

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 1250.

**embase** 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, fax 0318-434547  
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

#### ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, dr. C.J.W. van Ginkel, prof. dr. A.P. Oranje, dr. R.I.F. van der Waal

#### LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. van Doorn, dr. S. van Ruth, dr. J. Toonstra

#### RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

#### RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

A.M. van Rengen, dr. J.V. Smit, dr. R.I.F. van der Waal

#### RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

#### RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

#### RUBRIEK DERMATOPATHOLOGIE

#### RUBRIEK DERMATOSCOPIE

#### RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

#### RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H.J. Bovenschen, dr. J.V. Smit

#### RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

#### RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

#### RUBRIEK REFERAAT

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

#### RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

#### RUBRIEK VERENIGING

Dr. M.B. Crijns, dr. J.J.E. van Everdingen

#### REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

#### AIOS REDACTEURN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, E.A. Jagtman; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, E.A.M. van der Voort; Utrecht, dr. T.M. Le

#### INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie [www.huidarts.info](http://www.huidarts.info) > leden (inloggen) > tijdschrift dermatologie > richtlijnen voor auteurs.

#### UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie  
Hans Groen  
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem  
Telefoon: 023 5514888  
[www.dchg.nl](http://www.dchg.nl)  
E-mail: [derma@dchg.nl](mailto:derma@dchg.nl)

#### COPYRIGHT

©2015 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

#### ABONNEMENTEN

Standaard € 215,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar.  
Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-.  
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

#### AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard 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

## INHOUDSOPGAVE

### ARTIKELN

De toepassing van resultaten van wetenschappelijke onderzoek door huidtherapeuten in hun behandeling van patiënten 211  
Mogelijke rol van de huidtherapeut bij screening op (pre) huidmaligniteiten 219

### LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Atypische cutane manifestaties van Lymeziekte 223  
Een man met haarverlies 227  
Recidief primair cutaan CD30-positief anaplastisch grootcellig T-cellymfoom na dertien jaar 229  
Kaposissarcoom bij drie hiv-negatieve patiënten 231

### DERMATOPATHOLOGIE

235

### DERMATOLOGIE DIGITAAL

Nieuwe apps 237

### REFERAAT

Analogen van het alfa-melanocytenstimulerend hormoon 239

### DERMATOSCOPIE

245

### PROEFSCHRIFT

Promoter CpG island hypermethylation in the development of cutaneous melanoma 247  
*In vivo* Reflectance Confocal Microscopy 249

### DERMATOLOGIE IN BEELD

Laterale oblique voorhoofdslijnen 253  
Een zwelling van het oor 254

### BOEKBESPREKING

Handboek dermatoto-oncologie 257

### IN MEMORIAM

Kiki Frencken 260

## AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Fong Ku. Deze zeefdruk 'Wild Cards', is tentoongesteld op de reizende expositie Perspectives – Art Inflammation and Me; een initiatief van AbbVie. De kunstenaars hebben de werken gemaakt met patiënten om de impact van hun met chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriasis, kenbaar te maken.

## ARTIKELN

### REDACTIONEEL COMMENTAAR BIJ ARTIKELN BOOG & GONGGRIJP

Het kan geen toeval zijn als de redactie binnen korte tijd twee verschillende, onafhankelijk van elkaar tot stand gekomen artikelen over huidtherapeuten (HT) ter publicatie krijgt aangeboden. Het item is blijkbaar 'hot', alhoewel de gevonden conclusies hierin eerder als 'cold' kunnen worden bestempeld. Het onderzoek van Boog et al. gaat met name over het wetenschappelijk niveau van het therapeutisch handelen van HT en de bijdrage van Gonggrijp et al. focust vooral op de mogelijke diagnostische capaciteiten van deze beroepsgroep bij de screening op (pre)huidmaligniteiten.

Methodologisch kunnen bij het onderzoek van Boog et al. de nodige kanttekeningen worden geplaatst. De 'wetenschappelijke literatuurstudie' selecteerde bijvoorbeeld therapieën die geen enkele Nederlandse dermatoloog toepast of aanbeveelt wegens onvoldoende daadwerkelijk bewijs. Ook is het vreemd dat –zowel door de auteurs als de HT- de richtlijnen van de NVDV niet worden genoemd als leidraad voor het therapeutisch handelen. Tevens is het jammer dat niet is gevraagd hoe de HT hun vakliteratuur bijhouden, welke bladen ze lezen en of ze dat überhaupt wel doen. Tot slot is het aantal geïnterviewde HT eigenlijk te laag om statistisch verantwoorde uitspraken over de groep als geheel te kunnen doen, maar navraag in enkele andere dermatologische praktijken doet vermoeden dat de gevonden bevindingen inderdaad een 'gemene deler' kunnen zijn. En dat geldt eveneens voor de uitkomsten van het artikel van vader en dochter Gonggrijp, waarin daarentegen het aantal geïnterviewde dermatologen eigenlijk te laag is om tot statistisch verantwoorde conclusies te komen.

Desondanks heeft de redactie besloten om beide artikelen toch te publiceren. Ze laten immers een gebrek aan goede onderbouwing van het therapeutische handelen door HT zien, evenals een gebrek aan afstemming met door dermatologen gegeven adviezen en behandelingen. Ook het diagnostische vermogen van HT wordt door het merendeel van de dermatologen nog als onvoldoende ingeschat om ze te kunnen inzetten voor de bestrijding van de huidige huidkanker-epidemie. Wil men een geaccepteerde gesprekspartner zijn van de dermatoloog dan valt er nog een hele slag te winnen. Hopelijk kunnen deze publicaties de basis vormen voor een kritische (her)evaluatie van de huidige opleiding en nascholing van HT in Nederland en een handvat bieden voor verbeteringen in de nabije toekomst. En daar heeft iedereen baat bij: HT, dermatologen en bovenal hun patiënten, die met een stigmatiserende, psychisch belastende aandoening en/of een mogelijke (pre)maligniteit op een adequate, verantwoorde zorg moeten kunnen vertrouwen.

# De toepassing van resultaten van wetenschappelijke onderzoek door huidtherapeuten in hun behandeling van patiënten

M.C. Boog<sup>1</sup>, A. Nederend<sup>2</sup>, P. Velthuis<sup>3</sup>, J. Ultee<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Onderzoeker, Onderzoeksinstituut Skinwiser, Rotterdam

<sup>2</sup> Huidtherapeut, Onderzoeksinstituut Skinwiser, Rotterdam

<sup>3</sup> Arts, Onderzoeksinstituut Skinwiser, Rotterdam

Correspondentieadres:

M.C. Boog

Telefoon: 010 43 62 138

E-mail: matthijs@skinwiser.nl

Huidtherapeuten zijn paramedici en behandelen de zieke of beschadigde huid.<sup>1</sup> Tijdens een vierjarige hbo-opleiding worden studenten huidtherapie onderwezen in behandelopties bij diverse huidproblemen, zoals acne, littekens, oppervlakkige vaatafwijkingen en oedeem. In vergelijking met dermatologen zijn de mogelijkheden voor huidtherapeuten beperkt tot de minder ingrijpende behandelingen zoals peelings, licht- en lasertherapie en endermologie. Daarnaast adviseren huidtherapeuten patiënten over de verzorging van de huid. Onduidelijk is ech-

ter of behandelingen die door huidtherapeuten in de praktijk worden toegepast en het advies dat huidtherapeuten geven, overeenkomen met aanbevelingen die staan beschreven in de wetenschappelijke literatuur. In dit onderzoek zijn de behandelmethode en het advies van een negental huidtherapeuten vergeleken met aanbevelingen van auteurs van recente wetenschappelijke publicaties.

## METHODE

Voorafgaand aan het onderzoek is een selectie gemaakt van vijf huidaandoeningen: acne, atopisch eczeem, hyperpigmentatie, littekens en rosacea.

### Systematische literatuurstudie

In juni 2014 is met behulp van Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) een zoekopdracht uitgevoerd naar medisch wetenschappelijke artikelen die behandelingen of advies beschrijven voor de genoemde aandoeningen. Zie voor de zoektermen box 1. Alleen 'updates', 'reviews' en 'meta-analyses' met een publicatiedatum na 1 juni 2009 en vóór 1 juni 2014 zijn geïnccludeerd in het literatuuronderzoek. Aanbevelingen door auteurs van de geïnccludeerde artikelen voor behandelingen, waarvoor huidtherapeuten bevoegd zijn, en advies over verzorging van de huid, zijn samengevoegd. Na in- en exclusie op basis van de titel zijn de gevonden artikelen geïnccludeerd of geëxcludeerd op basis van de samenvatting en vervolgens op basis van het gehele artikel. Per huidaandoening hebben twee onderzoekers (MCB, AN) deze selectie uitgevoerd.

### Semigestructureerde interviews

Om inzicht te krijgen in het advies en de behandeling door huidtherapeuten bij de vijf eerder genoemde huidaandoeningen, zijn huidtherapeuten geïnterviewd. De interviews zijn afgenomen door derdejaars studenten Geneeskunde van het Erasmus MC in het kader van de cursus *Community project*, thema Arts en Gezondheid. Via <https://www.zorgkaartnederland.nl/huidtherapeut/rotterdam> zijn 38 huidtherapeuten, werkzaam in de provincie Zuid-Holland, benaderd. Voorafgaand aan ieder interview is toestemming gevraagd het gesprek op te nemen met behulp van een voice-recorder. In de semigestructureerde interviews is per huidaandoening gevraagd welke behandeling de betreffende huidtherapeut toepast of adviseert en welk advies de huidtherapeut geeft betreffende huidverzorging. Elk interview is afgenomen door twee studenten en zijn woordelijk uitgeschreven. Na afloop van de interviews zijn alle genoemde behandelmethode en adviezen voor verzorging samengevoegd.

## RESULTATEN

Resultaten van systematische literatuurstudie: aanbeveling voor behandeling en advies door huidtherapeuten op basis van wetenschappelijke literatuur.

Box 1. Zoektermen voor het systematisch literatuuronderzoek.

### Hyperpigmentatie

(Melasma[tiab] OR Lentigo[tiab] OR Postinflammatoir\*[tiab] NOT Melanom\*[tiab]) AND "therapy" [Subheading] AND (review [ti] OR update [ti] OR meta-analysis [ti])

### Acne

("Acne Vulgaris"[Mesh] OR Acne[tiab]) AND ("Laser Therapy"[Mesh] OR Laser\*[tiab] OR "Administration, Cutaneous"[Mesh] OR "Hygiene"[Mesh] OR Hygie\*[tiab] OR "Cosmetic Techniques"[Mesh] OR Cosmet\*[tiab] OR "Self Care"[Mesh] OR Selfcar\*[tiab] OR self scar\*[tiab] OR "Keratolytic Agents"[Mesh] OR Keratolyt\*[tiab] OR Peel\*[tiab] OR "Phototherapy"[Mesh] OR Phototherap\*[tiab] OR therapy[sh] OR "Therapeutics"[mh:noexp] OR therapy[tiab] OR therapeut\*[tiab] OR therapi\*[tiab] OR treatment\*[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) AND (review [ti] OR update [ti] OR meta-analysis [ti])

### Rosacea

("Rosacea"[Mesh] OR Rosacea[tiab] OR rhinophyma\*[tiab]) AND ("Laser Therapy"[Mesh] OR Laser\*[tiab] OR "Administration, Cutaneous"[Mesh] OR "Hygiene"[Mesh] OR Hygie\*[tiab] OR "Cosmetic Techniques"[Mesh] OR Cosmet\*[tiab] OR "Self Care"[Mesh] OR Selfcar\*[tiab] OR self car\*[tiab] OR "Keratolytic Agents"[Mesh] OR Keratolyt\*[tiab] OR Peel\*[tiab] OR "Phototherapy"[Mesh] OR phototherap\*[tiab] OR therapy[sh] OR "Therapeutics"[mh:noexp] OR therapy[tiab] OR therapeut\*[tiab] OR therapi\*[tiab] OR treatment\*[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) AND (review [ti] OR update [ti] OR meta-analysis [ti])

### Atopisch eczeem

("Dermatitis, atopic"[mh] OR atopic dermatit\*[tiab] OR atopic eczema\*[tiab]) AND (therapy[sh] OR therapy[tiab] OR therapeut\*[tiab] OR therapi\*[tiab] OR treatment\*[tiab]) AND (review [ti] OR update [ti] OR meta-analysis [ti])

### Littekens

("Cicatrix"[Mesh] OR Cicatr\*[tiab] OR Scar\*[tiab]) AND ("Laser Therapy"[Mesh] OR Laser\*[tiab] OR "Administration, Cutaneous"[Mesh] OR "Hygiene"[Mesh] OR Hygie\*[tiab] OR "Cosmetic Techniques"[Mesh] OR Cosmet\*[tiab] OR "Self Care"[Mesh] OR Selfcar\*[tiab] OR self scar\*[tiab] OR "Keratolytic Agents"[Mesh] OR Keratolyt\*[tiab] OR Peel\*[tiab] OR "Phototherapy"[Mesh] OR phototherap\*[tiab] OR "Dermabrasion"[Mesh] OR Dermabras\*[tiab] OR therapy[sh] OR "Therapeutics"[mh:noexp] OR therapy[tiab] OR therapeut\*[tiab] OR therapi\*[tiab] OR treatment\*[tiab]) AND ("Skin"[Mesh] OR Skin\*[tiab] OR "Dermis"[Mesh] OR Dermal\*[tiab] OR Dermatology[tiab] OR Dermi\*[tiab]) AND (review [ti] OR update [ti] OR meta-analysis [ti])

### Hyperpigmentatie

De zoekactie leverde 22 titels op. Na selectie op basis van titel (13) en samenvatting (11), zijn 9 artikelen geïnccludeerd op basis van het volledig artikel. 6 artikelen ondersteunen de behandeling van melasma en/of postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) met peelings. Peelings met glycolzuur<sup>2,5</sup>, tricholazijnzuur (TCA)<sup>2,5</sup>, Jessner<sup>2,3,5</sup>, melkzuur<sup>2,3</sup>, kojiczuur<sup>4,5</sup> en amino-fruitzuren<sup>5</sup> kunnen worden

toegepast bij de behandeling van melasma. Ook salicylzuur wordt genoemd als behandeling van melasma, maar aan de effectiviteit wordt getwijfeld.<sup>4,5</sup> PIH kan worden behandeld met peelings<sup>6</sup>, zoals glycolzuur<sup>2,7</sup> en salicylzuur<sup>2,7</sup>. Behandeling met licht of laser wordt genoemd als behandeling van melasma, PIH en lentigo solaris (LS). Zo wordt de non-ablatieve fractionele laser genoemd voor behandeling van melasma<sup>5,6,8</sup> en LS<sup>6</sup>. Ook wordt specifieke apparatuur genoemd: Intense Pulsed Light (IPL) kan ingezet worden bij melasma<sup>3,5,9</sup> en LS<sup>9</sup>, de Pulsed Dye Laser (PDL) bij melasma<sup>4</sup> en PIH<sup>7</sup>, de Ruby Laser en Alexandrite Laser bij LS<sup>6</sup>, de neodymium gedoteerd YAG-laser (Nd:YAG) bij melasma<sup>4,6</sup>, PIH<sup>6,7</sup> en LS<sup>6</sup>; de erbium gedoteerd YAG-laser (Er:YAG) bij melasma<sup>6</sup> en PIH<sup>6</sup> en de CO<sub>2</sub>-laser bij melasma<sup>4,6,8</sup> en LS<sup>6</sup>. Bepaalde ingrediënten van over-the-counter (OTC)-producten kunnen een bijdrage leveren bij de behandeling van hyperpigmentatie: vitamine C<sup>3,4,6,7</sup>, ellaginezuur<sup>5,10</sup>, arbutine<sup>5,10</sup>, rucinol<sup>4,5</sup>, kojiczuur<sup>7</sup> en zoethoutwortel extract<sup>3,7,10</sup>. Ook het vermijden van of bescherming tegen UV-straling kan worden geadviseerd; dit wordt gezien als een belangrijke maatregel bij het voorkomen of behandelen van hyperpigmentatie.<sup>2-4,7</sup> Het traumatiseren van aangedane huid wordt ontraden.<sup>7</sup> Het gebruik van camouflerende middelen kan worden geadviseerd.<sup>3</sup>

## Acne

De zoekactie leverde 136 titels op. Na selectie op basis van titel (56) en samenvatting (40) zijn 27 artikelen geïnccludeerd op basis van het volledige artikel. Peelings met glycolzuur<sup>2,11-15</sup>, salicylzuur<sup>2,11,12,15</sup>, Jessner<sup>2,12</sup>, melkzuur<sup>2,14</sup>, salicylic-mandelic<sup>2</sup>, citric<sup>14</sup>, amino-fruitzuren<sup>2</sup> en beta-lipohydroxy<sup>2</sup> worden genoemd als effectieve behandeling bij acne. Daarbij kan glycolzuur ook gecombineerd worden met microdermabrasie<sup>3</sup> en bij acnelittekens met microneedling<sup>13</sup>. Microdermabrasie kan ook als monotherapie worden ingezet.<sup>11,16</sup> Lichttherapie<sup>15,17</sup>, en meer specifiek: blauw licht en rood licht<sup>11</sup>, fotodynamische therapie<sup>11,16-18</sup> en IPL<sup>9,19</sup> zijn effectief, waarbij de combinatie fotodynamische therapie en IPL mogelijk effectiever is dan IPL alleen<sup>20</sup>. UV-straling wordt niet aangeraden.<sup>16</sup> Vanwege de kleinere kans op bijwerkingen hebben fractionele lasers de voorkeur boven standaard lasers en is het resultaat en de kans op bijwerkingen bij de toepassing van ablatieve lasers (CO<sub>2</sub>-laser<sup>16,21-23</sup> en Er:YAG<sup>16,22,23</sup>) groter dan bij de toepassing van non-ablatieve lasers (PDL<sup>24,25</sup>, 1450 nm diode laser<sup>11,23</sup> en Nd:YAG<sup>23</sup>).<sup>23</sup> Het bewijs voor de effectiviteit van radiofrequentie therapie is mager.<sup>25,26</sup> Huidtherapeuten kunnen acnepatiënten adviseren OTC-producten te gebruiken. Benzoylperoxide<sup>11,14-16,18,27-30</sup> is een goed advies bij milde tot gemiddelde acne. Ook OTC-producten met salicylzuur<sup>11,14,15,28,30</sup> of alfa-hydroxyzuren<sup>11,16,30</sup> kunnen worden aangeraden. Andere ingrediënten die kunnen bijdragen zijn: tea tree oil<sup>14,31</sup>, antioxidanten<sup>30</sup>, zoals nicotinamide<sup>15</sup> en plantaardige ingrediënten<sup>31</sup>. Patiënten wordt afgeraden gebruik te maken van comedogene huidverzorgingsproducten of comedogene make-up, te scrubben, het traumatiseren van

laesies of het uitdrukken van puistjes.<sup>15</sup> Het gebruik van camouflage wordt aangeraden.<sup>32</sup> Ook een dieet met een lage glychemische last kan worden aangeraden.<sup>15,17,33</sup>

## Rosacea

De zoekactie leverde drie titels op. Na selectie op basis van titel (19) en samenvatting (14), zijn zeven artikelen geïnccludeerd op basis van het volledige artikel. Rosacea kan effectief worden behandeld met laser- en lichttherapie.<sup>34</sup> Papulopustuleuze rosacea kan behandeld worden met PDL.<sup>24</sup> Erythema en teleangiëctasieën kunnen effectief behandeld worden met PDL<sup>20,35,36</sup> en IPL<sup>20,35,37</sup>. De combinatie PDL en Nd:YAG laser kan ingezet worden bij de behandeling van teleangiëctasieën.<sup>36</sup> Het vermijden van uitlokkende factoren, zoals zonlicht<sup>34,35,37</sup> wordt door verschillende auteurs gezien als belangrijk advies. Het gebruik van camouflage wordt aangeraden.<sup>32,34,35,37</sup> Bij oculaire rosacea kan het gebruik van warme kompressen en het verzorgen van de oogleden met een milde reiniger worden aangeraden.<sup>37</sup>

## Atopische dermatitis

De zoekactie leverde 124 titels op. Na selectie op basis van titel (37) en samenvatting (28), zijn 16 artikelen geïnccludeerd op basis van het volledige artikel. 5 artikelen bespreken de behandeling van atopische dermatitis bij kinderen.<sup>38-42</sup> Voorlichting van de patiënt speelt een belangrijke rol in de behandeling van atopische dermatitis.<sup>42-46</sup> Voorlichting kan de kwaliteit van leven verhogen en bijdragen aan de therapietrouw. Het gebruik van een hydraterende crème is het belangrijkste advies dat een huidtherapeut kan geven bij atopische dermatitis.<sup>38,39,42,44-48</sup> Daarbij worden een aantal ingrediënten genoemd die effectief zijn: zonnebloemolie<sup>44</sup>, ureum<sup>47</sup>, melkzuur<sup>46</sup>, niacinamide<sup>46</sup> en glycerine<sup>46</sup>. Bij ernstig eczeem kan geadviseerd worden om gebruik te maken van natte verbanden<sup>38,40,45</sup>. Infecties kunnen tegen worden gegaan door te baden in verdunde bleek.<sup>38,45,49</sup> Het dragen van zijden kleding of kleding met zilverdraad kan worden aangeraden.<sup>50</sup> Het dragen van wol wordt afgeraden.<sup>45</sup> Patiënten kan geadviseerd worden uitlokkende factoren te vermijden<sup>42</sup>, zoals: hard<sup>40</sup> of heet<sup>46</sup> water, agressieve zeep<sup>42,45,46</sup>, zweten<sup>40</sup>, stress<sup>40,44,45</sup>, irriterende stoffen<sup>40,44,45,48</sup> en bepaalde voeding<sup>39,41,44,45,48</sup>, hoewel over laatstgenoemde discussie bestaat<sup>44</sup>.

## Littekens

De zoekactie leverde 139 titels op. Na selectie op basis van titel (31) en samenvatting (23), zijn 10 artikelen geïnccludeerd op basis van het volledige artikel. De volgende lasers worden genoemd als behandeling van, met name atrofische, littekens: de (fractionele) CO<sub>2</sub>-laser<sup>8,51-53</sup>, Er:YAG<sup>52,53</sup>, 1319 nm Pulsed Energy Laser<sup>51</sup>, Nd:YAG<sup>51-54</sup>, 1450 nm diode Laser<sup>51-53</sup>, 1540/1550 nm Erbium Glass Lasers<sup>51,52</sup> en meer algemeen: de non-ablatieve fractionele laser<sup>8,55</sup>. De PDL<sup>52,54,56</sup> en Nd:YAG<sup>54,56</sup> kunnen ingezet worden bij hypertrofische littekens en de PDL<sup>54</sup> en Nd:YAG<sup>54</sup> bij keloïd. Peelings<sup>57</sup> met TCA of melkzuur of

microdermabrasie<sup>58</sup> kunnen effectief zijn bij acne littekens. Hypertrofische littekens en keloid kunnen goed behandeld worden met siliconengel of siliconenpleisters.<sup>54,56,59</sup> Ook een behandeling met radiofrequente straling kan een positief effect hebben op acne littekens<sup>60</sup> Mager bewijs bestaat voor de effectiviteit van cryotherapie in keloid.<sup>54</sup> Druktherapie kan effectief zijn bij hypertrofische littekens<sup>56</sup>, maar resultaten zijn klinisch weinig relevant<sup>54</sup>.

#### Resultaten van interviews: behandeling en advies door de huidtherapeut

De interviews zijn tussen 3 juni 2014 en 24 juni 2014 afgenomen. Negen huidtherapeuten hebben deelgenomen aan het onderzoek, allen vrouw, gemiddeld 31,1 jaar (jongste 22 jaar, oudste 56 jaar) en gemiddeld 10,3 jaar werkzaam als huidtherapeut (0,5 jaar tot 32 jaar) (tabel 1). Eén deelnemer heeft niet de opleiding Huidtherapie genoten. Vier van de negen huidtherapeuten waren werkzaam in een particuliere organisatie, waarvan twee als zelfstandige. Eén huidtherapeut was werkzaam op de afdeling Dermatologie van een ziekenhuis.

#### Hyperpigmentatie

Alle huidtherapeuten geven aan patiënten te adviseren de huid te beschermen tegen de zon. Als behandeling kiezen huidtherapeuten veelal voor een peeling en dan met name een melkzuurpeeling of een peeling met glycolzuur. Daarnaast wordt de behandeling van licht- of lasertherapie door de helft van de huidtherapeuten geadviseerd. Huidtherapeuten adviseren het gebruik van OTC-producten of de toepassing van camouflage. Een drietal huidtherapeuten adviseert een behandeling met microneedling of microdermabrasie.

#### Acne

Voor de behandeling van acne wordt veelal gekozen voor een glycolzuur of salicylzuur peeling. Daarnaast kiest een groot deel van de huidtherapeuten bij de behandeling van acne voor een 'dieptereiniging': het verwijderen van comedonen en dode huidcellen. Het vermijden van zuivelproducten wordt vaker genoemd dan het vermijden van een dieet met een hoge glycemische last. Het drinken van voldoende water wordt door twee huidtherapeuten geadviseerd. Ook adviseren huidtherapeuten het gebruik van OTC-producten, zoals een hydraterende crème, het gebruik van maskers, het reinigen van de huid of het gebruik van zonnefilters.

#### Rosacea

Een meerderheid van de huidtherapeuten adviseert rosaceapatiënten de huid te beschermen tegen de zon. Ook wordt geadviseerd uitlokkende factoren, zoals temperatuurschommelingen, of bepaalde voedingsmiddelen (alcohol, gekruide eten) te vermijden. Als behandeling zet een meerderheid licht- of lasertherapie in. Ook adviseren de geïnterviewde huidtherapeuten het gebruik van camouflage en milde producten. Een drietal huidtherapeuten geeft aan bij papulopustulaire rosacea acnetherapie te adviseren,

Tabel 1. Informatie deelnemers interviews.

|                  | Leeftijd | Aantal jaar ervaring | Specialisatie                  |
|------------------|----------|----------------------|--------------------------------|
| Huidtherapeut 1  | 37       | 10                   | Brandwondenzorg                |
| Huidtherapeut 2  | 27       | 5                    | Oedeemtherapie                 |
| Huidtherapeut 3  | 25       | 2                    | Overbeharing, acne             |
| Huidtherapeut 4  | 29       | 5                    | Geen                           |
| Huidtherapeut 5  | 22       | 0,5                  | Geen                           |
| Huidtherapeut 6  | 31       | 8                    | Oedeemtherapie                 |
| Huidtherapeut 7* | 56       | 32                   | Geen                           |
| Huidtherapeut 8  | 22       | 0,5                  | Oedeemtherapie, laserontharing |
| Huidtherapeut 9  | 38       | 8                    | Etnische huid                  |

\* Heeft niet de opleiding huidtherapie genoten.

zoals het gebruik van OTC-producten tegen acne. Twee huidtherapeuten passen coagulatie toe bij teleangiectasieën.

#### Atopisch dermatitis

Bijna alle huidtherapeuten geven aan dat een behandeling voor atopisch dermatitis, beter bekend als atopisch eczeem, voor hun vakgebied ontbreekt. Drie van de negen huidtherapeuten geven daarnaast ook geen advies aan patiënten met atopisch eczeem. De meeste huidtherapeuten verwijzen patiënten met atopisch eczeem door naar de huisarts of dermatoloog. Een vette crème wordt veelal geadviseerd. Een enkele huidtherapeut adviseert in sommige gevallen juist een indrogende crème. Eén huidtherapeut raadt een vette crème af. Het vermijden van heet water of zeep wordt aangeraden. Drie huidtherapeuten raden het gebruik van wollen of schurende kleding af. Twee huidtherapeuten geven aan het beschermen van de huid tegen zonlicht te adviseren. Eén huidtherapeut geeft aan dat zonlicht juist goed is. Ook adviseren huidtherapeuten niet te krabben. Het gebruik van handschoenen of plantaardige crèmes wordt door een enkeling genoemd.

#### Littekens

Bij de behandeling van littekens adviseert twee derde van de huidtherapeuten de toepassing van siliconengel of -pleisters. Mobilisatie, bijvoorbeeld na een borstoperatie, of massage van littekens wordt vaak als behandeling genoemd door huidtherapeuten. Daarbij wordt in veel gevallen 'endermologie LPG' toegepast: een mechanische bindweefselmassage. Enkele huidtherapeuten adviseren daarnaast zelfmassage. Peelings, in veel gevallen bij acne littekens, wordt door meer dan de helft van de huidtherapeuten toegepast. Ook microneedling, in som-



mige gevallen door toepassing van een dermaroller, wordt door meer dan de helft van de geïnterviewde huidtherapeuten ingezet. Maar een enkeling past lasertherapie, druktherapie, microdermabrasie, mesotherapie of het gebruik van tape toe of adviseert camouflage, het gebruik van een hydraterende crème, littekencrème, vitamine E-crème of het niet traumatiseren van het litteken.

In de tabellen 2 t/m 6 is per huidaandoening aangegeven welke huidtherapeuten de aanbevelingen op basis van de geïncludeerde literatuur toepassen in de praktijk.

## CONCLUSIE

Het advies van huidtherapeuten voor behandeling of verzorging van de aangedane huid komt voor de gekozen huidaandoeningen in een aantal gevallen niet overeen met aanbevelingen uit de recente literatuur. Hoewel breed gedragen door auteurs van de geïncludeerde artikelen, kiest bijvoorbeeld geen enkele huidtherapeut voor het advies van benzoylperoxide bij acne, noemt maar een enkeling lasertherapie bij behandeling van littekens, geeft bijna de helft van de huidtherapeuten niet aan

peelings te gebruiken bij melasma en noemt een drietal bescherming tegen de zon niet als advies bij rosacea. Daarnaast noemden huidtherapeuten behandelingen die niet ondersteund worden door de literatuur, zoals massage bij littekens, acnetherapie bij rosacea, microneedling of microdermabrasie bij hyperpigmentatie of dieptereiniging bij acne.

De resultaten van dit onderzoek suggereren dat huidtherapeuten de behandelmogelijkheden die worden aanbevolen binnen de medisch wetenschappelijke literatuur onvoldoende toepassen in de praktijk. In volgend onderzoek kan worden vastgesteld welke belemmeringen huidtherapeuten ervaren om bevindingen uit wetenschappelijk onderzoek toe te passen binnen de huidtherapiepraktijk.

## DANKBETUIGING

A. Gharbharan<sup>1</sup>, M. Gribova<sup>1</sup>, M. Sietsma<sup>1</sup>, K. Steur<sup>1</sup>, I. Lansdorp-Vogelaar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Student Geneeskunde, Erasmus Universiteit, Rotterdam

<sup>2</sup> Universitair docent, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam

Tabel 2. Vergelijking uitkomsten literatuuronderzoek met uitspraken huidtherapeuten betreffende hyperpigmentatie.

| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Aantal huidtherapeuten dat het advies/de behandeling toepast |                         |                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Melasma                                                      | PIH                     | LS                      |
| Advies: zon vermijden/bescherming tegen de zon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9 v/d 9                                                      | 8 v/d 9 (2-9)           | 7 v/d 9 (2-8)           |
| Melkzuur peeling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4 v/d 9 (2, 3*, 6, 8)                                        | -                       | -                       |
| Camouflage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3 v/d 9 (2, 3, 8)                                            | 4 v/d 9 (2, 3, 8, 9)    | 3 v/d 9 (2, 3, 8)       |
| Glycolzuur peeling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2 v/d 9 (3*, 8)                                              | 3 v/d 9 (1, 3*, 8)      | -                       |
| IPL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 v/d 9                                                      | -                       | 2 v/d 9 (1, 5)          |
| Kojic peeling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 v/d 9 (3*)                                                 | -                       | -                       |
| Advies: OTC- product met vitamine C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 v/d 9 (3)                                                  | 2 v/d 9 (3, 9)          | 1 v/d 9 (3)             |
| Advies: niet traumatiseren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0 v/d 9                                                      | 1 v/d 9 (9)             | 0 v/d 9                 |
| Licht/lasertherapie ^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5 v/d 9 (1, 4, 6-8)                                          | 4 v/d 9 (4, 6-8)        | 4 v/d 9 (4, 6-8)        |
| Advies: OTC- product ^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5 v/d 9 (2, 3, 5, 6, 8)                                      | 5 v/d 9 (2, 3, 5, 6, 8) | 5 v/d 9 (2, 3, 5, 6, 8) |
| Peeling ^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2 v/d 9 (6, 9)                                               | 3 v/d 9 (6, 8, 9)       | -                       |
| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur maar niet door huidtherapeuten genoemd: salicylzuur peeling, TCA peeling, Jessner peeling, amino-fruitzuur peeling, PDL, ruby laser, alexandrite laser, Nd:YAG, non-ablatieve fractionele laser, Er: YAG, CO <sub>2</sub> -laser, advies: OTC-producten met ellaginezuur/arbutine/rucinol/kojiczuur/zouthoutwortel |                                                              |                         |                         |

- : niet genoemd in literatuur als behandelingsmethode voor de specifieke aandoening; \*: combinatie van producten; (): huidtherapeuten die de behandeling/advies toepassen; ^ behandeling/product niet gespecificeerd door huidtherapeut

Tabel 3. Vergelijking uitkomsten literatuuronderzoek met uitspraken huidtherapeuten betreffende acne.

| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur                                                                                                                                                                                                       | Aantal huidtherapeuten dat het advies/de behandeling toepast |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Glycolzuur peeling                                                                                                                                                                                                                                            | 6 v/d 9 (1, 2, 3, 6, 8, 9)                                   |
| Salicylzuur peeling                                                                                                                                                                                                                                           | 5 v/d 9 (1, 2, 3, 5, 6)                                      |
| Advies: niet traumatiseren                                                                                                                                                                                                                                    | 2 v/d 9 (2, 8)                                               |
| Advies: dieet met lage glycemische last                                                                                                                                                                                                                       | 2 v/d 9 (3, 6)                                               |
| Jessner peeling                                                                                                                                                                                                                                               | 1 v/d 9 (6)                                                  |
| Microdermabrasie                                                                                                                                                                                                                                              | 1 v/d 9 (1)                                                  |
| Blauw/rood licht                                                                                                                                                                                                                                              | 1 v/d 9 (7)                                                  |
| Advies: OTC-product met antioxidanten                                                                                                                                                                                                                         | 1 v/d 9 (3)                                                  |
| Advies: OTC-product ^                                                                                                                                                                                                                                         | 5 v/d 9 (2, 4, 5, 6, 9)                                      |
| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur maar niet door HT genoemd: melkzuur peeling, fotodynamische therapie, IPL, CO <sub>2</sub> -laser, Er:YAG, PDL, diode laser, Nd:YAG, BP, alfa-hydroxyzuren, tea tree oil, camouflage, benzoylperoxide |                                                              |

( ): huidtherapeuten die de behandeling/advies toepassen; ^ behandeling/product niet gespecificeerd door huidtherapeut

Tabel 4. Vergelijking uitkomsten literatuuronderzoek met uitspraken huidtherapeuten betreffende rosacea.

| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur                                                                                                                    | Aantal huidtherapeuten dat het advies/de behandeling toepast |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Advies: bescherming tegen de zon                                                                                                                                           | 6 v/d 9 (2-5,7,8)                                            |
| Advies: vermijden uitlokkende factoren*                                                                                                                                    | 5 v/d 9 (2,3,4,6,8)                                          |
| IPL                                                                                                                                                                        | 5 v/d 9 (1,4,5,7,9)                                          |
| Camouflage                                                                                                                                                                 | 4 v/d 9 (3,5,7,8)                                            |
| Niet-gespecificeerde lasertherapie ^                                                                                                                                       | 4 v/d 9 (1,2,4,7)                                            |
| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur maar niet door HT genoemd: het gebruik van milde reiniger en warme kompressen bij verzorging oogleden, Nd:YAG, PDL |                                                              |

\*: dieet, temperatuurschommelingen; ( ): huidtherapeuten die de behandeling/advies toepassen; ^ behandeling/product niet gespecificeerd door huidtherapeut

Tabel 5. Vergelijking uitkomsten literatuuronderzoek met uitspraken huidtherapeuten betreffende atopisch dermatitis.

| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur                                                                                     | Aantal huidtherapeuten dat het advies/de behandeling toepast |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Hydraterende crème                                                                                                                          | 5 v/d 6 (2, 5, 6, 8, 9)                                      |
| Kleding                                                                                                                                     | 3 v/d 6 (2, 6, 8)                                            |
| Vermijden uitlokkende factoren                                                                                                              |                                                              |
| – Hard/heet water                                                                                                                           | 5 v/d 6 (2, 3, 6, 8, 9)                                      |
| – Zeep                                                                                                                                      | 3 v/d 6 (6, 8, 9)                                            |
| – Voeding                                                                                                                                   | 1 v/d 6 (9)                                                  |
| – Stress                                                                                                                                    | 1 v/d 6 (6)                                                  |
| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur maar niet door HT genoemd: het gebruik van natte verbanden, baden in verdunde bleek |                                                              |

( ): huidtherapeuten die de behandeling/advies toepassen

Tabel 6. Vergelijking uitkomsten literatuuronderzoek met uitspraken huidtherapeuten betreffende littekens.

| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur                                                                                                                                                                                                                       | Aantal huidtherapeuten dat het advies/de behandeling toepast |               |                   |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|-------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                               | Niet gespecificeerd litteken ^                               | Atrofische    | Hypertrofische    | Keloïd      |
| Siliconengel/pleisters                                                                                                                                                                                                                                                        | 2 v/d 9 (5,7)                                                | -             | 4 v/d 9 (1,2,6,8) | 0 v/d 9     |
| Druktherapie                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2 v/d 9 (3,5)                                                | -             | 1 v/d 9 (8)       | -           |
| Microdermabrasie                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 v/d 9 (4)                                                  | 2 v/d 9 (2,4) | -                 | -           |
| Niet gespecificeerd peeling ^                                                                                                                                                                                                                                                 | 4 v/d 9 (1,2,6,9)                                            | -             | -                 | -           |
| Niet gespecificeerde lasertherapie ^                                                                                                                                                                                                                                          | 1 v/d 9 (1)                                                  | 1 v/d 9 (1)   | 1 v/d 9 (1)       | 1 v/d 9 (1) |
| Behandeling/advies volgens wetenschappelijke literatuur maar niet door HT genoemd: TCA peeling, melkzuur peeling, CO <sub>2</sub> -laser, Er:YAG, Pulsed Energy Laser, Nd:YAG, PDL, diode laser, erbium glass laser, non-ablatieve fractionele laser, radiofrequente straling |                                                              |               |                   |             |

- : niet genoemd in literatuur als behandelingsmethode voor de specifieke aandoening; ( ): huidtherapeuten die de behandeling/advies toepassen; ^ behandeling/product of soort litteken niet gespecificeerd door huidtherapeut

## LITERATUUR

- Nederlandse vereniging van huidtherapeuten. <http://www.huidtherapie.nl/>. Accessed 20 juli, 2014.
- Salam A, Dadzie OE, Galadari H. Chemical peeling in ethnic skin: An update. *Br J Dermatol* 2013;169 Suppl 3:82-90.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update: Part II. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:699-714; quiz 715.
- Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:359-76.
- Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: A review of the recent literature. *Dermatol Surg* 2012;38(7 Pt 1):971-84.
- Polder KD, Landau JM, Vergilis-Kalner IJ, Goldberg LH,



- Friedman PM, Bruce S. Laser eradication of pigmented lesions: A review. *Dermatol Surg* 2011;37:572-95.
7. Eimpunth S, Wanitphadeedecha R, Manuskiatti W. A focused review on acne-induced and aesthetic procedure-related postinflammatory hyperpigmentation in asians. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27 Suppl 1:7-18.
  8. Bogdan Allemann I, Kaufman J. Fractional photothermolysis--an update. *Lasers Med Sci* 2010;25:137-44.
  9. Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP. Application of intense pulsed light in the treatment of dermatologic disease: A systematic review. *Dermatol Surg* 2014;40:359-77.
  10. Fisk WA, Agbai O, Lev-Tov HA, Sivamani RK. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:352-65.
  11. Elsaie ML, Choudhary S. Photodynamic therapy in the management of acne: An update. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:211-7.
  12. Handog EB, Datuin MS, Singzon IA. Chemical peels for acne and acne scars in asians: Evidence based review. *J Cutan Aesthet Surg* 2012;5:239-46.
  13. Sharad J. Glycolic acid peel therapy - a current review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:281-8.
  14. Decker A, Graber EM. Over-the-counter acne treatments: A review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5:32-40.
  15. Well D. Acne vulgaris: A review of causes and treatment options. *Nurse Pract* 2013;38:22-31; quiz 32.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huid-arts.info](http://www.huid-arts.info).

# Mogelijke rol van de huidtherapeut bij screening op (pre)huidmaligniteiten

J.A. Gonggrijp<sup>1</sup>, L.A. Gonggrijp<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Huidtherapeut, afdeling Huidtherapie, Clinic 63, locatie Amsterdam en Haarlem

<sup>2</sup>. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Spaarne Gasthuis, locatie Hoofddorp en Heemstede

Correspondentieadres:

Justine Gonggrijp

Uiterste gracht 1E

2312 TB Leiden

E-mail: [justine.gonggryp@gmail.com](mailto:justine.gonggryp@gmail.com)

Huidkanker neemt in Nederland epidemische vormen aan en het einde hiervan is voorlopig nog niet in zicht.<sup>1</sup> In de afgelopen jaren is de incidentie van huidkanker in Nederland schrikbarend toegenomen: van 20.800 nieuwe gevallen in het jaar 2000 tot naar schatting 36.800 gevallen in het jaar 2015. Dit is een toename van circa 75%.<sup>2</sup> Ten gevolge van deze expansie zal er meer tijdsdruk komen te staan op dermatologische consulten. Dit zorgt voor veel onrust onder de huidspecialisten.<sup>3,4</sup> Geschat wordt dat het komende decennium jaarlijks minimaal 700.000 dermatologische consulten betrekking zullen hebben op een (mogelijke) huidkanker.<sup>5</sup> Dit

zou betekenen dat ongeveer een derde van de tijd van de dermatoloog in beslag wordt genomen door huidkanker.<sup>6</sup> Aanpassingen in het werkveld van de dermatoloog zijn hierdoor gewenst. Gesteld wordt dat huidtherapeuten hierin een belangrijke rol kunnen spelen. In dit onderzoek wordt gestreefd naar het creëren van een concreet overzicht van verschillende omvormingen die nodig zijn om de huidtherapeut deze rol te kunnen laten vervullen. Om de doelstelling van het onderzoek te behalen is er een onderzoeksvraag opgesteld. Deze luidde: *Welke omvormingen zijn volgens dermatologen in Nederland nodig om de huidtherapeut een rol te laten spelen bij het screenen van (pre) huidmaligniteiten?*

## METHODE

De onderzoeksvraag is beantwoord aan de hand van literatuuronderzoek en een enquête. In de periode van februari 2014 tot april 2014 is gezocht naar literatuur over de screening van (pre)huidmaligniteiten en de nodige omvormingen. Op basis van bestaande wetenschappelijke literatuur, gepubliceerde onderzoeken, vaktijdschriften en databanken is informatie hierover verzameld. Allereerst werd gezocht naar

literatuur over de bevoegdheden van een huidtherapeut tot op heden bij de screening van (pre)huidmaligniteiten. Vervolgens werd onderzocht welke professionals buiten de dermatoloog de 'screening' van (pre)huidmaligniteiten uitvoerde. Om de derde vraag binnen het literatuuronderzoek te beantwoorden werd naar literatuur gezocht over bestaande opleidingen voor huidtherapeuten. Ten slotte werd literatuur verzameld betreffende de bijscholing voor huidtherapeuten. De enquête werd samengesteld op basis van de informatie verkregen door literatuuronderzoek. De meting van het praktijkonderzoek werd uitgevoerd aan de hand van 9 vragen. Bij het analyseren van de enquête werden de vragen opgesplitst in 3 hoofdstukken: huidkankerepidemie, samenwerkingsmogelijkheden en opleidingsmogelijkheden. De enquête is verspreid onder ongeveer 450 dermatologen in Nederland in april 2014. De enquête is online beschikbaar gesteld via de NVDV. Deze is vervolgens door 120 dermatologen voltooid. Dit is een respons van 26,7%.

## RESULTATEN

### Literatuuronderzoek

Literatuuronderzoek laat zien dat de huidtherapeut op dit moment niet de bevoegdheden, vaardigheden en/of kennis bezit om de screening van (pre)huidmaligniteiten uit te voeren. Momenteel wordt deze screening voornamelijk door een huisarts of dermatoloog uitgevoerd. Andere zorgverleners, zoals de physician assistants, nurse practitioners, dermatologische verpleegkundigen, agnities en arts assistenten mogen deze handeling echter ook uitvoeren. Een opleidingsvorm voor de huidtherapeut op het gebied van dermatologie en oncologie bestaat tot op heden niet. Deze is echter wel beschikbaar voor andere zorgverleners. De literatuur beschrijft weinig over de geschikte methode van hoe het gebrek aan bevoegdheden, vaardigheden en/of kennis voor huidtherapeuten kan worden aangepakt. Wel wordt de opkomende 'teledermatologie' benoemd als maatregel.

### Enquête

Uit de afgenomen enquête blijkt dat meer dan de helft (53%) van de respondenten de mening heeft dat de huidtherapeut vanuit zijn/haar huidige opleiding niet kan bijdragen aan het tekort van dermatologische zorg betreffende de huidkankerepidemie. De resterende 47% van de geënquêteerden denkt hier echter anders over en vindt dat huidtherapeuten wel degelijk een bijdrage kunnen leveren (figuur 1). Desondanks vindt een grote meerderheid van de dermatologen (90,6%) dat de huidtherapeuten vanuit zijn/haar huidige opleiding momenteel de vaardigheden en kennis niet bezit om te screenen op (pre)huidmaligniteiten. Echter is 61,5% van de geënquêteerden desalniettemin bereid om de samenwerking met huidtherapeuten aan te gaan. Een groot deel van de respondenten is dan ook van mening dat via een opleiding, stage, cursus of werken onder supervisie van een dermatoloog, de

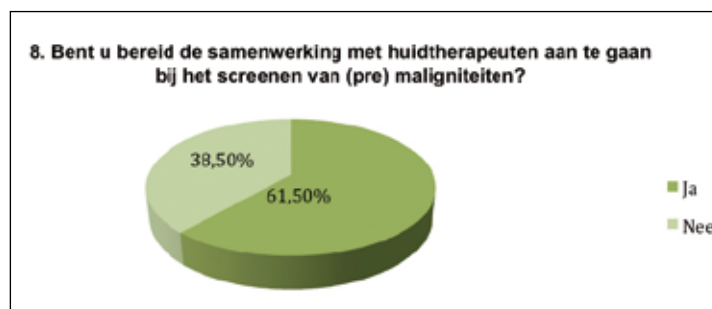
mogelijkheid bestaat om in de toekomst huidtherapeuten op te leiden in het kader van het screenen van (pre) huidmaligniteiten.



Figuur 1. Bijdrage huidtherapeut.

## DISCUSSIE

De enquête laat zien dat dermatologen een sterk uiteenlopende mening hebben over de bijdrage van een huidtherapeut aan het tekort van dermatologische zorg die is of verder zal ontstaan door de huidkankerepidemie. Een groot percentage van de dermatologen geeft aan te willen samenwerken met huidtherapeuten op het gebied van screening van (pre)huidmaligniteiten (figuur 2). Dit in tegenstelling tot een grote groep respondenten die aangeven dat huidtherapeuten niet kunnen bijdragen aan de huidkankerepidemie. De huidige situatie met een mogelijk toekomstige situatie vergelijken en als vraag voorleggen, maakt het lastig om hierover een algemene uitspraak te doen. De enige uitspraak die mogelijk gedaan zou kunnen worden is dat toekomstige samenwerking tussen dermatologen en huidtherapeuten bij de screening van (pre)huidmaligniteiten niet uit te sluiten is.



Figuur 2. Samenwerking huidtherapeut.

## CONCLUSIE

Naar aanleiding van de geanalyseerde resultaten kan geconcludeerd worden dat de huidtherapeut met een aanvullende opleiding zeker de bevoegdheden, vaardigheden en/of kennis zou kunnen bezitten om te screenen op (pre)huidmaligniteiten. Hierdoor wordt het werkkterrein van de huidtherapeut verbreed. Als gevolg hiervan kunnen premaligniteiten

vroegtijdig ontdekt worden waardoor de cijfers van (pre)huidmaligniteiten dalen. De resultaten van de enquête laten zien dat dermatologen van mening zijn dat huidtherapeuten op dit moment de kennis en vaardigheden nog niet bezitten, echter kijken ze wel uit naar een mogelijke samenwerking in de toekomst. Met de gestelde vraag: *Welke omvormingen zijn volgens dermatologen in Nederland nodig om de huidtherapeut een rol te laten spelen bij het screenen van (pre)huidmaligniteiten?* kan geantwoord worden dat via zowel een externe als interne opleidingsvorm huidtherapeuten opgeleid kunnen worden tot de 'screeners' van de huid. Een eventuele opleiding in de vorm van een academische studie met daarnaast een stage of werken bij een dermatoloog onder supervisie zou hierbij de beste optie zijn. De opleiding HBO huidtherapie en de huidtherapeuten richten zich specifiek op de zorg van de huid. Het zou dan ook een reële ontwikkeling zijn binnen de gezondheidszorg als er de mogelijkheid wordt gecreëerd om de huidtherapeut een vervolgopleiding te bieden tot het screenen op (pre)huidmaligniteiten.

#### SAMENVATTING

In dit onderzoek is onderzocht welke omvormingen nodig zijn volgens dermatologen in Nederland om de huidtherapeut een rol te laten spelen bij het screenen van (pre)huidmaligniteiten. De onderzoeksvraag is beantwoord aan de hand van een literatuuronderzoek en een enquête. De enquête is verspreid onder ongeveer 450 dermatologen in Nederland. Deze is vervolgens door 120 dermatologen voltooid. Dit is een respons van 26,7%. Na het verrichten van het literatuuronderzoek en het uitvoeren van de enquête kan worden geconcludeerd dat, door zowel een externe als een interne opleidingsvorm, huidtherapeuten geschoold kunnen worden tot screeners van de huid. Een eventuele opleiding in de vorm van een academische studie met daarnaast een stage of werken bij een dermatoloog onder supervisie is hierbij de beste optie.

#### TREFWOORDEN

huidtherapeut – huidmaligniteiten – dermatologische zorg – screening

#### LITERATUUR

1. Groot AC de, Toonstra J. *Kanker en huid*. 1e ed. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2010.
2. Koningin Wilhelmina Fonds. *Huidkanker neemt toe*. Amsterdam, 2009: KWF, 2009.
3. Holterhues C, Vries E de, Nijsten T. *De epidemiologie van huidkanker: zorg om zorg*. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2009;19:453-6.
4. Kiiski V, Vries E de, Flohil S, Bijl M. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. Arch Dermatol 2010;146:848-55.
5. Nijsten TEC, Vries E de. *Epidemie van huidkanker in Nederland en de gevolgen voor de zorg*. Kankerbreed 2009;1:3-8.
6. Krekels G. *Huidtherapeuten: de partner van de dermatoloog*. Ned Tijdschr Huidther 2013;8:15-6.

#### SUMMARY

This study investigated which changes, according to dermatologists in the Netherlands, are required for skin therapists to play a role in the screening of (pre) skin malignancies. To answer this research question a literature study was combined with a survey. This was then completed by 120 dermatologists, with a response rate of 26.7%. The survey was distributed amongst approximately 450 dermatologists in the Netherlands. After conducting both a literature study and survey, it can be concluded that with both external and internal training, skin therapists could be trained to become screeners of the skin. The best option in this sense would be an academic study, as well as an internship or working under the supervision of a dermatologist.

#### KEYWORDS

skin therapist – skin malignancies – dermatological care – screeners

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

# Atypische cutane manifestaties van Lymeziekte

N. Atiq<sup>1</sup>, R. Blanken<sup>2</sup>, A.H. Brandenburg<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Leeuwarden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Leeuwarden

<sup>3</sup> Medisch microbioloog, Izore centrum voor infectieziekten Friesland, Leeuwarden

Correspondentieadres:

R. Blanken

Medisch Centrum Leeuwarden

Afdeling Dermatologie

H. Dunantweg 2

8934 AD Leeuwarden

E-mail: r.blanken@ZNB.nl

Lymeziekte kent drie typische huidafwijkingen, namelijk het erythema migrans (EM), het borrelielymfocytoom (BL) en acrodermatitis chronica atroficans (ACA). Er zijn echter ook andere cutane manifestaties die, al dan niet terecht, met een infectie met *Borrelia burgdorferi* in verband zijn gebracht.<sup>1</sup> In dit artikel bespreken wij drie casus met voor Lymeziekte atypische cutane afwijkingen waarbij er met laboratoriumdiagnostiek (PCR) duidelijke aanwijzingen zijn voor een infectie met *B. burgdorferi*.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS PATIËNT A (FIGUUR 1 EN 2)

Man (66 jaar) met sinds enkele maanden bestaande huidafwijkingen op de buik, de bovenbenen en in de knieholtes. De laesies zijn asymptomatisch. Behandeling met clobetasol crème heeft enige verbetering gegeven. Geen tekenbeet in de anamnese, geen rode ring gehad. Geen neurologische klachten, geen gewrichtsklachten.

### Lichamelijk onderzoek

Iets atrofische, erythemateuze wat grillige laesies van enkele cm groot (buik, liezen, knieholtes). Aan de binnenzijde van de knieën livide verkleuring, mogelijk passend bij een *borrelia*-infectie.

### Aanvullend onderzoek

Biopt voor histopathologisch onderzoek (laesie rechterlies): oppervlakkige perivasculaire, lymfo-

cytaire dermatitis. Geen specifiek beeld. Bosma-steinerkleuring negatief. Huidbiopt voor PCR-onderzoek op *B. burgdorferi* (rechterlies): positief. Serologie op *Borrelia*: Ig totaal (EIA): 9,3/positief. IgM blot: negatief. IgG blot: positief.

### Conclusie

Lymeziekte (morfea-achtig beeld).

### Beleid

Doxycycline 2dd 100 mg ged. vier weken. Na enkele maanden waren de afwijkingen met uitzondering van enige atrofie verdwenen.



Figuur 1.



Figuur 2.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS PATIËNT B (FIGUUR 3)

Man (50 jaar) met sinds vijf dagen erytheem op de onderrug en billen. De laesies zijn asymptomatisch. Patiënt heeft enkele maanden geleden vergelijkbare afwijkingen gehad die spontaan zijn verdwenen. Voorafgaand aan de huidafwijkingen voelde patiënt zich griepig. Hij heeft geen tekenbeet in de anamnese, geen rode ring gehad en geen neurologische klachten of gewrichtsklachten.

#### Lichamelijk onderzoek

Lumbaal en op de nates onscherp begrensde livide macula. Op de rechterheup twee licht geïndureerde erythemateuze plaques.

#### Aanvullend onderzoek

Biopt voor histopathologisch onderzoek (nates): oppervlakkige en diepe gemengdcellige perivasculaire dermatitis. Geen specifiek beeld. Bosma-steinerkleuring negatief. Huidbiopt voor PCR-onderzoek op *B. burgdorferi* (laesie nates): positief, herhaling van de PCR op het huidbiopt was wederom positief. Serologie op *Borrelia*: negatief. Drie maanden na behandeling weer negatief.

#### Conclusie

Lymeziekte, mogelijk vroeg gedissemineerd stadium (atypische uiting van multiple EM?) of vroege ACA. De eerdere huidafwijkingen betroffen mogelijk (atypische) EM. Overigens past de negatieve serologie vooral bij een vroeg stadium van een *borrelia*-infectie. Bij een vroegtijdig behandelde borreliose kan de serologie negatief blijven.

#### Beleid

Doxycycline 2dd 100 mg ged. vier weken. De huidafwijkingen verdwenen in de loop van enkele maanden volledig.



Figuur 3.

### ZIEKTEGESCHIEDENIS PATIËNT C (FIGUUR 4)

Man (54 jaar) met sinds ongeveer een jaar toenemend pijn in verschillende gewrichten met af en toe zwelling van de knie en enkel. Hierbij ook last van moeheid, dubbelzien, hoofdpijn, verminderd gevoel

in de handen, tintelend gevoel in het gelaat en krachtsverlies. Patiënt heeft gewerkt in de bossen in Gaasterland en daar heeft hij veel tekenbitten gehad maar geen rode ring opgemerkt. Patiënt is bekend met cardiale problematiek.

#### Lichamelijk onderzoek

Gepigmenteerde droge huid. Op de linkerbil een discrete iets atrofische schilferende laesie met een diameter van ongeveer 5 centimeter.

#### Aanvullend onderzoek

Huidbiopt voor PCR-onderzoek op *B. burgdorferi* (atrofische laesie nates): positief. Serologie op *Borrelia*: Ig totaal (EIA): 8,4/positief. IgM blot: negatief. IgG blot: positief. Liquoronderzoek: IgG totaal (EIA) 1,3/positief. Vergelijking van antistoffen in serum en liquor leverde geen aanwijzingen voor lokale aanmaak van antistoffen.

#### Conclusie

ACA (atypisch huidbeeld) en mogelijk Lyme artritis. Geen aanwijzingen voor neuroborreliose.

#### Beleid

Doxycycline 2dd 100 mg ged. vier weken. Hiermee verdwenen de huidafwijkingen vrijwel volledig, de overige klachten verbeteren langzaam.

#### Gebruikte diagnostische testen

Voor de serologie werd gebruik gemaakt van de C6-Peptide EIA (Immunetics) als screeningstest en de recomLine *Borrelia* IgM en IgG (Mikrogen) als bevestigingstest. *Borrelia*-DNA werd aangetoond met behulp van een real-time PCR met als target het *OspA*-gen.<sup>2</sup>



Figuur 4.

### BESPREKING

Lymeziekte staat volop in de belangstelling. Wereldwijd en ook in Nederland stijgt de incidentie van zowel het aantal tekenbitten als van lymeziekte.<sup>3</sup> De media besteden er veel aandacht aan en ook op internet is veel informatie (van wisselende kwaliteit) over deze aandoening te vinden. Het afgelopen voorjaar werd de *Week van de teek* georganiseerd. Als gevolg hiervan is de alertheid onder de bevolking veel groter en worden dermatologen vaker geconfronteerd met vragen over lymeziekte.



Lymeziekte is een infectieziekte die veroorzaakt wordt door de spirocheet *B. burgdorferi* sensu lato. De ziekte wordt overgedragen door een beet van een besmette teek (*Ixodes ricinus*). Er zijn verschillende genotypes van *Borrelia* bekend. In de Verenigde Staten wordt infectie bij de mens uitsluitend door *B. burgdorferi* sensu stricto veroorzaakt. In Europa is de situatie gecompliceerder. Hier zijn meerdere genotypes die infectie veroorzaken; met name *B. afzelii* en *B. garinii*, en in mindere mate *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. bavariensis* en *B. spielmanii*.<sup>4</sup> In Nederland is *B. afzelii* het meest frequent gevonden genotype. Dit genotype wordt vooral geassocieerd met huidafwijkingen.

Lymeziekte wordt enigszins arbitrair ingedeeld in drie stadia, namelijk vroege gelokaliseerde lymeziekte, vroege gedissemineerde lymeziekte en late lymeziekte. Voor een beknopt overzicht van de klassieke uitingen van de verschillende stadia zie tabel 1. Naast de voor lymeziekte typische huidafwijkingen zijn verschillende andere huidafwijkingen met lymeziekte geassocieerd. Het is niet goed bekend of en hoe vaak *Borrelia* inderdaad een rol speelt bij deze atypische huidafwijkingen. In de literatuur vermelde resultaten zijn niet eenduidig. Bovendien wordt soms gebruikgemaakt van niet goed geëvalueerde laboratoriumtechnieken zoals focus *floating microscopy* en lymfocyten transformatietesten.<sup>1,4</sup>

### Typische huidafwijkingen

#### *Erythema migrans*

Dit is de meest voorkomende cutane manifestatie van lymeziekte. Ongeveer 50% van de patiënten met EM kan zich een tekenbeet herinneren. EM ontstaat enkele dagen tot maanden (gemiddeld één tot drie weken) na een tekenbeet en wordt gekenmerkt door een zich centrifugaal uitbreidend en vaak wat variabel en enigszins livide erytheem wat tot vele tientallen centimeters groot kan worden. Zowel ringvormige als homogene niet-ringvormige erythemen komen voor. Zelden worden vesikels, induratie, purpura of schilfering gezien. Ongeveer tweederde van alle EM's is aan de benen en/of in de liezen gelokaliseerd. Handpalmen en voetzolen zijn nooit aangedaan. De laesies kunnen een brandende sensatie veroorzaken. Algemene klachten als moeheid, hoofdpijn, myalgie, artralgie en koorts komen bij een deel van de patiënten voor en zijn vaak mild. Onbehandeld verdwijnt EM veelal restloos na enkele maanden. Multiple EM-laesies kunnen aanwezig zijn bij vroeg gedissemineerde lymeziekte en berusten op verspreiding van de spirocheet. Het betreft asymptomatische homogene vrij scherp begrensde ovale erythemateuze macula die kleiner zijn dan de primaire laesie. Afwezigheid van EM sluit lymeziekte niet uit. EM kan worden verward met schimmelinfecties, insectenbeten (waaronder de tekenbeet), *fixed drug eruption*, erysipelas, cellulitis en eczeem. Bij multiple EM moet men ook denken aan urticaria, meerdere *fixed drug eruption*-laesies, nummulaire eczeem, erythema multiforme en erythema annulare centrifugum.

Omdat de vorming van antistoffen bij een *borrelia*-infectie vrij traag op gang komt, is de serologie bij EM slechts bij circa 50% van de patiënten positief, vervolgserologie verhoogt de sensitiviteit tot hooguit 70%. Vroegtijdige antibiotische behandeling kan bovendien de verdere ontwikkeling van de antistofrespons remmen.<sup>5</sup> Gebruik van serologie als diagnosticum wordt bij een typische EM daarom afgeraden.<sup>5,6</sup> Bij minder typische gevallen kan PCR-onderzoek op huidbiopten de klinische diagnose EM bevestigen. De sensitiviteit van PCR op huidbiopten bij een EM is ongeveer 75%, de specificiteit is bij een zorgvuldig uitgevoerde test vrijwel 100%.<sup>5,6</sup>

#### *Borrelialymfocytroom*

Een zeldzamer uiting van vroege *borrelia*-infectie is het borrelialymfocytroom. In Europa presenteert lymeziekte zich in 2-3% van de gevallen als BL.<sup>7</sup> Het ontstaat veelal na 30-45 dagen na een tekenbeet, soms pas maanden later. Het betreft een blauw-rode of huidkleurige (tepel), niet pijnlijke, nodus of plaque. Voorkeurslocalisaties zijn de oorlel en helix bij kinderen en de tepelhof bij volwassenen. BL komt verder voor op het scrotum, de neus, de schouder en de bovenarm. Ongeveer de helft van de patiënten kan zich een tekenbeet herinneren op de plaats van of op enige afstand van het BL.<sup>8</sup> EM is bij een deel van de patiënten aanwezig geweest of nog aanwezig.<sup>8,9</sup> Voor de differentiële diagnose komen onder andere in aanmerking sarcoidose, ontstoken epidermale cyste, granuloma faciale, insectenbeten, keloid, vreemdlichaamgranuloom, cutane metastasen, B-cellymfomen en bij lokalisatie in de tepel mammacarcinoom en M. Paget. Serologisch onderzoek is bij het BL in 70-95% van de gevallen positief. De PCR bleek in 67% van een serie met klinisch voor BL verdachte gevallen positief.<sup>9</sup> Histologisch onderzoek kan de diagnose ondersteunen.

#### *Acrodermatitis chronica atrophicans*

ACA wordt gezien bij 3 tot 10% van de patiënten die zich presenteren met lymeborreliose en wordt vooral geassocieerd met genotype *B. afzelii*. ACA wordt met name bij oudere patiënten beschreven en komt vaker voor bij vrouwen. Het wordt vooral gezien aan de extremiteiten, soms meer dan één. De aandoening begint met milde ontsteking (livide erytheem en enige zwelling) die langzaam in omvang toeneemt en onbehandeld na jaren overgaat in een irreversibele atrofische fase. Soms komen noduli en plaques voor, vooral op de elleboog en patella. Bij ongeveer 5-10% worden sclerotische afwijkingen gezien die niet zijn te onderscheiden van morfea en lichen sclerosus. Ongeveer 30% van de patiënten kan zich een tekenbeet herinneren. Twee derde van de patiënten heeft een vooral sensorische perifere neuropathie die gepaard kan gaan met allodynie. Een derde klaagt over moeheid en malaise. Het beeld wordt vaak verward met veneuze insufficiëntie, acrocyanose of perniones.<sup>6,10</sup> Alle patiënten met ACA hebben *Borrelia*-IgG-antistoffen en een deel ook *Borrelia*-IgM-antistoffen.

Bij ACA heeft de PCR op *Borrelia* een sensitiviteit van 60-90%.<sup>10</sup> Histopathologisch onderzoek kan de patholoog op het juiste spoor zetten maar is niet pathognomisch.

### Atypische cutane afwijkingen

Naast de goed beschreven dermatologische uitingen van Lymeziekte is bij meerdere huidafwijkingen een associatie met Lymeziekte gesuggereerd. Sclerodermiforme afwijkingen zoals morfea en lichen sclerosus et atrophicus (LSEA), zijn het meest onderzocht. Het percentage waarbij betrokkenheid van *Borrelia* bij morfea aannemelijk is gemaakt middels PCR op huidbiopten wisselt sterk in verschillende studies en is gemiddeld ongeveer 13%. Ook bij LSEA worden sterk wisselende percentages gepubliceerd. Sclerotische afwijkingen worden bij ongeveer 5-10% van de patiënten met ACA beschreven.<sup>1,11,12</sup> In voornamelijk case reports wordt een rol geclaimd voor *Borrelia* bij atrophoderma van Pasini en Pierini, progressieve fasciale hemiatrofie (parry-rombergsyndroom), cutaan B-cellymfoom, mycosis fungoides, eosinofiele fasciitis, morbus Jessner, granuloma annulare, erythema multiforme, urticaria, urticariële vasculitis, gianotti-crostis syndroom en panniculitis. Door het toepassen van verschillende laboratoriumtechnieken zijn de resultaten van deze publicaties moeilijk op betrouwbaarheid te controleren.<sup>13</sup>

Lymeziekte kan zich presenteren met EM, BL of ACA. Deze huidafwijkingen zijn meestal goed herkenbaar maar de afwijkingen kunnen atypisch en/of subtiel zijn. Ook is bij verschillende andere huidziekten een rol van *Borrelia* beschreven.<sup>1,12,13</sup> Het niet herkennen van Lymeziekte kan ernstige gevolgen hebben. Daarom is bij twijfel aanvullend onderzoek geïndiceerd. Echter, de interpretatie van aanvullend onderzoek bij Lymeziekte is niet altijd eenvoudig.<sup>1,14,15</sup> Serologisch onderzoek is de meest gebruikte techniek voor de diagnostiek van Lymeziekte. Antistoffen kunnen in een vroeg stadium van Lymeziekte (EM) nog negatief zijn. In latere stadia is de serologie vrijwel altijd positief. Positieve serologie kan duiden op actieve infectie maar kan ook passen bij eerder doorgemaakte al dan niet behandelde Lymeziekte. Bij langer bestaande huidafwijkingen die mogelijk worden veroorzaakt door *Borrelia* is serologisch onderzoek dus wel geschikt als screeningstest maar niet bewijzend voor een relatie tussen de huidafwijkingen en een *borrelia*-infectie.<sup>4,6,14</sup> Histopathologisch onderzoek is zelden bewijzend voor Lymeziekte. Een positieve kweek op *Borrelia* vormt de gouden standaard voor het aantonen van een actieve infectie. De techniek is echter lastig uitvoerbaar en zodanig ongevoelig dat toepassing in de routine diagnostiek wordt afgeraden.<sup>14</sup> Aantonen van de bacterie door middel van DNA-detectie (PCR) is mogelijk maar de sensitiviteit van deze techniek op huidbiopten afgenomen van EM, BL, ACA en vanzelfsprekend ook de eerder genoemde atypische huidafwijkingen is beperkt.<sup>14</sup>

In de 3 beschreven casus worden huidbeelden beschreven die klinisch niet goed passen bij één van

de klassieke huidafwijkingen van Lymeziekte (EM, BL, ACA). Door middel van PCR-onderzoek op een huidbiopt van de lesies werd bij alle patiënten een duidelijke aanwijzing gevonden voor Lymeziekte. Bij 2 patiënten, beide met al langer bestaande huidafwijkingen, was de serologie positief. Daarnaast verdwenen de lesies bij iedere patiënt na een doxycyclinekuur van 4 weken. Het is dus aannemelijk dat de huidafwijkingen door een infectie met *B. burgdorferi* werden veroorzaakt.

Bij huidafwijkingen die kunnen passen bij Lymeziekte is de klinische blik belangrijk. Behalve EM, BL en ACA worden ook minder specifieke huidbeelden bij *Borrelia*-infecties beschreven, met name sclerodermiforme huidafwijkingen. Bij dergelijke afwijkingen kan een relatie met *Borrelia* dus worden overwogen. Bij langer bestaande huidafwijkingen is de *Borrelia* serologie vrijwel altijd positief. Bij voor *Borrelia* atypische huidbeelden kan aanvullende diagnostiek in de vorm van PCR onderzoek van de huidlaesie een belangrijke bijdrage leveren bij het stellen van de diagnose. Bij blijvende twijfel kan men behandelen als ware er sprake van een actieve *borrelia*-infectie. Als inderdaad sprake is van aan *Borrelia* gerelateerde huidafwijkingen kan men een goede respons op antibiotische therapie verwachten al zullen restafwijkingen, zeker bij sclerodermiforme huidafwijkingen, voorkomen.

Tabel 1. Verschillende stadia van Lymeziekte.

#### Vroege gelokaliseerde Lymeziekte

- Erythema migrans
- Borrelielymfocytoom

#### Vroege gedissemineerde Lymeziekte

- Multiple erythema migrans
- Vroege neuroborreliose
  - (Meningo) radiculitis
  - Meningitis
  - Perifere fascialisparese
  - Uitval andere hersenzenuwen
- Lymecarditis
- Lymeartitis

#### Late Lymeziekte

- Acrodermatitis chronica atroficans
- Chronische neuroborreliose
- Lymeartitis

## LITERATUUR

1. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, Schmitt A, Pfaltz M, Kempf W. *Borrelia* in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2010;37:571-7.
2. Gooskens, Templeton, et al. Evaluation of an internally controlled real-time PCR targeting the *OspA* gene for detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in cerebrospinal fluid. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:894-900.
3. Hofhuis A, Harms MG, Giessen JWB van der, Sprong H,

- Notermans DW, Pelt W van. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: Aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? Infectieziekten Bulletin 2010;21:84-7.
4. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007;49:13-21.
  5. Edlow JA. Erythema migrans. Med Clin North Am 2002;86:239-60.
  6. CBO Richtlijn Lymeziekte juli 2013.
  7. Schatorjé EJH, Steeg H van der, Stelma F, Hebeda K, Warris A. Borrelia-lymfocytoom. Ned Tijdschr Geneesk 2013;157:A6605.
  8. Strle F, Pleterski-Rigler D, Cimperman J, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Stanek. Solitary borrelial lymphocytoma: Report of 36 cases. Infection 1992;20:201-6.
  9. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J Clin Pathol 2004;31:232-40.
  10. Krol GC, Geer S van der, Thio HB, Janssen MJ, Jonkers G. Acrodermatitis chronica atrophicans: late manifestatie van Lyme borreliose. Ned Tijdschr Geneesk 2010;154:A2012.
  11. Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, Mehregan AH, Schaumburg-Lever G, Lange Ret al. Detection of Borrelia burgdorferi DNA (B garinii or B afzelii) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. Arch Dermatol 1997;133:41-4.
  12. Meis JF, Koopman R, Bergen B van, Pool G, Melchers W. No evidence for a relation between Borrelia burgdorferi infection and old lesions of localized scleroderma (morphea). Arch Dermatol 1993;129:386-7.
  13. Vasudevan B, Chatterjee M. Lyme Borreliosis and skin. Indian J Dermatol 2013;58:167-74.
  14. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme Borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005;18:484-509.
  15. Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. Lancet Infect Dis 2003;3:489-500.

#### SAMENVATTING

Erythema migrans, het borrelialymfocytoom en acrodermatitis chronica atrophicans zijn de typische huidafwijkingen bij Lymeziekte. Daarnaast komen minder specifieke huidafwijkingen voor, met name sclerodermiforme laesies. Bij atypische huidafwijkingen kan PCR-onderzoek, naast serologisch onderzoek, belangrijk zijn voor het stellen van de juiste diagnose.

#### TREFWOORDEN

lymeziekte – *Borrelia burgdorferi* – huidafwijkingen – PCR

#### SUMMARY

Erythema migrans, lymphocytoma cutis and acrodermatitis chronica atrophicans are the typical skin manifestations of Lyme borreliosis. Less specific skin manifestations, like sclerodermiforme lesions may occur. In these cases PCR analysis, besides serodiagnosis may be helpful to confirm the correct diagnosis.

#### KEYWORDS

Lyme borreliosis – *Borrelia burgdorferi* – skin manifestations – PCR

# Een man met haarverlies

M.I. Koedam<sup>1</sup>, M.E. Sanson-van Praag<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Dermatoloog, Meander MC, Amersfoort
- <sup>2</sup> Endocrinoloog, Meander MC, Amersfoort

Correspondentieadres:

M.I. Koedam

Meander Medisch Centrum Amersfoort

Afdeling Dermatologie

Maatweg 3

3813 TZ Amersfoort

E-mail: MI.Koedam@meandermc.nl

#### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 45-jarige man bezoekt op verwijzing van de huisarts het spreekuur vanwege geleidelijke afname van zijn lichaamsbehaarings sinds ruim een jaar.

Hij is verder goed gezond en gebruikt geen medicatie. Bij navraag geeft hij aan de laatste maanden wel wat meer vermoeid te zijn. Hij schrijft dit toe aan zijn drukke werkzaamheden.

Desgevraagd geeft patiënt aan de laatste tijd minder libido te hebben. Hij heeft nog wel erecties, maar minder spermaproductie. Zijn lichaamsbouw en stem zijn niet veranderd.

Hij heeft een stabiel gewicht van rond de 95 kg. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldt geen relevante bijzonderheden, met name geen trauma aan het hoofd.

Bij onderzoek is er sprake van een vrij dunne lichaamsbehaarings, zeker vergeleken met enkele foto's van meer dan een jaar geleden die patiënt heeft meegenomen (figuur 1).

### Laboratoriumuitslagen

Testosteron 0,3 nmol/l (normaal 7,6-31,4), cortisol 0,11 µmol/l bepaald op 13,30 uur (normaal 0,14-0,69), vrij T<sub>4</sub> 7,4 pmol/l (normaal 10-23), TSH 1,4 mIU/l (0,25-5,6), LH < 1 (normaal 1-8), prolactine 0,21 U/l, IGF1 90 ng/l (normaal 109-284).

### Beeldvormende diagnostiek

MRI schedel: ruimte-innemend proces, met egale aankleuring, uitgaande van de hypofyse met supra-sellaire uitbreiding en compressie op het chiasma, afmeting 31 x 23 x 19 mm (figuur 2).

### Diagnose

Op basis van de klinische presentatie en de voornoemde aanvullende diagnostiek bleek er bij patiënt sprake te zijn van een niet-functionerend hypofyse-macroadenoom met daarbij een centrale hypothyreoïdie, hypogonadotroop hypogonadisme en een verdenking op centraal hypocortisolisme met verminderde lichaamsbehandling als presenterend symptoom.

### Behandeling

Bij patiënt vond een transsfenoïdale resectie van het hypofyseadenoom plaats.

Hormonale substitutie met hydrocortison en testosteron werd ingesteld. Daarnaast wordt hij behandeld met Thyrax.

### BESPREKING

Een niet-functionerend hypofyseadenoom (NFA) is een benigne tumor uitgaand van de hypofyse.

Een NFA wordt zo genoemd omdat deze geen van de hypofysehormonen in overmaat produceert, in tegenstelling tot bijvoorbeeld een prolactinoom die overmatig prolactine produceert.

Deze tumoren komen betrekkelijk frequent voor (schattingen lopen van 5-10% in de normale populatie). Hierbij wordt het onderscheid gemaakt tussen een micro (< 1 cm)- en een macroadenoom (> 1 cm).

De klachten zijn divers van aard en onder andere afhankelijk van het feit of de normale hormonale productie van het normale hypofyseweefsel in de verdrinking komt door het adenoom.

De verminderde hormoonproductie kan aanleiding geven tot een centraal hypocortisolisme, groeihormoondeficiëntie, hypogonadotroop hypogonadisme (laag serum testosteron) en/of een centrale hypothyreoïdie. Dit kan een scala aan klachten geven, waaronder vermoeidheid, krachtsverlies, impotentie en bij vrouwen een gestoorde menstruele cyclus.

Ook kan er, zoals bij patiënt, diffuus haarverlies optreden. Dit haarverlies bij een NFA kan zowel worden veroorzaakt door een te laag testosteron als door een verminderde schildklierfunctie.

In het algemeen dienen bij een diffuus haarverlies differentiaal diagnostisch onder meer de volgende oorzaken overwogen te worden: acute stress, extreme vermagering, koorts, geneesmiddelen, schildklierfunctiestoornissen, maligniteiten, ijzergebrek en chronische onderliggende interne ziektebeelden. Bij een macroadenoom kunnen klachten van hoofd-



Figuur 1. Vakantiefoto's van patiënt: links van enkele jaren geleden en rechts van recent.



Figuur 2. MRI van de schedel toont een tumor van 31 x 23 x 19 mm ter hoogte van de sella Turcica.

pijn worden veroorzaakt door de massawerking van het adenoom met druk op het hersenvlies. Tevens kan perifere gezichtsvelduitval ontstaan ten gevolge van uitbreiding naar het chiasma opticum.

Afhankelijk van de grootte en met name de aanwezigheid van chiasmacompressie bestaat de behandeling van een NFA uit een transsfenoïdale resectie van het adenoom. Een alternatieve behandeling kan zijn radiotherapie. Bij sommige producerende adenomen zoals een prolactinoom volstaat een medicamenteuze behandeling met een dopaminereceptoragonist (bijvoorbeeld cabergoline). Vaak treedt er geen volledige normalisatie van de hypofysefunctie op en zal hormonale substitutietherapie noodzakelijk blijven.



## SAMENVATTING

Een 45-jarige voorheen gezonde man presenteerde zich met verminderde lichaamsbeharing, die bij nader onderzoek bleek te berusten op een niet functionerend macroadenoom van de hypofyse met uitval van onder andere de gonadotrope as.

## TREFWOORDEN

verminderde lichaamsbeharing – niet functionerend macroadenoom van de hypofyse (NFA) – testosteron

## SUMMARY

A formerly healthy 45 year old man presented with reduced body hair, which was shown to be caused by a non-functioning pituitary macroadenoma which lead to, amongst other things, a malfunctioning gonadotropic axis.

## KEYWORDS

reduced body hair – pituitary macroadenoma – testosteron

# Recidief primair cutaan CD30-positief anaplastisch grootcellig T-cellymfoom na dertien jaar

Y. Roest<sup>1</sup>, M. Prins<sup>2</sup>, C. Huysentruyt<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maxima Medisch Centrum Eindhoven/Veldhoven

<sup>3</sup> Patholoog, stichting PAMM, laboratoria voor pathologie en medische microbiologie Zuidoost Brabant

Correspondentieadres:

Drs. Y. Roest

E-mail: yvonne.roest@radboudumc.nl?

Het primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom is een zeldzame huidaandoening die behoort tot de categorie CD30+ lymfoproliferatieve aandoeningen. Het klinisch beeld kan wisselen maar kenmerkt zich meestal als een solitaire ulcererende tumor. Wij presenteren een 61-jarige vrouw met een recidief van de aandoening na dertien jaar tijd.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 61-jarige vrouw presenteert zich met een sinds enkele weken groter wordende wond ter hoogte van de linkerlies. Voor bezoek aan de polikliniek gaven mupirocinezalf en orale amoxicilline geen verbetering van de klachten. De voorgeschiedenis vermeldt in 2001 een primair cutaan CD30+ anaplastisch grootcellig T-cellymfoom ter hoogte van het epigastrio waarvoor zij werd behandeld door middel van chirurgische excisie en radiotherapie. Na vijf jaar oncologische follow-up werd zij ontslagen uit de controle.

### Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij in de linkerlies een ulcus met centraal een necrotische crusta en rondom matig tot scherp begrensd erytheem en induratie in een ruimer gebied. De laesie breidde zich uit tot de pubis regio naar een grootte van 17 x 6 cm, enkele weken later was er spontaan regressie naar 7 x 3 cm (figuur 1). Echter hierna geen verdere regressie.



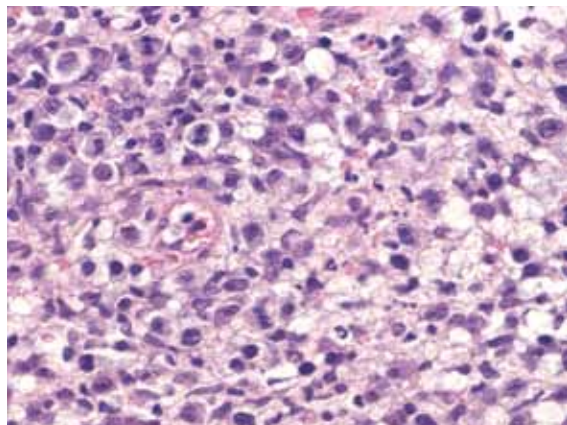
Figuur 1. Links in de lies een scherp begrensd ulcus met omgeven door erytheem een livide rand.

### Histologisch onderzoek

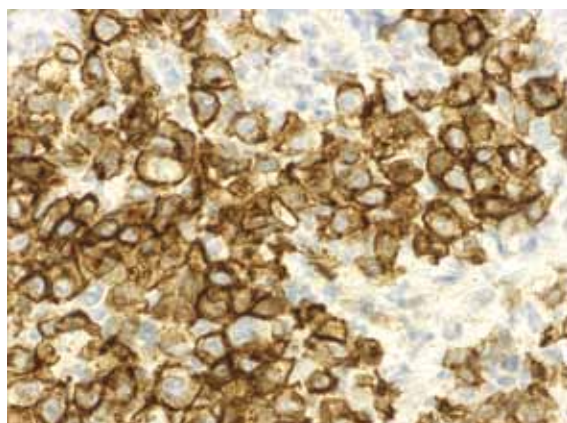
Histopathologisch onderzoek met standaard HE-kleuring en een vergroting van 10 x 40 toonde een spongiotische, deels geïlcereerde epidermis en dermis met influx van ontstekingsinfiltraat. Dermaal was een groot veld van atypische lymfoïde cellen aanwezig met een grote, blazige kern en prominente nucleool (figuur 2). Het merendeel van het infiltraat was van T-celorigine en toonde CD30-



antigeenpositiviteit door middel van immunohistochemisch onderzoek (figuur 3). Dit was negatief voor anaplastische lymfoom kinase (ALK). Ten slotte toonde het beeld histomorfologische overeenkomsten met het beeld uit 2001. Concluderend was dit histopathologisch kenmerkend voor een recidief van de primaire cutane CD30+ T-cellymfoproliferatieve aandoening.



Figuur 2. Dermaal atypische lymfoïde cellen met grote, blazige kern en prominente nucleool.



Figuur 3. Immunohistochemie met positieve CD30-antigenen.

#### Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek, CT-scan, PET-scan, colonoscopie en beenmergpunctie via de internist waren niet afwijkend. Dit wordt niet als standaard aanvullend onderzoek gedaan, maar vanwege de zeldzaamheid van een recidief wilden we een systemische ziekte uitsluiten.

#### Diagnose

Recidief primair cutaan CD30+ anaplastisch grootcellymfoom.

#### Beloop en advies

In overleg met de afdeling Dermatologie van het LUMC is als behandeling gekozen voor radiotherapie. Totale dosis was 40 Gy in twintig fracties van 2 Gy. Hierop reageerde het lymfoom goed en na twee maanden resteerde slechts postinflammatoire hyperpigmentatie. Oncologische follow-up zal op advies van het LUMC opnieuw tot vijf jaar plaatsvinden.

## BESPREKING

Het primair cutaan anaplastisch grootcellymfoom is een zeldzame huidaandoening die valt onder de categorie CD30+ lymfoproliferatieve aandoeningen. Het is de tweede meest voorkomende groep van de cutane T-cellymfomen, omvattend gemiddeld 30% van alle cutane T-cellymfomen.<sup>1</sup> Het komt met name voor bij vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar, maar kan op alle leeftijden voorkomen. Het is zeldzaam beschreven bij kinderen.

Er is een brede klinische presentatie; van kleine papels tot uitgebreide tumoren. Vaak is er sprake van een solitaire, ulcererende huidtumor. Er kan echter ook sprake zijn van geclusterde papels en noduli of een gedissemineerde variant, dit wordt in 20% van de gevallen gezien. Extracutane betrokkenheid, die bij 5-10% van de gevallen in de loop van de ziekte ontstaat, betreft in de meeste gevallen lymfadenopathie.<sup>1</sup>

CD30+ lymfoproliferatieve aandoeningen zijn een spectrum van ziektes met gelijkaardig histologisch beeld met aan de ene kant van het spectrum lymfomatoïde papulose (LyP) en aan de andere kant het primair cutaan anaplastisch grootcellymfoom (ALCL).

Histologie toont grote cellen met anaplastische, pleomorfologische of immunoblastische cytomorfologie en expressie van CD30-antigeen bij de meeste tumorcellen. De tumorcellen hebben irregulaire nuclei, infiltreren in de dermis en neigen om uit te breiden naar het subcutane vetweefsel.

Het primair cutaan CD30+-ALCL en LyP worden van elkaar onderscheiden op basis van de klinische presentatie. Er zijn ook borderline gevallen die qua kliniek tussen deze twee entiteiten in vallen.

In tegenstelling tot het primair cutaan CD30+-ALCL presenteert een LyP zich met clusters van papels en noduli die vaak multifocaal worden gezien. Deze gaan spontaan in 6-8 weken in regressie en de aandoening gaat gepaard met exacerbaties en remissies.<sup>2</sup> Het is belangrijk de juiste diagnose te stellen omdat bij een LyP stadiering niet noodzakelijk is en vanwege het verschil in behandeling.<sup>2</sup>

Bij primair nodale CD30+-ALCL ontstaan in 20% van de patiënten cutane manifestaties.<sup>3</sup> Om het onderscheid te maken tussen de cutane en systemische variant is stadiering bestaande uit bloedonderzoek, CT, MRI of PET-scan noodzakelijk. Bij uitgebreide en/of snel progressieve huidafwijkingen en bij lymfadenopathie dan wel betrokkenheid van interne organen wordt ook een beenmergpunctie gedaan. De primair cutane CD30+-ALCL komt vaker voor en heeft een uitstekende prognose met een vijfjaarsoverleving van meer dan 90%.<sup>1,2</sup>

Als behandeling kan bij een primair cutaan CD30+-ALCL een expectatief beleid worden geoorloofd gezien 25% van de lymfomen spontaan in regressie gaat.<sup>3</sup> Bij aanhoudende klachten is radiotherapie bij een solitaire laesie eerste keus van behandeling. Tweede keus is chirurgische excisie. Bij multifocale lokalisaties of snel recidiverende tumoren kan een

lage dosis methotrexaat worden overwogen.<sup>4</sup> Over de recidiefkans van een primair cutaan anaplastisch lymfoom is weinig bekend. In de literatuur wordt er weinig over vermeld en worden geen percentages besproken. Een recidief na dertien jaar is derhalve zeer zeldzaam.

#### DANKBETUIGING

Dank aan prof. dr. M.H. Vermeer, dermatoloog in het LUMC voor zijn bijdrage.

#### LITERATUUR

1. Willemze R, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768.
2. Bekkenk M, et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders; a report from the Dutch cutaneous lymphoma Group on the long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95:3653.
3. Michael D, et al. Perils and pitfalls regarding differential diagnosis and treatment of primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *The Scientific World journal* 2011;11:1048-1055
4. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:470-81.

#### SAMENVATTING

Beschreven wordt een 61-jarige vrouw met een recidief van een primair cutaan CD30+ anaplastisch grootcellig lymfoom na een periode van dertien jaar. Zij presenteerde zich met een solitaire erythemateuze ulcererende plaque ter hoogte van de linkerlies. In 2001 presenteerde zij zich met een vergelijkbare laesie ter hoogte van het epigastrio. Histologie toonde atypische lymfoïde cellen van T-celorigine positief voor CD30-antigeenexpressie, vergelijkbaar histologisch beeld met dat van 2001. Er is succesvol behandeld door middel van radiotherapie.

#### TREFWOORDEN

primair cutaan anaplastisch lymfoom – recidief – CD30-positief

#### SUMMARY

A 61-year-old woman presented with a recurrence of a primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma after a period of 13 years. She presented with a solitary erythematous ulcerating plaque in the left groin. In 2001 she presented with a similar lesion in the epigastric region. Histology showed atypical lymphoid cells of T-cell origine positive for CD30 antigen expression, similar to the histology in 2001. The lesion was successfully treated with radiotherapy.

#### KEYWORDS

primary cutaneous anaplastic lymphoma – recurrent – CD30-positive

# Kaposisarcoom bij drie hiv-negatieve patiënten Een zeldzaam fenomeen

P. Sezgi<sup>1</sup>, L.J.M.T. Weppner-Parren<sup>2</sup>, R.J. Greebe<sup>2</sup>, S.J.J. Mol<sup>3</sup>, E.R. Mutsaers<sup>4</sup>, A.J. van Geest<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Afdeling dermatologie, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

<sup>4</sup> Destijds afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Nijmegen; thans afdeling Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Pinar Sezgi

E-mail: p.sezgi@jbz.nl

Kaposisarcoom (KS) is een in Nederland weinig voorkomende aandoening. Het is een neoplasie van de endotheliale cellen en behoort tot de laaggradige maligne vasculaire tumoren. KS wordt vooral gezien

bij hiv-positieve patiënten. Wij beschrijven drie patiënten met een niet-hiv-geassocieerde vorm van KS. De diagnose wordt in eerste instantie vaak gemist en in de literatuur worden verschillende behandelopties genoemd. Er zijn geen richtlijnen voor de follow-up bekend.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Patiënt 1

Een 70-jarige man van mediterrane afkomst, bekend met diabetes mellitus type 2, hypertensie en een pancreascarcinoom in 1998, waarvoor hij chirurgisch was behandeld, heeft sinds een tot twee weken een asymptomatische rode zwelling op de voetrug rechts. Bij lichamelijk onderzoek zien wij een 4-5 mm grote paarsrode mobiele nodulus, niet pijnlijk bij palpatie. Onze differentiële diagnose bestaat uit een angioom, melanoom of metastase bij het doorgemaakte pancreascarcinoom.

De laesie wordt geëxideerd en histopathologisch onderzoek toont cellen met vasculaire origine en een positieve immunohistochemische kleuring op humaan herpesvirus-8 (HHV-8). Bloedonderzoek op hiv-antistoffen is negatief. De diagnose niet-hiv-geassocieerd KS wordt gesteld.

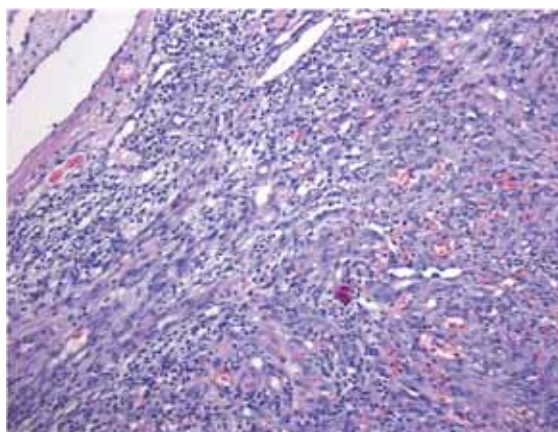
Wij zagen patiënt elke drie maanden voor follow-up voor een algehele huid- en mondinspectie, palpatie van lymfklieren en laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, nier- en leverfuncties). Patiënt werd na een jaar ontslagen op basis van negatieve bevindingen bij follow-up.

### Patiënt 2

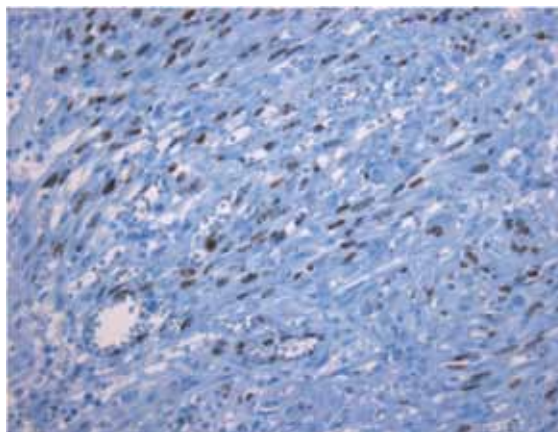
Een 65-jarige Nederlandse homoseksuele man heeft sinds twee maanden spontaan ontstane asymptomatische zwellingen op de rechterkant van zijn abdomen. Bij lichamelijk onderzoek zien we een tweetal bolronde 5-8 mm grote paarse tumoren met hyperkeratotische crustae (figuur 1). Differentiële diagnose: amelanotisch melanoom, plaveiselcelcarcinoom, granuloma pyogenicum of angiosarcoom. De laesies worden geëxideerd en histopathologisch onderzoek toont een geëlcereerde epidermis met daaronder een relatief scherp afgegrensde, gedeeltelijk exofytische tumor, bestaande uit veel vaatspruiten en spoelvormige cellen. De kernen zijn polymorf en er zijn duidelijke nucleoli zichtbaar (figuur 2). De HHV-8-kleuring is positief (figuur 3). De diagnose KS wordt gesteld en patiënt wordt verwezen naar de internist-infectioloog. In het bloedonderzoek zijn de hiv-antistoffen negatief, wel zijn er milde leverfunctiestoornissen. Door deze bloedsuitslagen wordt gedacht aan de zeldzame *Castleman's disease*, een lymfoproliferatieve aandoening gerelateerd aan HHV-8-infectie, die ook vaker voorkomt bij homoseksuele mannen. Dit wordt uitgesloten na een MRI-scan in een academisch ziekenhuis. Er zijn geen aanwijzingen voor een orgaanlokalisatie van het KS of lymfomen. Patiënt is twintig maanden later ontslagen van zes maandelijks follow-up bij de internist.



Figuur 1. Foto van Patiënt 2 met een tweetal bolronde 5-8mm grote paarse tumoren met hyperkeratotische crustae rechts van de navel.



Figuur 2. Histopathologische coupe (hematoxyline en eosinekleuring) van de tumor van patiënt 2 met een tumorproces bestaand uit vasculaire proliferaties en spoelvormige cellen, vergroting 200x.



Figuur 3. Positieve immunohistochemische kleuring op HHV-8, vergroting 400x (tumor van patiënt 2).

### Patiënt 3

Een 75-jarige Nederlandse man, bij wie er door de verpleeghuisarts een verruceuze afwijking op de voetzool is verwijderd. Nadien is er een pijnlijke laesie ontstaan. Bij lichamelijk onderzoek zien we op de linkervoetzool een 1 cm grote paarsrode nodus. Er wordt gedacht aan een granuloma pyogenicum en patiënt wordt verwezen naar de plastisch chirurg voor excisie. De diagnose na histopathologie luidt



een pyogeen granuloma-like subtype KS, met een positieve kleuring op HHV-8. Patiënt wordt verwezen naar de internist. Hiv-antistoffen zijn negatief. De diagnose niet-hiv-geassocieerd KS wordt gesteld en bij follow-up zien we een tweede laesie verdacht voor KS op de rechterschoonheid (figuur 4). Ook deze laesie wordt geëxcideerd, waarbij histologisch onderzoek de diagnose bevestigd. Bij deze patiënt is geen beeldvormende diagnostiek gedaan en hij is nog onder poliklinische controle.

Samenvattend betreft het hier drie hiv-negatieve immuuncompetente patiënten met KS.



Figuur 4. Foto van patiënt 3 met een 5 mm grote erythematueuze paarse papel op de rechterschoonheid.

## BESCHOUWING

Het KS is een angioproliferatieve neoplasie van endotheliale cellen die voor het eerst in 1872 beschreven werd door de Hongaarse dermatoloog Moritz Kaposi. Er zijn vier klinische subtypen van het KS beschreven (tabel 1).<sup>1,3</sup> Het precieze pathogenetische mechanisme is nog steeds niet opgehelderd, maar een infectie met het HHV-8-virus is onder andere een voorwaarde voor de ontwikkeling van het KS. Het HHV-8 zou de inducerende factor in dit proces zijn.<sup>1,3,5-9</sup> Het virus kan worden overgebracht via speeksel, seksueel contact of via bloed(producten).<sup>5</sup> Alle door ons beschreven KS-laesies waren HHV-8 positief.

### Klinisch beeld

Het klinisch beeld kan variëren van huidskleurige tot paarszwarte maculae, plaques, papels of noduli.<sup>3,4</sup> De niet-hiv-geassocieerde KS is de meest zeldzame variant en komt vooral voor bij mediterrane (Italiaanse, Griekse of Joodse) mannen in de leeftijd van 50-70 jaar.<sup>1,2</sup> Voorkeurslocaties zijn met name de onderste extremiteiten, maar ook kunnen laesies ter plaatse van het gelaat, romp, genitaal en oropharynx voorkomen.<sup>1</sup> Bij onze patiënten ging het om noduli aan voeten en op abdomen. Voor de differentiële diagnose moet vooral gedacht worden aan granuloma pyogenicum, amelanotisch melanoom,

angiosarcoom, haemangioom en dermatofibroom.<sup>3</sup> KS is een aandoening die niet te genezen is, de kans op metastasering is zeer laag met een goede prognose bij een groot aantal patiënten dat beschreven is.<sup>3,5</sup>

Tabel 1. Klinische subtypen van KS.<sup>1,3</sup>

| Klinische subtypen van KS                    |
|----------------------------------------------|
| 1 Niet-hiv-geassocieerd (klassieke)          |
| 2 Endemisch (Afrikaanse), <i>agressiever</i> |
| 3 Iatrogeen (immuungecompromitteerden)       |
| 4 Hiv-geassocieerd, <i>agressiever</i>       |

### Diagnostiek

Naast het klinisch beeld is het histologisch onderzoek van cruciaal belang. De immunohistochemische kleuring op HHV-8 is vaak positief, en dit kan een handig hulpmiddel zijn voor het stellen van de juiste diagnose in combinatie met het klinisch beeld.<sup>1,3,10</sup>

Negatieve kleuringen worden bijna niet beschreven, maar wel positieve kleuringen bij bijvoorbeeld dermatofibromen, als oorzaak hiervoor wordt gedacht aan een viremie.<sup>10</sup> Hierdoor blijft het klinisch beeld belangrijk. Histologisch zijn er vele varianten van het KS beschreven (tabel 2).<sup>3</sup> Bij patiënt 3 was er sprake van een pyogeen granuloma-like type KS. Bij onze patiënten werd de definitieve diagnose gesteld na het histologisch onderzoek. Daarnaast is het van groot belang om een hiv-infectie uit te sluiten. Laboratorium onderzoek en beeldvormende diagnostiek bij het niet-hiv-geassocieerde KS zijn niet noodzakelijk, gezien het indolente beloop.<sup>4</sup> Dit in tegenstelling tot het vaker voorkomende hiv-geassocieerde type, dat zich als gedissemineerde ziekte kan presenteren.<sup>1,2</sup> Bij patiënt 2 is er uitgebreide beeldvormende diagnostiek ingezet, wat geen bijzonderheden opleverde. Dit geldt ook voor het screenend bloedonderzoek, dat bij twee van onze patiënten is uitgevoerd.

Tabel 2. Histologische varianten van KS.<sup>3</sup>

| Histologische varianten van KS |
|--------------------------------|
| anaplastisch                   |
| hyperkeratotisch               |
| keloidaal                      |
| pyogeen granuloma-like         |
| lymfangioom-like               |
| bulleus                        |
| teleangiectatisch              |
| ecchymotisch                   |
| micronodulair                  |
| intravasculair                 |
| glomeruloid                    |
| gepigmenteerd                  |
| sarcoid-like                   |

## THERAPIE

De therapiekeuze bij KS is afhankelijk van het klinisch beeld. Therapeutische opties zijn onder andere excisie, radiotherapie, cryotherapie, fotodynamische therapie en coagulatie.<sup>3,5</sup> Bij onze patiënten is gekozen voor excisie, in verband met de kleine omvang en voor diagnostiek. Lokale recidieven komen zelden voor en als ze optreden, is dit vaak binnen een tot twee jaar na de behandeling. Adjuvante systemische chemotherapie is mogelijk bij uitgebreide laesies (vaak bij > 25 laesies), oraal KS, symptomatisch oedeem, snel progressief KS of systemische uitbreiding.<sup>1,3,5</sup>

In onderzoeksverband wordt er gekeken naar de effectiviteit van virusremmers, angiogeneseremmers en immunosuppressiva.<sup>5,6</sup> Antivirale medicatie als ganciclovir hebben alleen effect in de lytische fase om de replicatie te remmen. Bij KS bevinden de cellen zich vaak in de latente fase.<sup>3,5</sup>

Onze follow-up bestond uit in toto inspectie van huid en mondholte en palpatie van de lymfeklieren. Gegevens over een optimale follow-upperiode zijn niet bekend. Wij raden aan om in ieder geval een follow-up van twee jaar aan te houden in verband met de kans op het ontstaan van recidieven of nieuwe laesies.

## CONCLUSIE

Wij hebben drie hiv-negatieve patiënten met een viertal KS voor u beschreven. Omdat KS zeldzaam is, wordt deze diagnose initieel vaak gemist. Op basis van het histopathologisch onderzoek wordt meestal de diagnose gesteld. Bij onze drie patiënten was de immunohistochemische kleuring positief op het HHV-8-virus. Deze kleuring is een belangrijk hulpmiddel voor de diagnostiek samen met het klinisch beeld. Omdat het niet-hiv-geassocieerde KS vrijwel altijd een indolent beloop heeft, wordt screenend laboratoriumonderzoek en beeldvormende

diagnostiek niet geadviseerd.<sup>4</sup> Naar aanleiding van verder onderzoek kan in de toekomst mogelijk een richtlijn voor diagnostiek, behandeling, verwijs en follow-upbeleid ontwikkeld worden.

## LITERATUUR

1. Seleit I, Attia A, Marae A, Samaka R, Bakry O, Eid E. Isolated Kaposi Sarcoma in two HIV negative patients. *J Dermatol Case Rep* 2011;5:24-6.
2. Altunay I, Kucukunal A, Demirci GT, Ates B. Variable clinical presentations of Classic Kaposi Sarcoma in Turkish patients. *J Dermatol Case Rep* 2012;6:8-13.
3. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:289-94.
4. Restrepo CS, Martínez S, Lemos JA, Carrillo JA, Lemos DF, Ojeda P, et al. Imaging manifestations of Kaposi sarcoma. *Radiographics* 2006;26:1169-85.
5. Uldrick ST, Whitby D. Update on KSHV- Epidemiology, Kaposi Sarcoma Pathogenesis, and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett* 2011;305:150-62.
6. Mitsuyasu RT. Update on the pathogenesis and treatment of Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2000;12:174-80.
7. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental, predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;2:281-92.
8. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2002;2:344-52.
9. Mohanna S, Maco V, Bravo F, Gotuzzo E. Epidemiology and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma, seroprevalence, and variants of human herpesvirus 8 in South America: a critical review of an old disease. *Int J Infect Dis* 2005;9:239-50.
10. Pantanowitz L, Pinkus GS, Dezube BJ, Tahan SR. HHV8 is not limited to Kaposi's sarcoma. *Mod Pathol* 2005;18:1148-50.

## SAMENVATTING

Kaposi sarcoma (KS) is een laaggradig vasculaire neoplasie, die zelden wordt gezien bij HIV-negatieve patiënten. KS wordt geassocieerd met een humaan herpesvirus-8 (HHV-8)-infectie. Wij beschrijven drie mannelijke hiv-negatieve patiënten van 65 jaar of ouder met cutane KS op de onderste extremiteiten en het abdomen. De diagnose wordt gesteld op basis van de histopathologie. Alle KS waren positief voor HHV-8-kleuringen. Bij onze drie patiënten met kleine laesies, was excisie voldoende. Wij adviseren een follow-up bij dit type KS, omdat er recidieven en nieuwe laesies kunnen ontstaan.

## TREFWOORDEN

kaposi sarcoma – HIV – HHV-8

## SUMMARY

Kaposi sarcoma (KS) is a low-grade vascular neoplasm that is rare in HIV-negative patients. KS is associated with HHV-8 infection. We describe 3 male HIV-negative patients, 65 years of age or older with cutaneous KS on the lower extremities and abdomen. The diagnosis is based on the histopathological findings. All KS were positive for HHV-8. In our three cases, all with small lesions, surgical excision was sufficient. Follow-up is recommended in this type of KS, because recurrent or new lesions may occur.

## KEYWORDS

Kaposi Sarcoma – HIV – HHV-8



KENNISQUIZ

# Dermatopathologie

T. Middelburg<sup>1</sup>, P.K. Dikrama<sup>2</sup>, A.M.R. Schrader<sup>3</sup>, V. Noordhoek Hegt<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zorggroep Twente, Hengelo.

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

<sup>3</sup> Aios Pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>4</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Correspondentieadres:

P.K. Dikrama

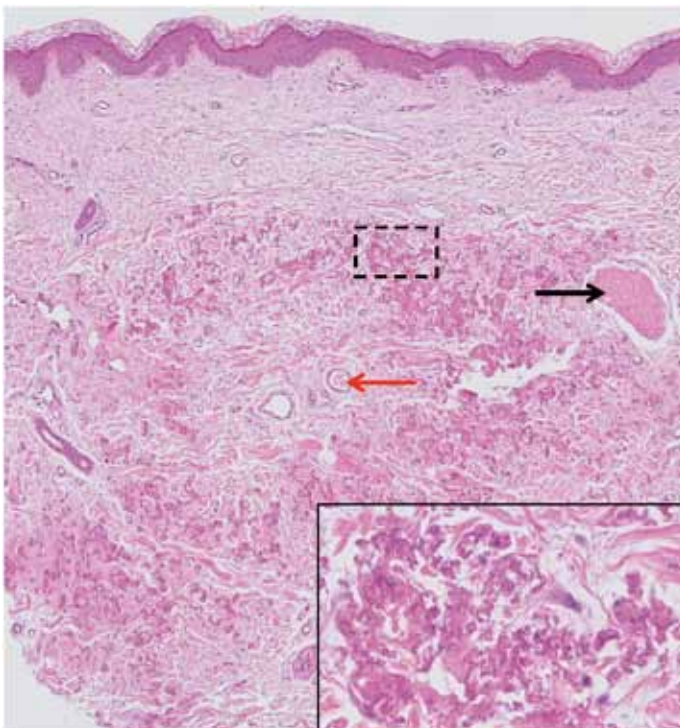
Erasmus Medisch Centrum

Burgemeester s'Jacobsplein 51

3015 CA Rotterdam

E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

In de kennisquiz over dermatopathologie zijn inflammatoire dermatosen en huidtumoren aan bod gekomen. In de huidige reeks ligt de nadruk op aandoeningen die te maken hebben met huiddeposities. Om het accent te leggen op de histologie worden klinische gegevens niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.



## CASUS 20 (FIGUUR 1)

1. De afwijking is gelokaliseerd in de:

- epidermis
- adnexen
- dermis
- subcutis

2. Wat wordt aangegeven met de zwarte pijl?

- amyloïd
- zenuw
- kalk
- gebundelde collageenvezels
- spierweefsel

3. Wat wordt aangegeven met de rode pijl?

- bloedvat
- lymfefaat
- schuimcellen
- zweetklier
- zenuwbundeltje

4. Wat wordt aangegeven binnen het kader?

- abnormale basofiele elastische vezels
- amyloïd
- gedegeneerd collageen
- fibrine
- mucine

5. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:

- perforerende collagenose
- calcinosis cutis
- necrobiosis lipoidica
- amyloïdose
- pseudoxanthoma elasticum

De antwoorden vindt u op pagina 261

Figuur 1.

DERMATOLOGIE DIGITAAL

# Nieuwe apps

K.A. Gmelig Meijling

*Aios dermatologie, afdeling Dermatologie,  
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden*

*Correspondentieadres:  
Kevin Gmelig Meijling  
E-mail: k.a.gmelig\_meijling@lumc.nl*

## DERMAWIZARD

De Dermawizard is een app die door collega Dick van Gerwen is gemaakt (figuur 1). Hij omschrijft het als een zoekstelsysteem om patiënten of medische professionals (in opleiding) te helpen met het zoeken naar juiste en betrouwbare informatie over huidziekten. Hij benadrukt dat het niet bedoeld is om een diagnose te stellen of als vervanging van een consult.

De opzet is redelijk simpel en overzichtelijk: de gebruiker kiest in het beginscherm het meest aangedane huidgebied (gelaat, extremiteiten, et cetera) (figuur 2), vervolgens de klacht (jeuk, schilfering, et cetera), eventueel met verdere specificering van de klacht (bijvoorbeeld met zwelling, unilateraal). Vervolgens krijgt men een lijst met mogelijk diagnoses met informatie hierover te zien. Alle informatie is gelinkt aan de bronnen (variërend van Nederlandstalige bronnen als huidinfo.nl, internationale bronnen als aad.org of medscape.com

tot beeldbanken zoals atlasdermatologico.com) en de app wordt regelmatig door de ontwikkelaar ge-update.

Bovendien kan men diagnoses ook op alfabetische volgorde zoeken bij deze verschillende bronnen. Een handige overzichtelijke app, zonder franjes, die mijns inziens met name coassistenten, huisartsen en aios dermatologie van pas kan komen. De toegevoegde waarde boven bekende websites als huidziekten.nl is voor hen echter beperkt.

Voor patiënten bevat het waardevolle informatie en kan zonder medische kennis een differentiële diagnose gesteld worden. Ik kan me echter voorstellen dat de prijs van € 7,99 voor patiënten wat aan de hoge kant is, maar de behandelaar zou samen met de patiënt kunnen kijken welke link nuttige informatie bevat.

## MOHS AUC

Mohs AUC is een gratis app, die is ontwikkeld en bedoeld om de indicatiestelling voor mohschirurgie te beoordelen. Het is een tool gebaseerd op het artikel AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 *appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. J Am Acad Dermatol 2012 Oct;67(4):531-50.*

De gebruiker kan één van de 270 mogelijke scenario's kiezen, die variëren in type maligniteit (basaalcelcarcinoom, dermatofibrosarcoma protuberans, et cetera) (figuur 3), locatie (H-zone [hier inclusief genitalia, tepels, handen, voeten, enkels en nagelunits], M-zone [wangen, voorhoofd, scalp, nek, kaaklijn en ook pretibiaal] of L-zone [romp en extremiteiten met uitzondering van pretibiaal, handen, voeten, nagels en enkels]), recidief of primair en groeiwijze. Als hij/zij de voor de casus toepasselijke karakteristieken kiest krijgt men uiteindelijk een score tussen de 1 (inappropriate) en 9 (appropriate) (figuur 4), met bijgevoegde beslisboom (figuur 5).

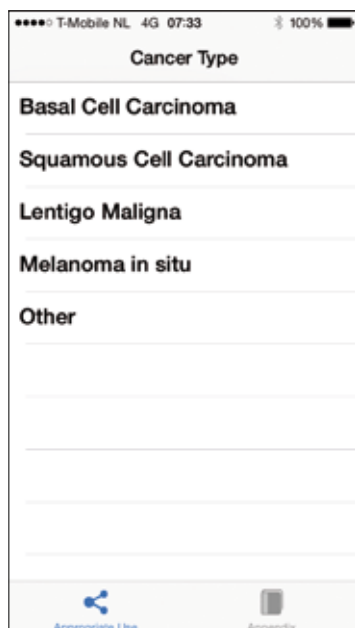
Voor de behandelaar kan het een nuttige app zijn om bijvoorbeeld tijdens de Multidisciplinaire Overleggen inzichtelijk te krijgen of Mohs (volgens de AAD) geïndiceerd is en waarom. Echter men moet zich dan wel realiseren dat de indicaties voor Mohs in de VS een stuk uitgebreider zijn dan in Nederland. Volgens de richtlijn Basaalcelcarcinoom van de NVDV uit 2014 is mohschirurgie "een effec-



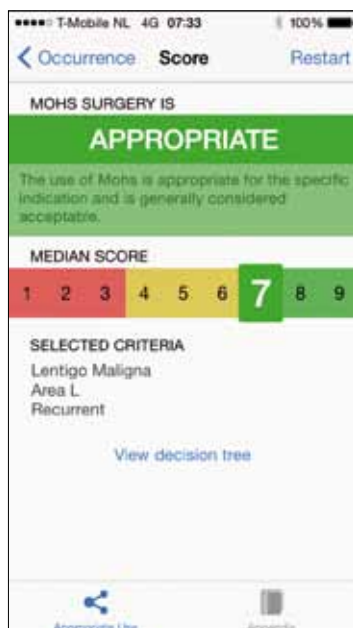
Figuur 1. Beginscherm Derm Wizard.



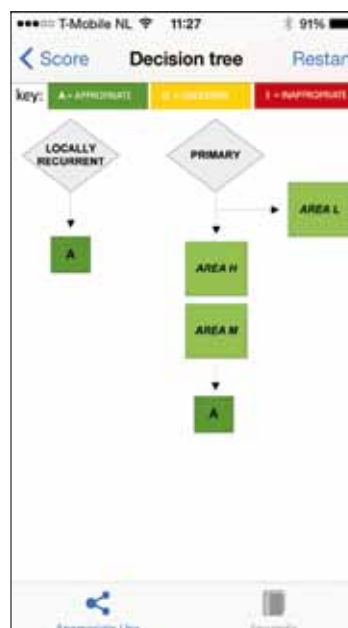
Figuur 2. Eerste stap keuzemenu.



Figuur 3. Mohs AUC: type huid-maligniteit.



Figuur 4. Indicatie Mohs.



Figuur 5. Beslisboom Mohs AUC.

tieve behandeling van primair hoog risico BCC met ongunstige prognostische factoren en voor recidief BCC in het gelaat", richtlijnen voor bijvoorbeeld plaveiselcelcarcinomen zijn (tot nog toe) nog beperkter in hun indicatiestelling voor Mohs.

Ik kan me niet voorstellen dat (in Nederland) veel patiënten deze app zullen gebruiken, men mag ervan uitgaan dat de behandelaar de indicatie voor Mohs van tevoren besproken heeft. Misschien dat in de Amerikaanse claimcultuur deze app meer door patiënten gebruikt zal worden.

REFERAAT

# Analogen van het alfa-melanocytenstimulerend hormoon

## Een groeiend probleem of nieuwe mogelijkheden?

A.B. Halk<sup>1</sup>, W. Bergman<sup>2</sup>, L. Habbema<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum 't Gooi, Bussum

Correspondentieadres:

Drs. A.B. Halk

LUMC

Afdeling Huidziekten, B1-Q

Postbus 9600

2300 RC Leiden

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

Alfa-melanocytenstimulerend hormoon ( $\alpha$ -MSH) maakt deel uit van de melanocortinegroep, bestaande uit derivaten van hetzelfde precursor eiwit pro-melanocortine (POMC). De laatste jaren lijkt er een opmars te zijn van ongereguleerd gebruik van synthetische  $\alpha$ -MSH-analogen, veelal bekend onder de namen melatonan I en melatonan II. De exacte prevalentie van ongereguleerd gebruik van deze middelen is onbekend. Via internet, sommige zonestudio's, sportcentra en kapperszaken zijn deze middelen ruimschoots verkrijgbaar.<sup>1,2</sup>

De meeste mensen gebruiken melatonan I of II om een cosmetisch gewenste bruine huidskleur te krijgen. Melatonan II wordt ook gebruikt om af te vallen of het libido te verhogen, waardoor de bijnaam 'Barbie drug' ook wel gebruikt wordt.<sup>1</sup> Er wordt ook gerapporteerd dat de middelen gebruikt worden voor diverse aandoeningen, zoals rosacea en fibromyalgie, nadat patiënten teleurgesteld zijn in de bestaande medische behandelingen.<sup>2</sup>

Voornamelijk in de dermatologische context wordt in toenemende mate zorg uitgesproken over de impact van het gebruik van niet-geregistreerde  $\alpha$ -MSH-analogen.<sup>3,5</sup> Ook in Nederland krijgen dermatologen te maken met patiënten die melano-

tans gebruiken. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) wordt in toenemende mate geraadpleegd voor informatie over de potentiële risico's hiervan.

### DOELSTELLING EN METHODEN

Het doel van dit document is om een overzicht te geven van wat er in de literatuur bekend is over de risico's van het ongereguleerde gebruik van deze synthetische  $\alpha$ -MSH-analogen. De complicaties die in de literatuur gerapporteerd zijn bij ongereguleerd gebruik van  $\alpha$ -MSH-analogen worden besproken. Hiertoe werd een (pubmed) literatuursearch uitgevoerd naar effecten, veiligheid, bijwerkingen, complicaties en risico's van synthetische  $\alpha$ -MSH-analogen (bijlage 1). Hoewel de primaire interesse uitgaat naar ongereguleerd gebruik van deze middelen worden eerst de ontwikkeling en toepassing van  $\alpha$ -MSH-analogen in de gecontroleerde setting besproken.

#### Bijlage 1. Zoekstrategie.

("use" OR "administration" OR "effect" OR "Complications"[Subheading] OR "complication"[tw] OR "complications"[tw] OR "Safety"[mesh] OR "safety"[tw] OR "safe"[tw] OR "unsafe"[tw] OR "unsafety"[tw] OR "Risk"[mesh] OR "risk"[tw] OR "risks"[tw] OR "risky"[tw] OR "adverse effects" [Subheading] OR "adverse"[tw] OR advers\*[tw] OR toxic\*[tw] OR poison\*[tw] OR "side"[tw] OR "chemically induced"[Subheading] OR "chemically induced" [tw] OR "melanoma"[tw] OR melanoma\*[tw] OR "Skin"[mesh] OR "Skin Diseases"[mesh] OR "skin"[tw] OR "nevi"[tw] OR "naevi"[tw] OR "nevus"[tw] OR "naevus"[tw]) AND ("Melanotan-II"[Supplementary Concept] OR "Melanotan"[tw] OR Melanotan\*[tw] OR "a-MSH analogue" [MESH] OR "α-melanocyte-stimulating hormone analogue" OR "afamelanotide" OR "bremelanotide")



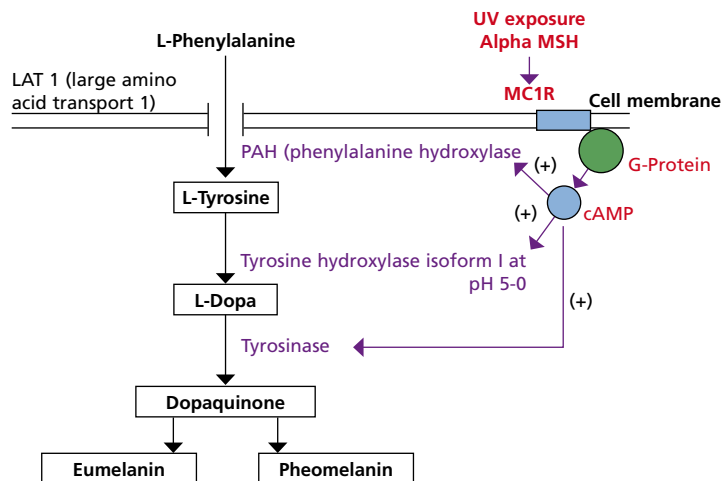
## ACHTERGROND

$\alpha$ -MSH maakt, samen met onder andere adrenocorticotroop hormoon (ACTH),  $\beta$ -MSH en  $\gamma$ -MSH, deel uit van de melanocortinegroep, bestaande uit derivaten van hetzelfde precursor eiwit proopiomelanocortine (POMC).  $\alpha$ -MSH speelt een belangrijke rol bij pigmentatie.<sup>1,6</sup> Ultraviolette (UV)-straling induceert DNA-schade in epidermale cellen, wat leidt tot een p53 gemedieerde verhoogde synthese van  $\alpha$ -MSH door keratinocyten. Het gesynthetiseerde  $\alpha$ -MSH bindt dan aan melanocortine (MC)-1-receptoren van nabij gelegen melanocyten. Hiermee wordt productie van cAMP en cAMP-afhankelijke proteïne kinase enzymen in gang gezet, waaronder tyrosinase (figuur 1). Verhoogde tyrosinaseactiviteit leidt op haar beurt tot cutane eumelanineproductie, hetgeen resulteert in pigmentatie dat een partiële barrière vormt voor intrede van UV-straling en zichtbaar licht. Eumelanine voert ook UV-geïnduceerde reactieve zuurstofradicalen af die schade kunnen toebrengen aan DNA en proteïnes en lipiden in de huid en vormt zo een dubbele bescherming voor de nucleï van basale keratinocyten.<sup>1,6</sup>

De eerste superpotente  $\alpha$ -MSH-analoog, [Nle<sup>4</sup>-D-Phe<sup>7</sup>]- $\alpha$ -MSH, werd gesynthetiseerd in de jaren tachtig.<sup>7</sup> Net als natuurlijk  $\alpha$ -MSH stimuleert [Nle<sup>4</sup>-D-Phe<sup>7</sup>]- $\alpha$ -MSH MC-1-receptoren. De binding houdt echter langer stand dan die van  $\alpha$ -MSH. Naast een verhoogde bruiningsrespons van de huid bij UV-blootstelling bleek deze chemische stof ook dezelfde fotoprotectieve eigenschappen te hebben zoals het verminderen van oxidatieve stress door het wegvangen van vrije radicalen door directe inactivatie van superoxideanion en door het verhogen van de beschikbaarheid van superoxidedismutase.<sup>1,6,8-10</sup>

Oorspronkelijk kreeg [Nle<sup>4</sup>-D-Phe<sup>7</sup>]- $\alpha$ -MSH van de ontwikkelaars de naam melanotan I. In 2010 werd echter door de Wereldgezondheidsorganisatie de generieke naam afamelanotide toegekend aan de stof.<sup>11</sup> Andere namen zijn NDP-MSH en CUV1647.<sup>12</sup>

Begin jaren negentig ontwikkelden dezelfde ontdekkers van melanotan I een kortere variant van deze chemische stof, Ac-Nle-c[Asp,DPhe,Arg,Trp,Lys]-NH<sub>2</sub>, die ze melanotan II noemden.<sup>4</sup> Deze analoog bleek even actief of zelfs actiever dan haar voorganger maar had naast bruining van de huid ook andere niet-beoogde effecten, waaronder peniserec-ties, een verhoogd libido en verminderde eetlust.<sup>1,4,13</sup> Deze bijwerkingen worden toegeschreven aan het minder selectieve karakter van melanotan II, waardoor ook MC-2-, MC-3-, MC-4- en MC-5-receptoren worden beïnvloed. De combinatie van deze, door sommigen als positief geziene, bijwerkingen heeft geleid tot de bijnaam 'Barbie drug'.<sup>1,13,14</sup> Een derde  $\alpha$ -MSH-analoog, Ac-Nle-c[Asp,Dphe, Arg, Trp, Lys]-OH, is een chemische variant op melanotan II. Deze analoog werd specifiek ontwikkeld voor de seksueel stimulerende werking en is bekend



Figuur 1. De werking van  $\alpha$ -MSH (from Langhan 2010<sup>1</sup>).

onder de naam bremelanotide. Een andere naam voor deze stof is PT-141.<sup>4,14,15</sup>

Op het moment van publicatie van dit artikel is alléén afamelanotide officieel goedgekeurd als geneesmiddel voor enkele medische indicaties onder de merknaam Scenese® (Clinuvel Pharmaceuticals Ltd, Melbourne, Australia).<sup>16,17</sup> Scenese® is een subcutaan implantaat met vertraagde afgifte van [Nle<sup>4</sup>-D-Phe<sup>7</sup>]- $\alpha$ -MSH en werd in Europa in oktober 2014 geregistreerd voor de behandeling van erythropoëtische protoporfyrie.<sup>18</sup> Momenteel ondergaat afamelanotide in Europa en de Verenigde Staten fase 2- en 3-trials voor andere huidaandoeningen zoals vitiligo, zonurticaria, polymorfe lichtruptie en het voorkomen van actinische keratosen bij niertransplantatiepatiënten.<sup>1,14,17,19</sup> In de uitgebreide studies die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling en registratie van afamelanotide worden geen gevaarlijke bijwerkingen of verhoogd risico op huidkanker beschreven.<sup>4,6,20</sup> De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid (19%), hoofdpijn (20%) en reacties op de implantatieplaats (21%; voornamelijk verkleuring, pijn, hematoom en erytheem). In de meeste gevallen waren de gemelde bijwerkingen licht van ernst.<sup>10</sup> Omdat afamelanotide door haar farmacologische effect donkere verkleuring van reeds bestaande pigmentaire laesies teweegbrengt, wordt aangeraden regelmatig (elke zes maanden) een huidonderzoek van het hele lichaam uit te voeren om alle pigmentlaesies en andere huidafwijkingen in de gaten te houden.<sup>10</sup>

Waar het geregistreerde afamelanotide een zeer uitgebreid getest product is, zijn er ook vele ongecontroleerde producten op de markt, voornamelijk gepromoot onder de namen melanotan I en II.<sup>1</sup> De precieze totstandkoming en samenstelling van deze producten is vaak niet te achterhalen en verkopers claimen dat deze middelen dezelfde chemische structuur en veiligheid hebben als afamelanotide.<sup>3,21</sup> Het importeren, gebruiken of bezitten van deze pro-

ducten is niet illegaal maar het binnenlands door-  
verkoop, en verschaffen voor humaan gebruik bui-  
ten klinische trials, is in vele landen wel verboden,  
ook in Nederland.<sup>22</sup> De gebruikte nomenclatuur kan  
snel tot verwarring leiden (tabel 1).

Tabel 1. Gebruikte namen voor  $\alpha$ -MSH-analogen.

| Stof                                                                                   | Andere (bij)namen                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-<br>Glu-His Phe-Arg-<br>Trp-Gly-Lys-Pro-Val-<br>NH <sub>2</sub>     | $\alpha$ -MSH<br>alpha-MSH<br>alpha-melanocortine<br>alpha-intermedine                                                                                                |
| Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-<br>Glu-His-D-Phe-Arg-<br>Trep-Gly-Lys-Pro-<br>Val- NH <sub>2</sub> | [Nle <sup>4</sup> , D-Phe <sup>7</sup> ]- $\alpha$ -MSH<br>afamelanotide (INN*)<br>Melanotan I<br>CUV1647<br>NDP-MSH                                                  |
| Ac-Nle-cyclo[Asp-<br>His-D-Phe-Arg-Trp-<br>Lys]- NH <sub>2</sub>                       | Ac-c[Nle <sup>4</sup> , Asp <sup>5</sup> , D-Phe <sup>7</sup> ,<br>Lys <sup>10</sup> ]- $\alpha$ -MSH <sub>4-10</sub> -NH <sub>2</sub><br>Melanotan II<br>Barbie drug |
| Ac-Nle-cyclo[[Asp-<br>His-D-Phe-Arg-Trp-<br>Lys]-OH                                    | Ac-c[Nle <sup>4</sup> , Asp <sup>5</sup> , D-Phe <sup>7</sup> ,<br>Lys <sup>10</sup> ]- $\alpha$ -MSH <sub>4-10</sub> -OH<br>Bremelanotide<br>PT-141                  |
| *International Nonproprietary Name                                                     |                                                                                                                                                                       |

## RISICO'S ONGEREGULEERD GEBRUIK

Los van het veelvuldig voorkomen van psychosociale  
comorbiditeiten waar men alert op zou moeten zijn  
bij melanotangebruikers, zoals body dysmorphic  
disorder, zijn er verschillende factoren die tot zorg  
leiden.<sup>23</sup>

Net zoals bij andere zelftoegediende middelen, zoals  
anabole steroïden, bestaan er grote vraagtekens  
rondom de bereiding van de melanotanproducten,  
niet alleen met betrekking tot de chemische samen-  
stelling maar ook met betrekking tot vervuiling en  
steriliteit van de (hulp)stoffen.<sup>2,24</sup>

Ook omtrent de toediening en dosering bestaan  
risico's. Anders dan bij het geregistreerde afamela-  
notide, worden melanotans verkocht als neusspray  
of als gevriesdroogd poeder (in ampullen van 10 mg  
tot 100 mg) dat voor zelfinjectie verdund moet wor-  
den, bijvoorbeeld met bacteriostatisch water.<sup>14,25</sup> De  
middelen worden dus door de gebruiker zelf gedo-  
seerd en toegediend. Hergebruik en delen van de  
injectienaalden komt voor, wat het risico op besmet-  
ting met virussen (hepatitis B, hepatitis C of hiv) of  
een bloedvergiftiging<sup>2,5</sup> met zich meebrengt.

Naast deze algemene risico's is er een toenemend  
aantal casereports beschikbaar die ongereguleerd

melanotan (zowel I als II)-gebruik associëren met  
cutane complicaties, met name melanocytaire ver-  
anderingen in bestaande moedervlekken en het ont-  
staan van nieuwe (dysplastische) moedervlekken  
(tabel 2).<sup>3,4,14,19,26-36</sup> Eén casus betreft een vrouw met  
huidtype 6 die transversale melanonychia van alle  
vingernagels en sproeten op de handpalmen ontwik-  
kelde bij melanotan I-gebruik.<sup>25</sup>

Er worden in totaal een viertal melanomen beschre-  
ven die ontstonden uit bestaande moedervlekken,  
tijdens of vlak na melanotangebruik.<sup>31,35,37,38</sup> Drie van  
deze patiënten gebruikten melanotan II<sup>31,37,38</sup> en één  
melanotan I<sup>35</sup>. Een vrouw van 23 met een huidtype  
2 ontwikkelde jeuk en kleurverandering van een  
bestaande moedervlek twee weken na het starten  
met Melanotan II. Histopathologie toonde een mela-  
noma in situ. Zij gebruikte in totaal zeven weken  
melanotan II, toegediend via zelfinjectie. De dose-  
ring wordt niet vermeld. Zowel tijdens als voor de  
'kuur' bezocht ze regelmatig de zonnebank. In haar  
familie kwamen geen melanomen voor.<sup>38</sup>

Een vrouw van 20 (huidtype 2) ontwikkelde ook een  
veranderende moedervlek bij melanotan II-gebruik.  
Ze injecteerde gedurende drie à vier weken om  
de dag een dosis van 1 mg. Histologie toonde een  
melanoom met een breslowdikte van 0,32 mm. Ook  
deze vrouw bezocht regelmatig de zonnebank en  
had een negatieve familieanamnese voor melano-  
men.<sup>37</sup>

Een 43-jarige vrouw ontwikkelde naast multipale  
nieuwe moedervlekken ook groei en/of donkere  
verkleuring van haar bestaande moedervlekken  
na melanotan II-gebruik. Haar doseringsschema  
bestond uit twee dagen 100 mg per dag, gevolgd  
door vijf dagen 50 mg per dag (totaal 450 mg). Zij  
stopte de 'kuur' na een week wegens misselijkheid.  
Een moedervlek op haar buik toonde verdachte  
kenmerken. Histopathologie toonde een melanoom  
met een breslowdikte van 0,30 mm. Deze mevrouw  
had huidtype 3 en werd al periodiek gecontroleerd  
wegens multipale moedervlekken. Ook deze vrouw  
bezocht af en toe de zonnebank. Haar familieanam-  
nese wordt niet vermeld.<sup>31</sup>

Tot slot ontwikkelde een man van 23 een donkere  
verkleuring van zijn bestaande moedervlekken en  
snelle, progressieve groei van één moedervlek op  
zijn been tijdens vier weken melanotan I-gebruik.  
Histopathologie toonde een melanoom met een  
breslowdikte van 1 mm. Dosering, voorgeschiede-  
nis, familie anamnese en zonexpositie worden niet  
vermeld.<sup>35</sup>

Ook niet-dermatologische bijwerkingen worden  
gerapporteerd (tabel 3). Enkele casereports mel-  
den neurologische bijwerkingen bij melanotan  
II-gebruik.<sup>14,39,40</sup> Twee mannelijke patiënten, die  
eenmalig een zeer hoge dosis gebruikten voor  
seksuele stimulatie, ontwikkelden een sympatho-  
mimetisch toedroom.<sup>14,39</sup> De derde patiënt ontwik-  
kelde een posterior reversibel encefalopathiesyn-  
droom, direct na een week dagelijks melanotan  
II-gebruik.<sup>40</sup>

Tabel 2. Evidence tabel casereports cutane complicaties.

| Referentie                       | Casus                                                                                                                                                                                         | Middel            |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Hjuler 2014 <sup>37</sup> (37)   | Vrouw (20): melanoom                                                                                                                                                                          | Melanotan II      |
| Schulze 2014 <sup>*36</sup>      | Eruptieve naevi                                                                                                                                                                               | Melanotan II      |
| Reid 2013 <sup>26</sup>          | Vrouw (33): meerdere nieuwe klinisch atypische naevi en donkere verkleuring van bestaande moedervlekken                                                                                       | Melanotan (nno)   |
| Burian et al 2013 <sup>*27</sup> | 2 casus met eruptieve naevi                                                                                                                                                                   | Melanotan II      |
| Paurobally 2013 <sup>25</sup>    | Vrouw (54): transversale melanonychia van alle vingernagels en sproeten op de handpalmen                                                                                                      | Melanotan I       |
| Ong 2012 <sup>38</sup>           | Vrouw (23): melanoma in situ                                                                                                                                                                  | Melanotan II      |
| Mang 2012 <sup>28</sup>          | Man (24): dermatoscopisch melanocytair veranderingen bestaande moedervlekken. Histopathologie toonde een gepigmenteerde Spitz naevus                                                          | Melanotan II      |
| Sivyer 2012 <sup>29</sup>        | Vrouw (16): donkere verkleuring en groei pre-existente moedervlekken.                                                                                                                         | Melanotan II      |
| Hueso-Gabriel 2011 <sup>30</sup> | Man (25): multiële nieuwe moedervlekken en acute veranderingen van zijn pre-existente moedervlekken. Histopathologie van de 10 meest atypische naevi toonde dysplasie, waarvan bij 3 ernstig. | Melanotan II      |
| Ferrandiz 2011 <sup>19</sup>     | Man (63) donkere verkleuring van zijn pre-existente moedervlekken en een nieuwe atypische moedervlek, histopatologisch geduid als dysplastische compound naevus.                              | Melanotan I       |
| Paurobally 2011 <sup>31</sup>    | Vrouw (42): melanoom                                                                                                                                                                          | Melanotan II      |
| Thestrup 2011 <sup>*32</sup>     | Man (25): nieuwe moedervlekken en donkere verkleuring van zijn pre-existente moedervlekken                                                                                                    | Melanotan nno     |
| Langan 2009 <sup>3</sup>         | 2 vrouwen (30 en 48): atypische veranderingen pre-existente moedervlekken, waaronder histopathologisch aangetoonde ernstig dysplastische naevus                                               | Melanotan I en II |
| Cousen 2009 <sup>33</sup>        | Vrouw (19): acuut multiële (>60) eruptieve naevi en donkere verkleuring pre-existente moedervlekken                                                                                           | Melanotan II      |
| Cardones 2009 <sup>34</sup>      | Man (40): ontwikkelde multiële nieuwe moedervlekken met klinisch atypische kenmerken. Tevens atypische veranderingen pre-existente naevi. Histologie toonde matig tot ernstige dysplasie.     | Melanotan II      |
| Ellis 2009 <sup>35</sup>         | Man (23): melanoom in situ                                                                                                                                                                    | Melanotan I       |
| *Gegevens op basis van abstract  |                                                                                                                                                                                               |                   |

## DISCUSSIE

Alhoewel het tijdstip van ontstaan van de nieuwe (dysplastische) naevi en melanomen in de case reports en de ongebruikelijk jonge leeftijd van de patiënten suggestief is voor een verband met melanotangebruik, ontbreekt bewijs voor een causaal verband. Daarbij hadden al de betreffende patiënten bijkomende risicofactoren, zoals frequent zonnebankgebruik, een positieve familieanamnese voor melanomen, multiële atypische moedervlekken en/of een (zeer) licht huidtype. Auteurs van deze case-

reports wijzen dan ook voornamelijk op het belang van bewustwording bij artsen dat melanotangebruik deel uitmaakt van de bruiningscultuur in bepaalde subpopulaties. Bij het beoordelen van veranderende of nieuwe moedervlekken moet melanotangebruik in de anamnese worden opgenomen en dient men alert te zijn op melanomen.

Meerdere nationale gezondheidszorginstanties, waaronder de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), de Deense Lægemiddelstyrelsen, de Noorse Statens legemiddelverk, Legemiddelverket, de Engelse

Tabel 3. Evidence tabel systemische complicaties.

| Referentie                | Casus                                                   | Middel       |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|
| Kaski 2013 <sup>40</sup>  | Vrouw (20): posterior reversibel encefalopathiesyndroom | Melanotan II |
| Devlin 2013 <sup>39</sup> | Man (60): sympathomimetisch toxidroom                   | Melanotan II |
| Nelson 2012 <sup>14</sup> | Man (39): sympathomimetisch toxidroom                   | Melanotan II |

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) en Ierse Health Products Regulatory Authority (HPRA) hebben al veiligheidswaarschuwingen tegen het gebruik van melanotan I en II afgegeven.<sup>5,41,42</sup> Ook Clinuvel Pharmaceuticals waarschuwt dat verkopers van deze producten onterecht gebruikmaken van farmaceutische veiligheidsclaims op afamelanotide.<sup>21</sup> Online verkopers worden door de FDA gewaarschuwd en vervolgd.<sup>43</sup>

## CONCLUSIE

$\alpha$ -MSH-analogen worden ruimschoots en in toenemende mate aangeboden op de vrije markt. Voornamelijk in de dermatologische context wordt in toenemende mate zorg uitgesproken over de impact van ongeregistreerd gebruik van  $\alpha$ -MSH-analogen. Ook in Nederland krijgen dermatologen te maken met patiënten die melanotan gebruiken. Ondanks het ontbreken van direct bewijs voor een relatie tussen melanotangebruik en het ontwikkelen van (voorstadia van) huidkanker is het belangrijk dat de dermatologen zich bewust zijn dat gebruik van deze middelen waarschijnlijk frequent voorkomt. Huidafwijkingen tijdens het gebruik van melatonan moeten worden vastgelegd met het oog op het ontbreken van betrouwbare gegevens omtrent bijwerkingen en complicaties. Het is aan te bevelen om in een geselecteerde groep patiënten de vraag naar het gebruik van deze middelen in de anamnese op te nemen.

## LITERATUUR

- Langan EA, Nie Z, Rhodes LE. Melanotropic peptides: more than just 'Barbie drugs' and 'sun-tan jabs'? *Br J Dermatol* 2010;163:451-5.
- Evans-Brown M, Dawson RT, Chandler M, McVeigh J. Use of melanotan I and II in the general population. *BMJ* 2009;338:b566.
- Langan EA, Ramlogan D, Jamieson LA, Rhodes LE. Change in moles linked to use of unlicensed "sun tan jab". *BMJ* 2009;338:b277.
- O'Leary RE, Diehl J, Levins PC. Update on tanning: More risks, fewer benefits. *J Am Dermatol* 2014;70:562-8.
- MHRA. "Tan jab" is an unlicensed medicine and may not be safe - warns medicines regulator [Internet]. 2008 [cited 2015 Jan 16]. pp. 1-2. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-po/documents/news/cono31010.pdf>
- Barnetson RS, Ooi TKT, Zhuang L, Halliday GM, Reid CM, Walker PC, et al. [Nle4-D-Phe7]-alpha-melanocyte-stimulating hormone significantly increased pigmentation and decreased UV damage in fair-skinned Caucasian volunteers. *J Invest Dermatol* 2006;126:1869-78.
- Sawyer TK, Sanfilippo PJ, Hruby VJ, Engel MH, Heward CB, Burnett JB, et al. 4-Norleucine, 7-D-phenylalanine-alpha-melanocyte-stimulating hormone: a highly potent alpha-melanotropin with ultralong biological activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:5754-8.
- Levine N, Sheftel SN, Eytan T, Dorr RT, Hadley ME, Weinrach JC, et al. Induction of skin tanning by subcutaneous administration of a potent synthetic melanotropin. *JAMA* 1991;266:2730-6.
- Fitzgerald LM, Fryer JL, Dwyer T, Humphrey SM. Effect of MELANOTAN, [Nle(4), D-Phe(7)]-alpha-MSH, on melanin synthesis in humans with MC1R variant alleles. *Peptides* 2006;27:388-94.
- CHMP. Scenese INN-afamelanotide: bijlage 1 samenvatting van de productkenmerken. 2014 Nov 17:1-31.
- WHO. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN). 2009 Jan 6.
- U.S. National Library of Medicine. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/75921-69-6> [Internet]. Available from: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/75921-69-6>
- Hadley ME, Dorr RT. Melanocortin peptide therapeutics: historical milestones, clinical studies and commercialization. *Peptides* 2006;27:921-30.
- Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Melanotan II injection resulting in systemic toxicity and rhabdomyolysis. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:1169-73.
- Hout MC van, Brennan R. An in-depth case examination of an exotic dancer's experience of melanotan. *Int J Drug Policy* 2014;25:444-50.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.huid-arts.info](http://www.huid-arts.info).



## SAMENVATTING

De laatste jaren lijkt er een opmars te zijn van ongereguleerd gebruik van ongeteste synthetische alfa-melanocytenstimulerend hormoon ( $\alpha$ -MSH)-analogen, veelal bekend onder de namen melanotan I en melanotan II, voornamelijk gebruikt om een cosmetisch gewenste bruine huidskleur te krijgen. Ook in Nederland krijgen dermatologen te maken met patiënten die melanotans gebruiken.

Dit document geeft een overzicht van de risico's van het ongereguleerde gebruik van deze middelen. Ook de achtergrond en veiligheid van de enige geregistreerde  $\alpha$ -MSH-analoog, genaamd afamelanotide, wordt besproken.

Waar afamelanotide een uitgebreid en veilig getest middel is, zijn er met betrekking tot de illegale melanotans verschillende factoren die tot zorg leiden. Zo bestaan er vraagtekens rondom de bereidingen van de producten. Ook omtrent de toediening en dosering bestaan risico's. Naast deze algemene risico's is er een toenemend aantal casereports beschikbaar die ongereguleerd melanotangebruik (zowel I als II) associëren met cutane complicaties, met name melanocytaire veranderingen in bestaande moedervlekken en het ontstaan van nieuwe (dysplastische) naevi. Er wordt een viertal melanomen beschreven die ontstonden uit bestaande moedervlekken, tijdens of vlak na melanotangebruik. Alhoewel causaal bewijs ontbreekt, wijst deze literatuur op het belang van bewustwording dat melanotangebruik deel uitmaakt van de bruiningscultuur in bepaalde subpopulaties. Meerdere nationale gezondheidszorg instanties hebben al veiligheidswaarschuwingen tegen het gebruik van melanotan I en II afgegeven. Het verdient aanbeveling om, bij het beoordelen van veranderende of nieuwe moedervlekken, melanotangebruik in de anamnese op te nemen.

## TREFWOORDEN

synthetisch alfa-melanocytenstimulerend hormoon ( $\alpha$ -MSH)-analogen – melanotan – Barbie drug – ongereguleerd – complicaties – risico's

## SUMMARY

Recently, serious concerns have been raised due to the growing unrestricted use of untested  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) analogues, known as Melanotan I and Melanotan II. They are mostly used because of their ability to tan the skin. Dermatologists in the Netherlands are also being confronted by patients who use these products.

This article reviews the complications and risks associated with use of these products. It also discusses the background and safety profile of the only regulated  $\alpha$ -MSH analogue, called afamelanotide. While afamelanotide has been extensively tested and has been found to have a favorable risk-safety profile. There are however several factors that are concerning with regard to the illegal use of Melanotan. There are questions regarding the chemical purity of these products and risks with regard to dosage and administration. Apart from these general risks, the number of reported Melanotan-associated cutaneous complications keeps growing, in particular the effects on melanocytic naevi. The appearance of (atypical) pigmented naevi and the change in pre-existent pigmentary lesions into dysplastic-like naevi are described. Four cases of melanoma, resulting from pre-existent naevi after Melanotan use, are reported. Although proof of causality between  $\alpha$ -MSH analogue use and melanoma development is lacking, dermatologists should be aware that Melanotan use is part of the tanning culture in particular sub-populations. Several national medicines Agencies, including the Food and Drug Administration (FDA), have raised warnings about the usage of any product called "Melanotan". When assessing newly developed or changing naevi, one should ask about the possible use of Melanotan.

## KEYWORDS

Synthetic alpha-melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) analogues – Melanotan – Barbie drug – unlicensed use – complications – risks

QUIZ

# Dermatoscopie

M. Wakkee<sup>1</sup>, N.A. Kukutsch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. AIOS, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

<sup>2</sup>. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: [n.a.kukutsch@lumc.nl](mailto:n.a.kukutsch@lumc.nl)

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

## CASUS 2

Man, 84 jaar, met sinds jaren bestaande laesie naast het linkeroog. Patiënt weet niet of de laesie veranderd is. Binnen familie komen geen melanomen voor.

**Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?**

**Wat is uw diagnose?**

**Wat is uw beleid?**

De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina 262.



Figuur 1.

PROEFSCHRIFT

# Promoter CpG island hypermethylation in the development of cutaneous melanoma

L. Gao

Onderzoeker in opleiding, afdeling Huidziekten,  
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

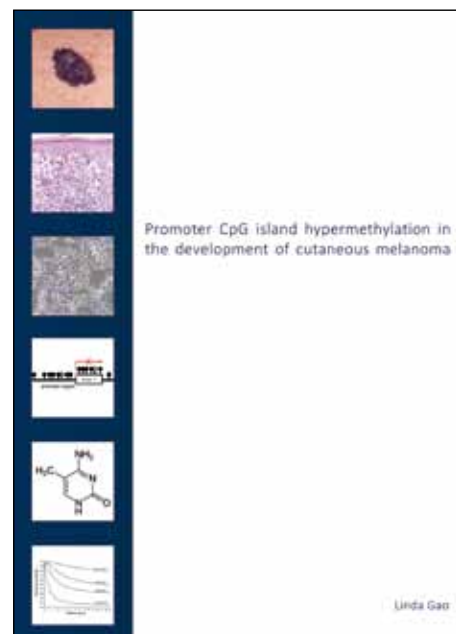
Correspondentieadres:  
Linda Gao  
E-mail: l.gao@outlook.com

Linda Gao promoveerde op 4 februari aan het Leids Universitair Medisch Centrum op het proefschrift *Promoter CpG island hypermethylation in the development of cutaneous melanoma*. Haar promotor was prof. dr. R. Willemze en haar copromotor dr. R. van Doorn.

In het proefschrift worden studies naar het in kaart brengen van methyleringspatronen in cutaan melanoom beschreven. De ontdekking van specifieke methyleringspatronen leidt tot nieuwe inzichten in de ontwikkeling van melanoom en mogelijk tot het vinden van een toepassing als diagnostische of prognostische biomarker.

Allereerst beschrijft het proefschrift de genomwijde analyse naar methyleringspatronen in primair melanomen en normale naevi. Deze analyse resulteerde in 106 genen, die significante hypermethyleratie vertoonden in de primair melanomen ten opzichte van normale naevi. Van deze 106 genen, zijn de 12 meest frequent gehypermethyleerde genen, te weten *HOXA9*, *C1orf106*, *MAPK13*, *CDH11*, *EFCAB1*, *CNTN1*, *GNMT*, *PLEKHG6*, *PPP1R3C* en *CLDN11*, meegenomen voor verdere analyse.

Voor één van deze genen, *MAPK13*, bleek aanwezigheid van promotor hypermethyleratie geassocieerd met verminderde expressie van dit gen. Nog meer bijzonder was de observatie dat voor melanoomcellen met *MAPK13*-hypermethyleratie die expressie van dit gen misten, het herstellen van de *MAPK13*-expressie een afname in celproliferatie tot gevolg had. Deze bevindingen zijn een eerste indicatie van een mogelijke tumorsuppressieve rol voor



Voorkant van het proefschrift.

het *MAPK13*-gen in melanoom. Naast *MAPK13* beschrijft het proefschrift de ontdekking van een potentieel nieuw tumorsuppressorgen in melanoom, *RASEF*. De beschreven bevindingen suggereren dat het *RASEF*-gen zijn werking doet door het voorkomen van het verder ontspreiden van beginnende melanoomcellen. *RASEF* bleek namelijk vereist te zijn voor het totstandkomen van oncogenegeïnduceerde senescentie, een mechanisme dat door de cel in werking wordt gesteld als reactie op foutief toegenomen activiteit van een oncogen (in dit geval *BRAF*), en wat het ontspreiden van een gezonde cel naar een kwaadaardige kankercel tegenhoudt. Bij validatie in een onafhankelijke groep primaire melanomen was de methyleringsfrequentie van *RASEF* 21%, terwijl geen van de normale naevi gemethyleerd bleef voor dit gen. In deze onafhankelijke validatiegroep zagen we tevens dat *RASEF*-methyleratie niet beperkt bleef tot laesies met een mutatie in het oncogen *BRAF*. Ook observeerden we dat het terugbrengen van

RASEF-expressie in melanoomcellen waar expressie van dit gen door promotormethylatie was uitgeschakeld, een vertraging in de celgroei tot gevolg had.

In het proefschrift is de methylatie status van de *HOXA9*, *C1orf106*, *MAPK13*, *CDH11*, *EFCAB1*, *CNTN1*, *GNMT*, *PLEKHG6*, *PPP1R3C* en *CLDN11* genen verder onderzocht in dysplastische naevi. De resulterende methylatie frequenties zijn vervolgens vergeleken met die in normale naevi en melanomen. Uit deze analyses bleek dat de genen *CDH11*, *PPP1R3C* en *PLEKHG6* progressief in methylatie toenamen, met minimale methylatie in normale naevus, geleidelijke toename van methylatie in dysplastische naevus, en een scherpe toename in methylatiefrequentie in melanoom.

Dysplastische naevi vertoonden tevens methylatie van genen, die frequent gemethyleerd waren in melanoom, maar niet in normale naevi, zoals *C1orf106* en *GNMT*.

Methylatie van *HOXA9*, *MAPK13* en *CNTN1* was aanwezig in een subset normale en dysplastische naevi en in 40% - 80% van de onderzochte primaire melanomen.

*CLDN11* promotor methylatie was bijzonder specifiek voor melanoom, met een frequentie van 50% in de primair melanomen, en 3% in dysplastische naevi. Vervolgens hebben we gekeken naar de diagnostische waarde van de methylatiestatus van de genen *CLDN11*, *CDH11*, *PPP1R3C*, *MAPK13* en *GNMT*. Dit genpanel hebben we getest op onafhankelijke groepen melanomen en dysplastische naevi.

Hieruit bleek dat de methylatie status van *CLDN11*, samen met *CDH11*, *PPP1R3C*, *MAPK13* en *GNMT*, primair melanoom van dysplastische naevus kon onderscheiden. Een gecombineerde detectie van *CLDN11*-, *CDH11*- en *PPP1R3C*-methylatie resulteerde in een specificiteit van 89% en sensitiviteit van 67%. De melanoomspecifieke methylatie van deze genen wijst op mogelijk toekomstige toepasbaarheid als diagnostische biomarker.

Naast methylatiepatronen in dysplastische naevi, hebben we ook getracht inzicht te verkrijgen in moleculaire signaleringspaden die ten grondslag liggen aan de verhoogde oxidatieve stresslevels die vaak in de cellen van een dysplastische naevus wordt aangetroffen. Teneinde dit te onderzoeken zijn melanocyten uit dysplastische naevi en melanocyten uit aangrenzende normale huid geïsoleerd en opgekweekt. Uit de opgekweekte melanocyten is RNA en eiwit verkregen voor respectievelijk genexpressie-analyse door middel van Affymetrix array en massaspectrometrieanalyse. Een verschil in morfologie en delingssnelheid kon worden waargenomen tussen melanocyten afkomstig uit dysplastische naevus en melanocyten afkomstig uit normale huid. Hoewel de genexpressieprofielen van beide melanocyttypen overeenkomstig waren, troffen we ook verschillen aan in signaleringspaden betrokken bij cellulaire processen zoals metabolisme, detoxificatie en cytoskeletorganisatie.

Ter identificatie van methylatiepatronen met potentiële prognostische waarde en die mogelijk ten



L. Gao (midden) voor aanvang van de verdediging van haar proefschrift.



grondslag liggen aan het verkrijgen van invasieve en metastatische capaciteit, hebben we in dit proefschrift ook gezocht naar aanwezigheid van differentieële methylatiepatronen tussen primaire melanomen die wel of niet zijn gemetastaseerd. Reanalyse van de genomwijde methylatiedata, gevolgd door validatie in een set biopoten bestaande uit primaire melanomen met en zonder metastatisch gedrag, resulteerden in de identificatie van *MCHR1* en *SYNPO2* als meer frequent gemethyleerd in melanomen met metastatisch gedrag. Daarnaast hadden metastatische melanomen die positief waren voor *MCHR1*-methylatie een significant slechtere overleving dan metastatische melanomen zonder *MCHR1*-methylatie. Interessant aan deze bevinding is dat *MCHR1*-methylatie naast een significante associatie met metastatisch gedrag van de primaire laesie, ook correleert met de overlevingskans van patiënten met reeds gemetastaseerd melanoom. Dit kan erop duiden dat methylatie van *MCHR1* een algemene indicator is voor agressief gedrag van melanoom.

Samenvattend laat het onderzoek in dit proefschrift zien dat methyleringspatronen in primair melano-

men anders zijn dan in goedaardige pigmentlaesies. Dit wordt gekenmerkt door een duidelijke toename in methylatiefrequentie van genen in primair melanoom ten opzichte van normale naevus. Genen die deze frequente hypermethylatie ondervinden, zoals *MAPK13* en *RASEF*, hebben een mogelijk remmende werking op de ontwikkeling van een goedaardige pigmentaire laesie naar een melanoom. Ook laat het onderzoek in dit proefschrift zien dat de methylatiestatus van genen zoals *CLDN11*, kan helpen in het onderscheid maken tussen een melanoom in een vroeg stadium, en een goedaardige laesie zoals een dysplastische naevus. Daarnaast zijn we te weten gekomen dat hoewel melanocyten afkomstig uit een dysplastische naevus, in morfologie en delingssnelheid verschillen van melanocyten uit de normale huid, deze melanocyttypen veel overeenkomst vertonen in het gen- en eiwitexpressieprofiel. De verschillen hebben betrekking op detoxificatieprocessen; dit kan gerelateerd zijn aan de verhoogde oxidatieve stress waar melanocyten uit dysplastische naevi aan worden blootgesteld. Verder laat het onderzoek zien dat differentieel gemethyleerde genen tussen primair melanomen met en zonder metastatische capaciteit van prognostische waarde kunnen zijn.

# In vivo Reflectance Confocal Microscopy Innovations in Skin Imaging

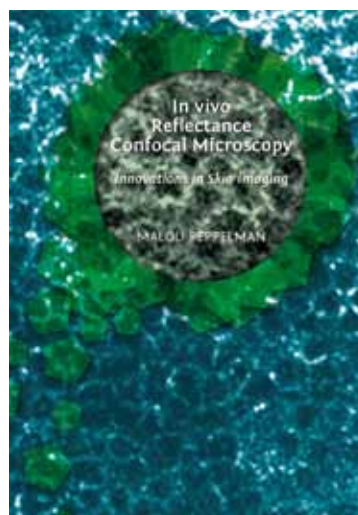
M. Peppelman

Technisch geneeskundige, afdeling Dermatologie,  
Radboudmc, Nijmegen

Correspondentieadres:  
Malou Peppelman  
E-mail: [Malou.Peppelman@radboudumc.nl](mailto:Malou.Peppelman@radboudumc.nl)

Malou Peppelman promoveerde op 31 maart 2015 in Nijmegen. Haar proefschrift getiteld: *In vivo Reflectance Confocal Microscopy: Innovations in Skin Imaging* kwam tot stand onder de begeleiding van haar promotor prof. dr. P.C.M van de Kerkhof en haar copromotoren dr. P.E.J. van Erp en dr. M.J.P. Gerritsen.

Huidkanker is een toenemend gezondheidsprobleem, de gouden standaard qua diagnostiek is



Cover van het proefschrift.

pathologisch onderzoek van een huidbiopt. Deze techniek heeft naast het patiëntonvriendelijke karakter van de ingreep ook andere nadelen. Een belangrijke beperking is dat er regelmatig sprake is van een sampling error. Er wordt in dit geval een verkeerde diagnose gesteld met alle consequenties van dien. Daarnaast is het moeilijk om aan de hand van statische histologische beelden, met de conventionele diagnostiek, dynamische processen in de huid in de loop van de tijd te bestuderen. Door de invasiviteit induceren huidbiopten wondjes met een inflammatoire respons, wat de resultaten van een onderzoek kan beïnvloeden. Ook bij het ontrafelen van de morfologie van huidschade is het afnemen van biopten een limiterende factor. Er is dus een toenemende vraag naar niet-invasieve diagnostische technieken binnen de dermatologie. Het doel van het onderzoek beschreven in het proefschrift van Malou Peppelman was de mogelijke toepassingen van niet-invasieve reflectie confocale microscopie (RCM) bij huidkanker en ontstekingsprocessen te bestuderen. Tevens was het doel om niet-invasieve modellen voor huidontsteking en huidschade te ontwikkelen en valideren. RCM is een microscoop waarmee met cellulaire resolutie in vivo de huid onderzocht kan worden.

Er is al veel bekend over RCM-diagnostiek bij melanomen, maar met name de toepassingen op het gebied van non-melanoma huidkanker zijn nog niet volledig in kaart gebracht. Dit was één van de doelen van dit promotieonderzoek. RCM-kenmerken werden onderzocht die het mogelijk maken om in vivo onderscheid te maken tussen nodulair, micronodulair en superficiael basaalcelcarcinoom (BCC). De meest karakteristieke RCM-kenmerken voor nodulair en micronodulair BCC zijn tumornesten (aggregatie van basaloïde cellen in de dermis) met perifere palisadering, hoogreflectieve vertakkingen in de tumornesten, omliggende fibrotische septa en toegenomen vascularisatie. De grootte, de vorm en de locatie van de tumornesten maken verder onderscheid tussen nodulair en micronodulair BCC mogelijk. Solaire elastose in de dermis en tumornesten die direct onder of in verbinding met de basale cellaag zijn gelokaliseerd, zijn RCM-kenmerken voor superficiële BCC's. Het maken van onderscheid tussen subtypen van BCC's door middel van RCM draagt bij aan het direct kunnen bepalen van de therapie en excisiemarges, op een niet-invasieve manier.

Het kan het lastig zijn om klinisch onderscheid te maken tussen nodulaire BCC's en benigne intradermale naevi. RCM blijkt van toegevoegde waarde in het correct prospectief diagnosticeren van deze twee typen laesies. Tumornesten met perifere palisadering, hoogreflectieve structuren en omringende donkere spleten zijn specifiek voor een nodulair BCC. Een ringpatroon op de dermale-epidermale overgang en compacte verspreide nesten daarentegen zijn specifiek voor intradermale naevi. Deze kenmerken lijken specifiek genoeg om op een prospectieve manier onderscheid te maken tussen nodulaire BCC's en intradermale naevi die er klinisch hetzelfde uitzien. Plaveiselcelcarcinoom (PCC) en actinische keratose

(AK) kunnen net als een nodulair BCC en intradermale naevus overeenkomsten vertonen in het klinische beeld. We hebben daarom RCM-kenmerken beschreven die onderscheid kunnen maken tussen PCC en AK. De aanwezigheid van een onregelmatige architectuur in het stratum granulosum gecombineerd met een onregelmatige architectuur in het stratum spinosum en/of dermaal gelokaliseerde tumornesten zijn de belangrijkste kenmerken die onderscheid kunnen maken tussen PCC en AK. Correcte diagnose van laesies die er klinisch hetzelfde uitzien zal onnodige biopten van benigne of premaligne laesies voorkomen.

Tevens is RCM geschikt als tool bij het selecteren van de goede locatie voor het nemen van een huidbiopt in een grote, eerder behandelde en gebiopteerde, klinisch lastig te beoordelen laesie. Dit laat de toegevoegde waarde van RCM zien in de dermatologische patiëntenzorg. RCM heeft als voordeel een gehele laesie te kunnen scannen wat de kans op een sampling error verkleint en een vertraging van de juiste diagnose en behandeling kan voorkomen.

Dynamische processen in de huid zijn belangrijk om de pathogenese van inflammatoire huidziekten te begrijpen. Het gebruik van niet-invasieve RCM voor het monitoren van dynamische inflammatoire processen werd in vivo onderzocht. De bevindingen laten de dynamiek van neutrofielen migratie in psoriasislaesies zien. Deze migratie treedt op in een cyclisch patroon en bestaat uit het uittreden van de neutrofielen uit de dermale papillen, het migreren door het stratum spinosum richting het stratum corneum, het accumuleren in het stratum spinosum en stratum corneum en de uiteindelijke degeneratie van de ontstane microabcessen. De duur van deze migratiecyclus is vijf tot zeven dagen en de morfologie van de neutrofielen verandert gedurende de verschillende fasen van de cyclus. Op de dermale-epidermale overgang zijn de neutrofielen hoogreflectieve ronde/ovale cellen. Gedurende de migratie door de epidermis worden de neutrofielen minder rond, worden de cellen groter en geven zij een hogere reflectie. Het accumuleren van de neutrofielen hoog in de epidermis verschijnt als een aggregatie van hoogreflectieve cellen met een omliggend donker niet-cellulair gebied. De degeneratie van de microabcessen wordt gekarakteriseerd door vermindering van reflectie dat zorgt voor een homogeen grijs gebied dat later zwart wordt, waarin dan slechts enkele kleine hoogreflectieve celresten zichtbaar zijn. Aangezien het ontstaan van microabcessen een willekeurig proces is, is het gebruik van model gewenst. Het gebruik van het leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)-model, waarin een ontstekingsreactie in de huid wordt geïnduceerd, in combinatie met RCM is onderzocht. Epicutane LTB<sub>4</sub>-applicatie zorgt voor het accumuleren van polymorfonucleaire cellen (PMN's) in de epidermis. De tijd en de fasen van PMN-migratie zijn bekend in dit model. In de RCM-beelden is te zien dat de vorm en reflectie van de PMN's gedurende de migratie door het stratum spinosum tot aan het stratum corneum veranderen. Op de dermale-epidermale overgang zijn losse,



*Malou Peppelman verdedigt haar proefschrift.*

kleine, ronde hoogreflectieve cellen zichtbaar. In het stratum granulosum zijn deze cellen hoogreflectief maar minder scherp omgrenst en meer granulair. Hoog in de epidermis lijken deze cellen iets te bewegen, passend bij de complexiteit van de cellen of het migratieproces. Naast de accumulatie van PMN's in dit model, is tevens de degeneratie van deze cellen te visualiseren. De dikte van de epidermis neemt na applicatie van LTB<sub>4</sub> toe gedurende de tijd, deze dikte is goed te meten met RCM. Deze bevindingen laten zien dat RCM in combinatie met het LTB<sub>4</sub>-model of met lesionale psoriasishuid veelbelovend is om dynamische inflammatoire processen in de huid in vivo te bestuderen en monitoren.

Huidcomfort wordt steeds belangrijker in de ontwikkeling van materialen en producten die een interactie aangaan met de huid. De veranderingen die ontstaan door huid-materiaalinteracties zijn geëvalueerd met als doel een niet-invasief model te ontwikkelen voor dit soort interacties. De (immuno) histologische veranderingen na een sliding op kunstgras en natuurgas zijn in kaart gebracht. Klinisch is er met name erytheem zichtbaar na een sliding op droog natuurgas en resulteert een sliding op kunstgras in een schaafwond. Op morfologisch niveau is het stratum corneum verwijderd na zowel een sliding op kunstgras als droog natuurgas. Daarnaast zorgt een sliding op deze twee soorten velden voor een verandering in epidermale differentiatie en de huidbarrièrefunctie. Nat natuurgas resulteert niet in de verwijdering van het stratum corneum en veranderingen in epidermale differentiatie en de huidbarrièrefunctie. Deze morfologische data laten zien dat er meer gebeurt in de huid dan aan de buitenkant kan worden geëvalueerd. Dit demonstreert dat de huid in zijn geheel gebruikt dient te worden als uitleessysteem voor de huidschade ontstaan door huid-materiaalinteracties.

Invasieve huidbiopten kunnen meestal niet worden afgenomen in onderzoeken naar huid-materiaalinteracties, daarom beschrijven we het gebruik van tapestrippen in combinatie met RCM als in-vivomodel om huidschade te bestuderen. De metingen van de dikte van de epidermis lieten een sterke correlatie zien tussen RCM en het histologisch onderzoek. Tevens werd aangetoond dat deze metingen van de epidermis een indicatie zijn voor de mate van epidermale proliferatie. Met RCM konden in dit model ook parakeratose en keratinocyt atypie worden waargenomen. Inflammatoire cellen infiltrerden de epidermis niet en konden hierdoor ook niet worden gevisualiseerd met RCM. Herhaald tapestrippen, tien- of vijftienmaal, gedurende vijf aaneengesloten dagen zorgde voor een schaderespons vergelijkbaar met de schade die ontstaat na één dag (acuut) tapestrippen, waarbij tot aan het stratum granulosum gestript werd. Herhaald tapestrippen, vijfmaal gedurende vijf dagen lijkt een drempelwaarde voor het ontstaan van huidschade op de onderrug. Deze bevindingen laten zien dat de combinatie van tapestrippen en beeldvorming via RCM gebruikt kan worden als niet-invasief huidschademodel (herhaalde en acute blootstelling) om morfologische gegevens over huid-materiaalinteracties te verkrijgen. Deze kennis zal bijdragen aan het verbeteren en ontwikkelen van huidvriendelijkere materialen en producten.

Door de toenemende incidentie van huidkanker maar ook door de aandacht voor huidcomfort, wordt niet-invasieve beeldvorming van de huid, zoals RCM, steeds belangrijker. RCM kan helpen het toenemende gezondheidsprobleem van huidkanker te managen en kan bijdragen aan vergroting van de morfologische kennis over huidontstekingsprocessen en huid-materiaalinteracties, met in het laatste geval als doel, het ontwikkelen van huidvriendelijkere producten en materialen.

DERMATOLOGIE IN BEELD

# Laterale oblique voorhoofdslijnen

C.V. Bakker<sup>1</sup>, J.Toonstra<sup>2</sup>, M.F.Jonkman<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Unuiversitair Medisch Centrum Utrecht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Drs. C.V. Bakker

UMCG

Afdeling Dermatologie

Hanzeplein 1

9713GZ Groningen

E-mail: c.bakker@umcg.nl

Wij zagen een 29-jarige man op onze polikliniek wegens acht jaar bestaande, cosmetisch storende huidlijnen parieto-frontaal beiderzijds. Wisselend ontstond er jeuk en irritatie ter plaatse. Patiënt was verder gezond en niet zonlichtovergevoelig. Bij dermatologisch onderzoek (figuur 1) zagen wij op de scalp frontaal beiderzijds een tweetal lineaire van dorsaal naar ventraal verlopende, deels erythema-teuze tot huidkleurige invaginaties met hierin enkele pityriasiforme squamae zonder evidente plugging. Tevens was er alopecia centraal en frontaal op de scalp zichtbaar, passend bij alopecia androgenetica. Voor de differentiële diagnose dachten wij aan 'huidlijnen als variatie op normaal', zeer gelimiteerde cutis verticis gyrata of CDLE. Histopathologisch onderzoek van een huidlijn liet een niet-specifieke geringe perifolliculaire lymfohistocyttaire ontsteking zien.



Figuur 1. Een tweetal lineaire van dorsaal naar ventraal verlopende, deels erythemateuze tot huidkleurige invaginaties, frontaal op scalp.

Daags na het bezoek van deze patiënt (#1) aan onze polikliniek zagen wij een 66-jarige man (patiënt #2) in verband met verder buiten beschouwing te laten actinische keratose. Bij het dermatologisch onderzoek (figuur 2) viel ons oog op eveneens beiderzijds parieto-frontaal aanwezige, huidkleurige invaginaties van de huid. Deze invaginaties vertoonden sterke gelijkenis met die van patiënt 1.



Figuur 2. Eveneens huidkleurige invaginatie, parieto-frontaal.

Daar wij nu per toeval op een tweede casus stuitten, vermoedden we dat het hier waarschijnlijk eerder om een fysiologisch verschijnsel gaat dan om een huidziekte. Literatuuronderzoek bevestigde ons vermoeden en gaf een sluitende diagnose: laterale oblique voorhoofdslijnen.

De laterale oblique voorhoofdslijnen werden tot voor kort 'slaaplijnen' genoemd. Deze diagnose werd als eerste genoemd door Stegman in 1987 en beschreven als lijnen veroorzaakt door slaaphouding en schuivende druk van het kussen.<sup>1</sup> In 2013 stelden De Boule et al. dat dit echter een misnomer is en gebaseerd is op een foutieve interpretatie.<sup>2</sup> Zij betoogden dat deze lijnen ook beiderzijds verschijnen bij patiënten die altijd op één zijde slapen. Tevens voerden zij aan dat de lijnen, indien deze worden veroorzaakt door schuivende druk van het kussen, eerder verticaal dan horizontaal ten opzichte van het oor zouden moeten staan. Zij droegen een anatomische oorzaak voor het ontstaan van de lijnen aan, namelijk het fronsen van de musculus frontalis en orbicularis, die betrokken zijn bij gezichtsuitdrukkingen. De naamgeving zou moeten worden vervangen door laterale oblique voorhoofdslijnen. Hun hypothese was dat de herhaalde contractie en relaxatie van deze spieren uiteindelijk leidden tot



het ontstaan van deze lijnen, net zoals bij rimpelvorming elders. Zij stelden verder dat hoe sterker de contractie is, hoe dieper en langer de lijn zal worden. Hun observatie was dat de lijnen meer bij mannen worden gezien. Wellicht bestaat bij vrouwen onderrapportage van dit fenomeen door bij hen minder vaak voorkomende alopecia androgenetica. De hypothese en pathogenese van De Boulle et al. openden de weg voor een behandeling; zij beschreven twee patiënten met gunstig resultaat van botulinetoxine A-injecties in de musculus frontalis.

## DIAGNOSE

Laterale oblique voorhoofdslijnen

## LITERATUUR

1. Stegman SJ. *Sleeping creases*. *Am J Cosm Surg* 1987;4:277-80.
2. De Boulle K, Turkmani MG. *Lateral oblique forehead lines: redefining sleeping lines and treatment with botulinum toxin A*. *J Cosmet Dermatol* 2013;12:163-7.

# Een zwelling van het oor

E.R. Mutsaers<sup>1</sup>, E. Honig<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Aios dermatologie, Langeland Huidkliniek te Zoetermeer, thans afdeling Huidziekten LUMC, Leiden

<sup>2</sup>. Dermatoloog, Langeland Huidkliniek, Zoetermeer

Correspondentieadres:

Drs. E.R. Mutsaers

E-mail: e.r.mutsaers@lumc.nl

Een 63-jarige Surinaamse man presenteerde zich met een drie maanden bestaande, symptomloze knobbelige zwelling aan zijn linkeroorlel (figuur 1). Deze zwelling zou ontstaan zijn nadat hij in aanraking was geweest met een rups tijdens het tuinieren. Patiënt had een foto van de rups meegebracht (figuur 2). De huisarts had triamcinolon 0,1% crème voorgeschreven, maar hiermee was de zwelling verergerd. Inmiddels was ook een vergrote lymfeklier in de hals ontstaan. Systemische klachten waren afwezig en -door de huisarts verricht- algemeen bloedonderzoek toonde geen afwijkingen.



Figuur 1. Eerste presentatie op de polikliniek.

Bij lichamelijk onderzoek toonde de linkeroorlel een gebied van erythematuze, geïndureerde halfbolvormige en deels confluerende noduli. In de hals links werd midjugulair een vast-elastische, subcutane 5 mm grote zwelling gepalpeerd die los van de onderlaag lag.

Voor de differentiële diagnose werd op dat moment gedacht aan sarcoïdose of keloïdvorming. Een huidbiopt werd afgenomen. Histopathologisch onderzoek toonde het beeld van een pseudolymfoom. Aanvullend werd borreliaserologie bepaald en deze bleek positief. Bij het bespreken van de bevindingen gaf patiënt aan dat hij in de tussentijd ook een gezwollen en pijnlijke knie had gekregen. Hij kon zich niet herinneren door een teek gebeten te zijn en had nooit een rode kring op zijn huid gezien. Behandeling met doxycycline 2dd daags 100 mg p.o. werd gestart gedurende een maand. Bij de controle zes weken later waren de huidlaesies verdwenen (figuur 3).



Figuur 2. Meegebrachte foto.



Figuur 3. Na behandeling met een kuur doxycycline.

Een pseudolymfoom is een benigne proliferatie van lymfocyten in de huid. De bekendste uitlokker ervan is de *Borrelia Burgdorferi* spirocheet die overgebracht wordt door een besmette teek. Deze patiënt had het dus wel degelijk bij het rechte eind dat een insect een rol speelde bij het ontstaan van de huidafwijkingen; het bleek alleen een ander insect dan hij zelf dacht.

## DIAGNOSE

*Borrelia* pseudolymfoom.

## SAMENVATTING

Een 63-jarige man presenteerde zich wegens zwelling aan zijn oor. Hij was in aanraking geweest met een rups in de tuin. Inmiddels had hij een gezwollen lymfeklier in de hals en een artritis van de knie ontwikkeld. Histopathologisch onderzoek van de oorlaesie toonde een pseudolymfoom. *Borrelia b.* serologie was positief. Na een maand doxycycline waren de huidafwijkingen verdwenen. Uiteindelijk bleek het niet om een rupsenbeet, maar om een tekenbeet te gaan.

## TREFWOORDEN

pseudolymfoom – *Borrelia burgdorferi* – oor

## SUMMARY

A 63-year-old man presented with a swelling of his ear. The patient suggested that the swelling was caused by contact with a caterpillar while he had been gardening. Later on he developed a swollen lymph node in his neck and arthritis in his knee. Histopathological examination of the lesion of the ear showed a pseudolymphoma. *Borrelia b.* serology proved positive. Doxycycline 100 mg for one month cleared all signs. Evidently, in the end all signs were caused by a tick bite.

## KEYWORDS

pseudolymphoma – *Borrelia burgdorferi* – ear

BOEKBESPREKING

# Handboek dermato-oncologie

## Diagnostiek en behandeling van huidkanker

J.B. Terra

*Dermatoloog, Universitair Medisch Centrum  
Groningen; Lid domeingroep oncologie*

*Correspondentieadres:  
Dr. Jorrit Terra  
E-mail: j.b.terra@umcg.nl*

Er is nog steeds sprake van een exponentieel stijgende incidentie van huidkanker. De dermatoloog is de protocolhouder bij de diagnostiek en behandeling van huidkanker. Echter, een goede samenwerking met de eerstelijnsgezondheidszorg en overige betrokken medische specialismen om deze epidemie te bestrijden is een vereiste en zal de zorg rondom de huidkankerpatiënt ten goede komen. Begin mei 2015 verscheen het Handboek dermato-oncologie, onder redactie van dr. R. Beljaards, prof. dr. H.A.M. Neumann en prof. dr. W. Bergman. Dit informatieve en goed opgebouwde handboek illustreert prachtig het belang van de samenwerking van verschillende experts op het gebied van huidkanker. In negen verschillende hoofdstukken worden de diverse aspecten besproken van de veelvoorkomende en ook zeldzamere huidkankers uit de dagelijkse praktijk.

### HOOFDSTUK 1

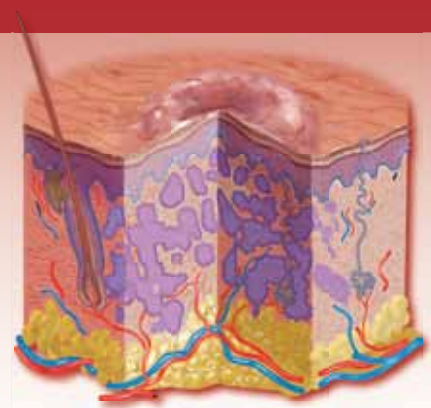
Hoofdstuk 1 bevat een fraai overzicht van de huidige wereldwijde huidkankercijfers en de etiologie van de non-melanoma huidkanker (NMHK) en melanoom. Tevens wordt dieper ingegaan op de processen die bijdragen tot de carcinogenese of oncogenese van deze tumoren. In het laatste deel komt het belang en de werking van het proces nucleotide-excisie-reparatie (NER) aan bod, dat verantwoordelijk is voor het opruimen van DNA-schade veroorzaakt door UV-expositie. Zeldzame syndromen zoals xeroderma pigmentosa worden gedetailleerd beschreven.

### HOOFDSTUK 2

Hoofdstuk 2 geeft de behandelaar van huidkanker de nieuwste inzichten in de verschillende diagnostische mogelijkheden in de dagelijkse praktijk. De

## Handboek dermato-oncologie

Diagnostiek en behandeling  
van huidkanker



Dr. R.C. Beljaards  
Prof. dr. H.A.M. Neumann  
Prof. dr. W. Bergman

Auteurs: onder redactie van dr. R. Beljaards, prof. dr. H.A.M. Neumann en prof. dr. W. Bergman

Uitgever: dchg, Haarlem

ISBN: 978-94-90826-40-6

Aantal pagina's: 416

Verkrijgbaar:

Voor praktiserende dermatologen werkzaam in Nederland wordt het boek kosteloos gedistribueerd door Galderma. Om in het bezit te komen van het boek, kunt u uw werkadres mailen naar [laura.fritschy@dchg.nl](mailto:laura.fritschy@dchg.nl). De buitendienst van Galderma neemt dan contact met u op.

Alle overige geïnteresseerden kunnen het boek bestellen via [www.dchg.nl/webshop](http://www.dchg.nl/webshop)

Prijs in Nederland: € 49,50 exclusief € 20,- verzendkosten.

Prijs buiten Nederland: € 94,50 inclusief administratie- en verzendkosten.



auteurs beschrijven de histopathologie, dermatoscopie, mole-mapping, fotodynamische diagnose en de nieuwe technieken zoals ramanspectroscopie en confocale in-vivomicroscopie.

### HOOFDSTUK 3

In hoofdstuk 3 worden de kliniek en therapie van niet-gepigmenteerde (pre)maligne afwijkingen behandeld zoals actinische keratose, M.Bowen, (extra)mammaire ziekte van Paget en het maligne eccrien porocarcinoom. Ook krijgt de lezer een helder overzicht van de etiologie, pathogenese, risicofactoren en behandeling van het basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (PCC). Naast deze veelvoorkomende tumoren is er in dit hoofdstuk aandacht voor de kliniek en behandeling van een kleine heterogene groep van zeldzame kwaadaardige tumoren. Om enkele voorbeelden te noemen: het dermatofibrosacroma protuberans, het merkelcelcarcinoom, microcysteus adnexcarcinoom en het mucineus eccrien carcinoom.

### HOOFDSTUK 4

Hoofdstuk 4 beschrijft de premaligne en maligne afwijkingen van de slijmvliezen. Na het lezen van dit hoofdstuk bent u weer geheel up-to-date over de etiologie van erythroplakie, leukoplakie, actinische cheilitis en PCC van de mondholte. De auteurs geven instructies hoe anogenitale (pre)maligne afwijkingen te diagnosticeren en te behandelen. Bij deze casuïstiek zijn professionals betrokken van verschillende medische en tandheelkundige disciplines. Logisch, want de diagnostiek en behandeling moet plaatsvinden in een multidisciplinaire setting omwille van de hoogst leverbare kwalitatieve zorg.

### HOOFDSTUK 5

Er zijn meerdere visies ten aanzien van het beleid bij een congenitale melanocytaire naevus. Hoofdstuk 5 geeft een overzicht van de kans op maligne ontarding en het therapeutisch beleid bij kleine, medium en grote congenitale naevi. Vervolgens worden de 'atypische naevus' (AN) en de lentigo maligna (LM) besproken. Bij personen met vijf of meer AN's is er sprake van een relatief risico op melanoom van 6,5 keer dat van de algemene populatie. Voor het LM zet men de effectiviteit op een rij van de invasieve en non-invasieve therapieën (zoals imiquimod crème). Het laatste deel van het hoofdstuk richt zich op het melanoom waarin naast de kliniek en diagnostiek aandacht is voor de voors en tegens van de schilwachtklierproucedure. De nieuwe ontwikkelingen bij het gebruik van de zogenoemde targeted therapie bij gemetastaseerd melanoom worden ook toegelicht. Voor de clinicus is de begeleiding van een familie met familiair melanoom/FAMMM een uitdaging. Aan de hand van een stroomdiagram krijgt de clinicus handvaten voor het omgaan met genetisch onderzoek en de frequentie van controles.

### HOOFDSTUK 6

Primair cutane lymfomen zijn zeldzame aandoeningen met een geschatte jaarlijkse incidentie van circa 1/100.000 inwoners. Door het leggen van optimale klinisch-pathologische correlatie zijn de verschillende typen cutane T-cellymfomen (CTCL's) en cutane B-cellymfomen (CBCL's) in de afgelopen jaren goed gedefinieerd. In hoofdstuk 6 staat een overzicht van de verschillende subtypes CTCL en CBCL aan de hand van fraaie illustraties en tabellen. Op het meest bekende huidlymfoom, CTCL type mycosis fungoides, wordt dieper ingegaan net als bijvoorbeeld het Sezarysyndroom. Het pseudo-B-cellymfoom zien dermatologen nog regelmatig in de kliniek. Het onderscheid met de laaggradige CBCL's is op klinische en histologische gronden niet altijd mogelijk. Dit hoofdstuk is goed te gebruiken als naslagwerk.

### HOOFDSTUK 7

Zoals gezegd, is de dermatoloog de protocolhouder bij de behandeling van huidkanker. Chirurgische behandeling van het BCC is verreweg de meest uitgevoerde operatie in Nederland. De dermatoloog van vandaag de dag onderscheidt zich als medisch specialist door het beheersen van het gehele therapeutische arsenaal bij de behandeling van huidkanker. In hoofdstuk 7 geven verschillende auteurs een overzicht van alle invasieve en non-invasieve therapeutische opties bij huidkanker. Er is overlap met andere hoofdstukken in het boek, maar het onderscheidt zich wel degelijk. Zo is er bij het chirurgische deel van het hoofdstuk aandacht voor radicaliteit, behoud van functionaliteit en het cosmetische aspect. De verschillende reconstructiemogelijkheden zoals genezing per secundum, verschuivingsplastiek, rotatieplastiek, transpositieplastiek, een vrij huidtransplantaat en gesteelde transpositieplastiek worden besproken en geïllustreerd. Ook hier tonen de auteurs dat multidisciplinaire samenwerking een must is voor goede kwaliteit van zorg. Naast een weergave van de non-invasieve behandelopties zoals PDT, radiotherapie en cryochirurgie bespreekt men de systemische behandelingen van het uitgezaaide melanoom, het merkelcelcarcinoom en lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC en PCC.

### HOOFDSTUK 8

Veel onderzoek richt zich op veroudering van de huid en naar middelen die deze veroudering zouden kunnen afremmen of terugdraaien, de zogenoemde zoektocht naar de 'fontein van de eeuwige jeugd'. Het eerste deel van hoofdstuk 8 geeft de verschillende opties van rejuvenation weer zoals chemische peeling, dermabrasie en lasertherapie. Vervolgens wordt het begrip field cancerization toegelicht en besproken hoe en bij welke patiënt dit toe te passen. De orgaantransplantatiepatiënt vereist specifieke begeleiding door de sterk verhoogde kans op



huidkanker, waarbij het invasieve PCC het meest voorkomt. De auteurs geven in dit hoofdstuk handreikingen voor management van deze complexe groep. Het laatste deel laat zien dat het totaalbeeld van toename van huidkankers, multiële huidtumoren gedurende het (oudere) leven en het uitgebreid voorkomen van premaligne huidaandoeningen, resulteert in een nieuwe patiëntencategorie: de chronische huidkankerpatiënt. Het belang van primaire en secundaire preventie krijgt hiermee een extra klemtoon.

## HOOFDSTUK 9

---

De hoge en nog altijd stijgende incidentie van huidkanker vraagt om een goed toegankelijk en efficiënt zorgproduct. In hoofdstuk 9 worden de aspecten

management en organisatie vanuit verschillende invalshoeken besproken. De hedendaagse dermatoloog moet adequaat meebewegen met de stroom van huidkankerpatiënten en gezien de bestaande expertise het initiatief nemen in dit proces. Waarbij ik de volgende zin: “Samenwerken in de zorg is waarschijnlijk net zo oud als de zorg zelf” een zeer treffende beschrijving vindt.

## CONCLUSIE

---

Concluderend is dit een echt handboek voor de medicus die betrokken is bij het zorgproces rondom de huidkankerpatiënt. Tevens is het goed bruikbaar voor de dermatoloog in opleiding om een gestructureerd overzicht te krijgen. Het is prettig leesbaar en zeer toepasbaar in de dagelijkse praktijk.

## IN MEMORIAM

## Kiki Frencken



Met grote verslagenheid hebben wij kennis genomen dat door een tragisch ongeval om het leven zijn gekomen onze collega

**drs. Kiki Frencken en haar vriend Giuseppe Melpignano**

Kiki was ruim 2 jaar verbonden aan de afdeling Dermatologie van het MUMC+, eerst als student geneeskunde en later als promovendus. Zij was een talentvolle en zeer gemotiveerde onderzoeker, die in korte tijd veel heeft bereikt. Kiki was actief betrokken bij meerdere projecten rondom de diagnostiek en behandeling van huidkanker, waaronder innovatieve behandelingen voor het basaalcelcarcinoom. Ze leverde tevens een belangrijke bijdrage aan de huidige landelijke richtlijn basaalcelcarcinoom.

Ze had vele vernieuwende ideeën, die ze met haar creativiteit uitwerkte tot volwaardige onderzoeksprotocollen. Ze kon moeiteloos schakelen tussen basale wetenschap en de klinische relevantie daarvan en werd enthousiast als ze over de hedgehog pathway sprak. Kiki had voor elk probleem een passende oplossing, zowel voor haar eigen onderzoek als dat van haar collega's, die ze met raad en daad bijstond. Op Kiki kon je altijd vertrouwen en ze zorgde er steeds voor dat alles tot in de puntjes geregeld was. Ze bracht haar studies op ludieke wijze onder de aandacht van haar collega's en vol trots en enthousiasme includeerde ze haar eerste patiënten. Ze was enorm toegewijd aan haar werk en haar patiënten waardoor ook zij vol lof over haar spreken. Zij verheugde zich enorm om in augustus met de opleiding tot dermatoloog te beginnen.

Kiki was altijd opgewekt en met haar optimistische instelling was zij het zonnetje in huis. Met haar humor, energie en stralende glimlach wist zij mensen te raken. Zij had hierdoor binnen en buiten het ziekenhuis veel vrienden. Kiki was enorm geliefd op de afdeling en was altijd in voor gezelligheid met collega's, ook buiten het werk. Haar enthousiasme werkte aanstekelijk, zo zorgde ze steeds voor een goede sfeer. Ze hield van dansen en maakte graag mooie verre reizen met haar partner. Wij missen haar ontzettend en zullen wat zij ons heeft meegegeven koesteren en proberen voort te zetten.

Wij leven mee met haar ouders, broer en dierbaren.

*Mede namens alle medewerkers van de afdeling dermatologie,  
Prof. dr. Peter M. Steijlen*

## ANTWOORDEN

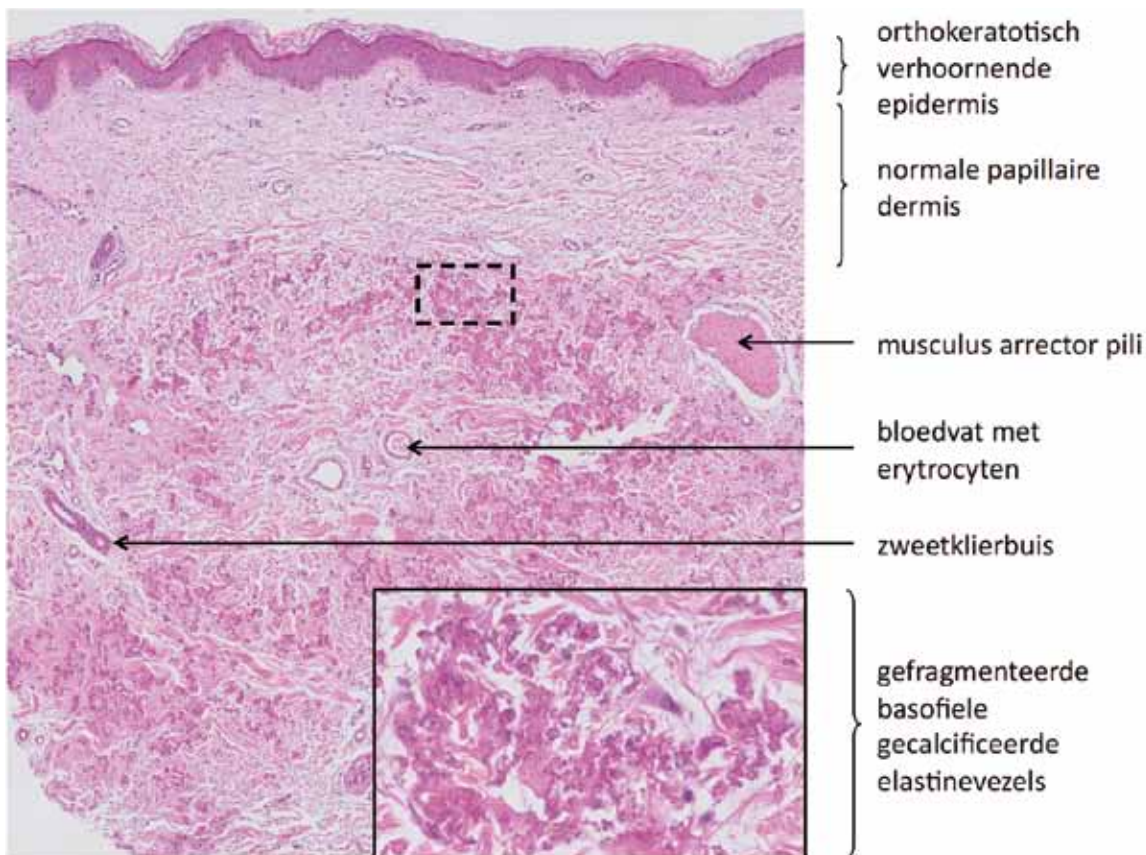
### DERMATOPATHOLOGIE

#### Antwoorden

1c, 2e, 3a, 4a, 5e

#### Histopathologische beschrijving (figuur 2)

De epidermis toont een normale opbouw en uitrijping van de keratinocyten en een orthokeratotische hoornlaag. Mid-dermaal liggen verspreid ophopingen van gecalcificeerde en gefragmenteerde elastinevezels. De subcutis is niet in beeld.



Figuur 2.

#### Diagnose

Pseudoxanthoma elasticum.

#### Bespreking

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is een erfelijke aandoening waarbij elastinevezels fragmenteren en calcificeren. De overerving is vrijwel altijd autosomaal recessief (OMIM 264800), hoewel er ook een autosomaal dominante vorm beschreven is (OMIM 177850). Het exacte mechanisme achter de calcificatie van de initieel normale elastische vezels is nog niet opgehelderd. De momenteel meest geaccepteerde hypothese is dat PXE een primair metabole ziekte is. Door *loss of function*-mutaties in het ABCC6-gen produceert de lever onvoldoende van een demineraliserende plasmefactor. Dit leidt in meerdere organen -vooral de huid, de ogen en het cardiovasculaire systeem- tot verhoogde oxidatieve stress waardoor uiteindelijk de elastische vezels mineraliseren en calcificeren. Deze hypothese wordt onder andere ondersteund door het feit dat er ook verworven varianten van PXE bestaan. Zowel bij langdurig d-penicillaminegebruik als bij beta-thalassemie en sikkelcelziekte kan een PXE-achtig beeld ontstaan. Dit wordt dan ook wel pseudo-pseudoxanthoma elasticum genoemd.

Bij PXE treedt het eerste symptoom in de huid al op in de vroege volwassenheid. Er ontstaan lineair of reticulair gerangschikte gelige papels, vooral gelokaliseerd in de nek en oksels. De structuur van de huid heeft wat weg van een geplukte kip. Met de jaren breiden de huidafwijkingen zich uit en neemt de laxiteit van de huid geleidelijk toe met plooivorming tot gevolg. In de ogen uit PXE zich als zogenoemde angioïde strepen. Dit zijn op bloedvat gelijkende (= angioïd), rondom de oogzenuw verlopende breuklijnen in het netvlies. Hierbij treedt choroidale neovascularisatie op met risico op bloedingen en visusverlies. Ook in het cardiovasculaire systeem raken de elastinevezels in het myocardium, het pericardium en in de kleine en middelgrote arteriën in het hele lichaam gefragmenteerd en gecalcificeerd. Hierdoor kunnen, afhankelijk van

de plaats van de bloedvaten die aangedaan zijn, diverse organen beschadigd raken door de ziekte. De mate waarin andere organen betrokken raken bij PXE is overigens erg wisselend binnen aangedane families.

Histologisch vallen bij PXE vooral de verkorte, rommelig gelegen, basofiele elastinevezels in de reticulaire dermis op. Over het algemeen is de papillaire dermis niet afwijkend, hoewel in enkele gevallen transepidermale eliminatie kan optreden. De calcificatie rondom de elastinevezels kleurt zwart aan in een von-kossakleuring.

Het is belangrijk te realiseren dat zowel het histologische als het klinische (huid)beeld niet volledig karakteristiek is voor PXE. Bij het reeds eerder genoemde pseudo-pseudoxanthoma elasticum is het histologisch beeld niet te onderscheiden van klassieke PXE, maar treden de huidveranderingen in de regel pas op latere leeftijd op. Ook fibro elastolytische papulose, perforerende calcificerende elastose en elastosis perforans serpiginosa zijn histologisch op PXE gelijkende aandoeningen. De eerste onderscheidt zich klinisch gemakkelijk aangezien dit jeukt, de tweede is gelokaliseerd rondom de navel bij obese multipara vrouwen en de laatste bestaat uit keratotische serpiginous gerangschikte papels onder andere in het gelaat. Andere aandoeningen waarbij de elastinevezels in de huid betrokken zijn, zoals solaire elastose, vertonen niet de typische calcificatie. Bij calcinosis cutis daarentegen zijn het juist vooral de kalkdeposities die op de voorgrond staan, bij afwezigheid van gefragmenteerd elastine.

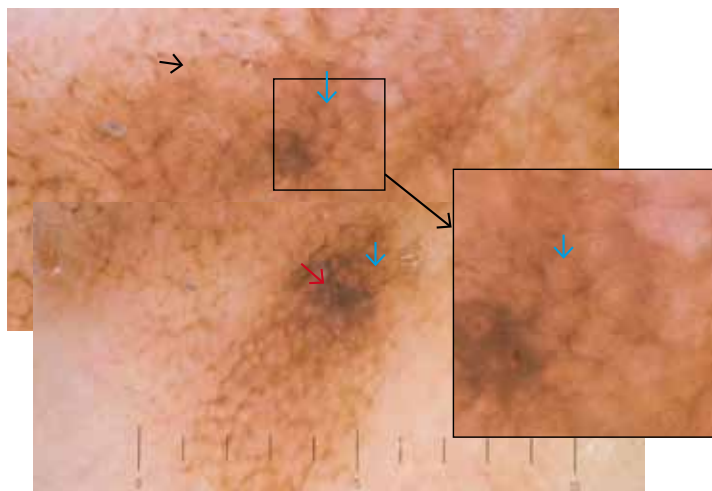
Bij een klinische en histologische verdenking op PXE kan de diagnose bevestigd worden door de mutatie in het verantwoordelijke ABCC6-gen aan te tonen.

Tabel 1. Pseudoxanthoma elasticum, van kliniek naar histologie.

| Kliniek              | Histologie                                       |
|----------------------|--------------------------------------------------|
| Gelige papels        | Ophopingen van gecalcificeerde elastische vezels |
| Laxiteit van de huid | Fragmentatie van elastinevezels                  |

## DERMATOSCOPIE

1. Dermatoscopisch kenmerkt deze laesie zich door een wisselend gepigmenteerd bruingrijs pseudopigmentnetwerk, waarbij craniaal een annulair-granulair patroon (→) met vorming van verschillende ruitvormige/rhomboid-like structuren.<sup>1</sup> Andere kenmerken zijn meerdere bruine 'cirkel in een cirkel'-structuren<sup>2</sup> (→) en de wisselende perifolliculaire pigmentatie met hierbij een gebied met toegenomen homogenisatie (→). (Figuur 1.)
2. Deze structuren kenmerken dermatoscopisch een lentigo maligna/lentigo maligna melanoom in het gelaat.
3. Qua diagnostiek bestaat bij een kleine laesie de voorkeur voor een diagnostische excisie. Bij een grotere laesie, zoals in deze casus, is het zinvol een (incisie)biopsie te nemen van het gebied met de meest uitgesproken kenmerken volgens het progressiemodel van lentigo maligna/melanoom(→).<sup>3</sup> Indien er meerdere sterk verdachte gebieden in een grote laesie aanwezig zijn, is mapping door middel van meerdere biopsies te prefereren. Omdat de pigmentatie bij deze patiënt doorliep tot op de conjunctiva werd ook de oogarts betrokken. Histopathologisch onderzoek afgenomen ter plaatse van → toonde in dit geval lentigo maligna.



Figuur 1. Bruine macula bij eerste presentatie.

Dermatoscopie: → annulair-granulaire structuren  
 → cirkel in een cirkel  
 → homogenisatie/obliteratie van follikelopening

Lentigo maligna vormt vaak een therapeutische uitdaging door de frequente lokalisatie in het gelaat, de relatief grote laesies en de gemiddeld hogere leeftijd van de patiënt. Alhoewel het een voorzichtige schatting betreft, wordt gedacht het lifetime-risico op progressie van een lentigo



maligna naar een lentigo maligna melanoom minder dan 5% is.<sup>4</sup> Een cochrane review naar zinvolle interventies bij lentigo maligna concludeerde recentelijk een gebrek aan goede studies.<sup>5</sup> In de richtlijn Melanoom uit 2012 wordt op basis van de mening van deskundigen excisie met 5 mm marge genoemd als eerstekeustherapie bij lentigo maligna. Een variant hierop is excisie volgens gemodificeerde Breuninger waarbij volledige microscopische controle van de wondranden plaatsvindt op basis van paraffine coupes. In geselecteerde casus, oudere patiënten of te verwachten mutilerende ingreep, beschrijft de richtlijn dat een niet-chirurgisch beleid kan worden overwogen, waarbij uiteraard een zorgvuldige follow-up vereist is. Voorbeelden van deze niet-chirurgische interventies zijn cryotherapie, imiquimod, al dan niet gecombineerd met een (gefractioneerde) ablatieve laser, radiotherapie of een observationeel beleid. Een risico bij deze niet chirurgische ingrepen blijft natuurlijk dat op basis van een of meerdere bipten een invasieve component niet kan worden uitgesloten. Uit een caseries van 225 patiënten met lentigo maligna bleek na excisie 11,7% toch een invasieve component te hebben passend bij lentigo-malignamelanoom.<sup>6</sup>

Op basis van deze richtlijn, het doorlopen van de lentigo maligna tot op de conjunctiva waardoor suboptimale follow-up mogelijk is en de relatief goede conditie van de patiënt is onze eerste keuze bij deze casus excisie samen met de oculoplastisch chirurg. Gezien de te verwachten complexe reconstructie bestaat hierbij de voorkeur voor een excisie volgens gemodificeerde Breuninger om residuele lentigo maligna te voorkomen alvorens tot reconstructie wordt overgegaan. Andere lokale therapieën zoals radiotherapie en imiquimod waren door de lokalisatie bij het oog geen optie.

Uiteindelijk verliep deze casus anders omdat patiënt besloot verdere diagnostiek, waaronder een bipt van de conjunctiva, dan wel verdere behandeling te weigeren. Op uitdrukkelijk verzoek van patiënt werd besloten tot een observationeel beleid wat fotografisch werd vastgelegd. Gedurende de follow-up werd de laesie donkerder en zag men bij dermatoscopie initieel prominentere rhomboid-like structuren (→) met hiernaast een gebied met peppering en regressie (→) (figuur 2). Door het ontbreken van verdere diagnostiek was het niet goed mogelijk te differentiëren tussen regressie dan wel progressie van de lentigo en werd het expectatieve beleid gecontinueerd. Bij follow-up na een jaar werd nog een kleine bruine macula gezien, maar was het grootste deel van de laesie verdwenen door uitgebreide spontane regressie. (Figuur 3.) Onderzoek of het persisterende deel van de macula geen invasieve component bevatte, werd wederom door patiënt geweigerd. Het optreden van spontane regressie bij lentigo maligna is niet ongewoon, maar omdat uitgebreide spontane regressie bij dunne melanomen wel geassocieerd



Figuur 2. Presentatie drie jaar later, aan de randen tekenen van regressie, caudaal wat prominentere pigmentatie.

Dermatoscopie: → peppering en regressie van het pseudopigmentnetwerk  
→ rhomboid-like structuren  
→ homogenisatie/obliteratie van follikelopeningen



Figuur 3. Presentatie vier jaar later, in de laesie heeft uitgebreide regressie plaatsgevonden.

Dermatoscopie: drietal prominent gepigmenteerde follikelopeningen met 'cirkel in cirkel'-structuur.



wordt met een slechtere prognose<sup>7</sup> en er bovendien een kleine donkere macula persisteert, stelt het klinische beloop nog niet geheel gerust. Ten slotte stellen we ons de vraag of een patiënt die elke vorm van therapie weigert wel vervolgt zou moeten worden?

## LITERATUUR

1. Pralong P, Bathelier E, Dalle S, et al. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol* 2012;167:280-7.
2. <http://www.uptodate.com/contents/dermoscopy-of-facial-lesions>
3. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:25-32.
4. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 1987;116:303-10.
5. Tzello T, Kyrgidis A, Mocellin S, et al. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;19:12:CD010308.
6. Abdelmalek M, Loosemore MP, Hurt MA, et al. Geometric staged excision for the treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a long-term experience with literature review. *Arch Dermatol* 2012;148:599-604.
7. Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol* 2002;138:603-8.

## Boerhaave Jubileum symposium

BOERHAAVE



NASCHOLING

## 10 jaar Dermatoscopie nascholing!

**Eerste aankondiging**

*Geachte collega's,*

Op 4 december 2015 vindt het feestelijk 10-jarig jubileum symposium Dermatoscopie plaats. Het betreft een symposium voor dermatologen en voor allen die de eerdere basiscursus dermatoscopie hebben gevolgd. Drie beroemde internationale dermatoscopisten zijn bereid gevonden te komen spreken: prof. G. Argenziano, prof. S. Puig en prof. W. Stolz.

Zet de datum alvast in uw agenda of schrijf u in via onze website:  
[www.boerhaavenascholing.nl](http://www.boerhaavenascholing.nl)

Het gedetailleerde programma volgt later.

De formule is zoals u dat van ons gewend bent: blended learning, interactieve voordrachten, quizen en vervolgens een oefenmodule voor thuis om de stof goed te internaliseren.

Wij hopen op uw aller komst, het zal zeker niet nog een keer lukken deze sprekers tegelijkertijd te horen spreken in Nederland!

*Wilma Bergman en Nicole Kukutsch, ook namens de afdeling Dermatologie*



**LU  
MC**

LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM