huid zich binnen twee tot drie weken herstelt, veelal zonder achterlating van littekens. De link tussen kliniek en histologie wordt in tabel 1 gemaakt.

Voor de differentiële diagnose dient SSSS te worden onderscheiden van impetigo bullosa en pemphigus foliaceus. Bij impetigo bullosa kan de toxineproducerende *Staphylococcus Aureus* gekweekt worden uit de bulleuze huidafwijkingen en is het gram-preparaat positief. In geval van pemphigus foliaceus is de DIF positief (IgG en C3c in zogenoemd 'kippenaaspatroon'). Klinisch moet SSSS tevens onderscheiden worden van stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). Een belangrijk klinisch onderscheid is de slijmvliesbetrokkenheid bij SJS en TEN. In acute situaties kan de diagnose snel gesteld worden door het maken van een vriescoupe van een vers blaardak dat op een gaasje met fysiologisch zout kan worden ingestuurd. Histologisch toont SSSS dan alleen het stratum corneum met hieraan eventueel enkele vitale keratinocyten, te vertalen naar de subcorneale blaarvorming, terwijl bij SJS/TEN sprake is van subepidermale slijting met epidermale necrose.

Tabel 1. 'Staphylococcal scalded-skin syndrome', van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
fragiele oppervlakkige blaren	subcorneale/intracorneale slijting
positief nikolskyfenomeen	destructie van desmogleïne 1 in perilesionaire huid met beginnende blaarvorming door acantholyse
erytheem	ontbreken stratum corneum, dilatatie superficiële vaatplexus, inflammatie
oedeem	dermaal oedeem (toegenomen ruimte tussen de collageenvezels)

LITERATUUR

1. Patterson JW. *Weedon's skin pathology, 4th edition, Elsevier 2016.*
2. Mc Kee PH. *Pathology of the skin, 4th edition, Elsevier 2011.*
3. Middelkamp Hup MA. *Infecties van de neonat. Ned Tijdschr Derm Venereol 2018;28(3):38-9.*