

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.

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, dr. T.M. Le

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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 DERMATOPATOLOGIE

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, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur, of zie 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
E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2015 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 225,- 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 dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

Dermatologie ‘onder de rook van de Kilimanjaro’ 338
Commentaar op artikelen over huidtherapeuten 341

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Osteomyelitis door onychophagie 343
Pijnlijke bulten op het hoofd 345
Roken; snij jezelf niet in de vingers 349
Naevus spilus gecombineerd met geagmineerde naevus coeruleus 352
Papulo-erythroderma van Ofuji 355

PLANTEN EN HUID

Een botanische feuilleton 358
Deel 1 De wolfsmelk (Euphorbia) 359

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Kobalt 362

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Het quotiënt cholesterol/phosphorlipoid bij dermatosen, M.K. Polano, 1934 364

DERMATOPATHOLOGIE

367

PRAKTIJKVOERING

Mindfulness-based stress reduction in de dermatologische praktijk 368

DERMATOSCOPIE

374

VERENIGING

Een nieuwe soa 375

PROEFSCHRIFT

Evaluatie en behandeling van vitiligo 377

DERMATOLOGIE IN BEELD

Necrobiosisch xanthogranuloom 380

TEST UW KENNIS

381

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Kristina Atević Murtić. Dit schilderij ‘All Around White’, 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.



ARTIKELEN

Dermatologie 'onder de rook van de Kilimanjaro'

Verlag van een tropenstage in Moshi, Tanzania

R.K. Horlings

Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Universiteit van Groningen

*Correspondentieadres:
Rudolf K. Horlings, MD
Afdeling Dermatologie
UMCG
Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
Telefoon: 050 3612520
E-mail: r.k.horlings@umcg.nl*

Gedurende de opleiding tot dermatoloog bestaat er voor gemotiveerde arts-assistenten de mogelijkheid tot het volgen van een zes maanden durende tropendermatologiestage in het Regional Dermatology Training Centre (RDTC) in Moshi, in het noorden van Tanzania. Van juli t/m december 2014 ben ik vanuit het UMC Groningen uitgezonden voor deze stage. In dit verslag beschrijf ik de ervaringen van het werken in de tropen, de dermatologische ziektebeelden in Tanzania en de functie van het RDTC in Oost-Afrika.



Figuur 1. Xeroderma pigmentosum leidt reeds op vroege leeftijd tot het ontstaan van huidmaligniteiten en corneaschade.

TRAININGSMOGELIJKHEDEN

Veel tropische ziekten komen bij ons niet (meer) voor, of zien wij slechts zelden als importdermatosen. Een tropenstage biedt de kans om exotische ziekten uit de leerboeken eens in het echt te zien en te behandelen. Daarnaast maakt het je mogelijk alerter om sporadisch voorkomende tropische ziekten in Nederland, in een vroeger stadium te herkennen. Het is bovendien een ideale manier om de donkere huid te leren beoordelen. Bij het ontbreken van het erytheem zijn andere efflorescenties, epidemiologische gegevens en textuur van de huid ineens belangrijke discriminerende elementen. Ik wilde mij verdiepen in een ziektebeeld of patiëntengroep en heb dit gedaan voor xeroderma pigmentosum (XP)-patiënten. Zij missen door een genetische oorzaak het vermogen om (UV-geïnduceerde) DNA-schade te herstellen en ontwikkelen op vroege leeftijd multipiele huidmaligniteiten. Door voor hun een plan te ontwikkelen voor zonlichtprotectie en behandeling van (pre)maligniteiten, werd ik mij steeds meer bewust van problemen waar je tijdens het werken in een ontwikkelingsland tegen aan loopt. Deze bleken zeer divers en uiteenlopend - van organisatie, efficiëntie, corruptie, politieke belangen, financiële mogelijkheden en discriminatie (sociale isolatie). Een hele uitdaging dus.

HET RDTC

De International Foundation for Dermatology is een onderdeel van de International League of Dermatological Societies en is een aan de WHO gelieerde *non-governmental organization* (NGO). Deze organisatie heeft als doel om de dermatologische zorg en toegankelijkheid in minder welvarende landen te bevorderen. Dit doet zij, onder andere, door het creëren van opleidingsinstituten. Onder hun steun werd in 1992 het RDTC opgericht. Het is een apart instituut op het terrein van het landelijk bekende universiteitsziekenhuis het Kilimanjaro Christian Medical Centre (KCMC). Mede-initiatiefnemer en eerste hoofd was de Duitse dermatoloog Nennung Grossmann, hij werd opgevolgd door de huidige Tanzaniaanse dermatoloog John Masenga. Het RDTC is het dermatologische opleidingsinstituut voor Oost-Afrika. Het faciliteert opleidingen voor arts-assistenten en een *Diploma course* waarbij *senior clinical officers* een tweejarige opleiding doorlopen tot gespecialiseerde *health officers, medical assistants and nurses*, voor de hele regio Oost-Afrika (onder andere Tanzania, Kenia, Rwanda, Uganda, Zambia, Botswana, Swaziland, Malawi en Kameroen). De voertaal onderling en de statusvoering is derhalve Engels. Er zijn drie lokale supervisors en regelmatig gastdermatologen ter supervisie. Trainees worden geacht na hun training terug te keren naar de plaats waar zij vandaan komen, om daar de dermatologische zorg voor de lokale bevolking op zich te nemen.

Een van de speerpunten van het RDTC is de zorg voor *persons with albinism* (PWA). Albinisme komt

erg veel voor in Tanzania en patiënten zijn door het ontbreken van pigment gemakkelijk herkenbaar. Dit geeft hen een aparte status waaraan soms spirituele krachten worden toegekend. Zij worden gediscrimineerd, vervolgd of zelfs vermoord. Sommige mensen en medicijnmannen menen dat extremiteiten van PWAs geluk brengen. Hierdoor is er een lugubere handel in ledematen ontstaan, die erg veel geld oplevert. Naast deze vervolging zijn PWAs dubbel getroffen door de verminderde bescherming tegen de zon. Zij ontwikkelen op vroege leeftijd actinische schade, plaveiselcelcarcinomen en bezoeken door hun angst niet of pas in een laat stadium de dokter. Het RDTC produceert zelf *KiliSun* zonnebrandcrème en verstrekt dit gratis aan personen met albinisme. Dit doen ze tijdens half jaarlijkse *outreach* programma's waarbij eveneens de huid op maligniteiten wordt geïnspecteerd en eventuele premaligniteiten met cryotherapie behandeld worden. Indien een excisie noodzakelijk is, wordt de patiënt verwezen naar het RDTC.



Figuur 2. Het RDTC leidt jonge dokters en gezondheidsmedewerkers op tot dermatologen en huiddeskundigen.

Gedurende het jaar zijn er twee chirurgiecurssussen van een week, in het najaar door de dermatochirurgen uit Tuebingen (Duitsland) en in het voorjaar door een groep Spaanse artsen. Het hoogtepunt is de jaarlijkse *continuing medical education* (CME)-bijeenkomst in januari, waarbij voormalige RDTC-trainees en dermatologen van over de hele wereld samenkomen om kennis en tropisch-dermatologische problemen te delen.

Werkzaamheden en ziektebeelden

De werkzaamheden van een aios bestaan, net als in Nederland, uit poliklinische zorg, zaalvisite en chirurgische verrichtingen. De polikliniek is opgedeeld in kinderdermatologie, volwassenen dermatologie en behandeling van hiv/aids en daaraan gerelateerde huidziekten. Veelvoorkomende en hier zeldzamere ziekten zijn: het kaposisarcoom, lepra, en (opportunistische) infectieziekten (met name mycosen). Daarnaast trof ik een opmerkelijk hoog aantal genetische ziekten, wat wellicht te maken heeft met toegenomen consanguiniteit (de prevalentie is

hoger) en de concentratie van dermatologische zorg in één topreferentiecentrum (het RDTC bestrijkt een groot verzorgingsgebied). Op de klinische afdeling liggen voornamelijk patiënten met lymfoedeem, auto-immuunziekten (LE en auto-immuun bulleuze dermatosen), lepra, (opportunistische) infecties, uitgebreid kaposisarcroom en patiënten die herstellende zijn van operatieve ingrepen. De chirurgie richt zich voornamelijk op PWA, XP-patiënten en keloïdcorrecties.



Figuur 3. Chirurgie is een belangrijk onderdeel van de opleiding. Albinisme en XP komen veel voor en deze patiënten ontwikkelen vaak (grote) huidtumoren.

Sociaal

Naast het KCMC is een grote doctorscompound. Hier heeft het RDTC een aantal bungalows voor haar bezoekers. Vanuit de achtertuin heb je bij goede weersomstandigheden zicht op 's werelds hoogste vrij gelegen berg ter wereld, de Kilimanjaro (5896 meter). Circa 100 kilometer verderop ligt Tanzania's tweede grootste berg in het nationale park Arusha: de Mount Meru (4565 meter). Op bereisbare afstand bevinden zich tevens bekende nationale parken als de Serengeti, Ngorongoro krater en Tarangire. Moshi zelf is een middelgrote stad (circa 150.000 inwoners) met enkele internationale restaurants waarvan het eten soms een welkome afwisseling vormt voor het lokale Ugali (maïsmeelpuree).

WERKEN IN DE TROPEN

Het leven en werk in Tanzania was een bijzondere en confronterende ervaring. Als buitenstaander word je voortdurend heen en weer geslingerd tussen een expatbestaan met excursies naar wildparken, verblijf in dure lodges en eten in Westerse restaurants aan de ene kant en daarnaast de vreselijk armoedige omstandigheden in het ziekenhuis en op straat. Euforische opwinding over het zien van een leeuw met welpjes maken plaats voor een leeg gevoel bij behandeling van een gemutileerde patiënt met albinisme. Dit relatieveert enorm en is een waardevolle ervaring voor je persoonlijke ontwikkeling. De stage bood me de mogelijkheid enkele zeldzame



Figuur 4. Vanuit de door het RDTC beschikbaar gestelde accommodatie is er een prachtig zicht op de met sneeuw bedekte Kilimanjaro.

ziektebeelden te zien en behandelen. Door beperkte mogelijkheden voor aanvullend onderzoek ben je nog meer op je klinische blik aangewezen. Beperkte therapeutische mogelijkheden vereisen creativiteit in je keuzes. Veel patiënten kunnen de ziekenhuisbehandelingen niet betalen. Ze komen daarom pas in een laat stadium van hun ziekte of overlijden hier zelfs aan. De stage is naar mijn idee geschikt voor personen met een interesse in tropische ziekten, die beschikken over aanpassingsvermogen, doorzettingsvermogen en zelfstandigheid.

Met dank aan het RDTC en de werkgroep tropische dermatologie.

TREFWOORDEN

tropenstage – Tanzania – RDTC

COMMENTAAR OP DE ARTIKELN DE TOEPASSING VAN RESULTATEN VAN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK DOOR HUIDTHERAPEUTEN IN HUN BEHANDELING VAN PATIËNTEN EN MOGELIJKE ROL VAN DE HUIDTHERAPEUT BIJ SCREENING OP (PRE)HUIDMALIGNITEITEN

(NTvDV, mei 2015, pagina 211 en 219)

Huidige en toekomstige rol huidtherapeuten in huidoncologische zorg

E. Reefman¹, A. Barten², N. Kukutsch³, W. Bergman⁴

- ¹ *Projectleider Onderzoeksgroep Huidzorg en Hogeschoolhoofddocent Opleiding Huidtherapie, De Haagse Hogeschool, Den Haag*
- ² *Huidtherapeut, junior Onderzoeker Onderzoeksgroep Huidzorg en docent onderzoek, De Haagse Hogeschool, Den Haag*
- ³ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair medisch centrum, Leiden*
- ⁴ *Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair medisch centrum, Leiden*

Correspondentieadres:
 Dr. E. Reefman
 E-mail: e.reefman@hhs.nl

Met interesse hebben wij kennis genomen van de bijdragen van Boog et al. en Gonggrijp et al. in het meinumner van de NTvDV. Vanwege onze eigen interesses en activiteiten in dit domein willen wij graag reageren op deze artikelen en onze visie delen ten aanzien van de huidige en mogelijke toekomstige rol van de huidtherapeut in de oncologische huidzorg.

Gronggrijp et al. geven in hun artikel aan dat op dit moment 47% van de Nederlandse dermatologen van mening is dat de huidtherapeut kan bijdragen aan het tekort van dermatologische zorg door de huidkankerepidemie. Echter, 90,6% van de dermatologen geeft aan dat de huidtherapeuten vanuit hun huidige opleiding de vaardigheden en kennis nog niet bezitten om te screenen op (pre)maligniteiten. Ten eerste willen wij hier melden dat deze lacune al de aandacht heeft van zowel de beroepsgroep als van de opleiding huidtherapie van De Haagse Hogeschool. Er wordt daar ook nagedacht over een aanvullende training, hetzij in de basisopleiding, hetzij als certificaat of zelfs als een post-hbo of

masteropleiding. Ten tweede willen wij hierop aanvullen dat in februari de eerste 56 huidtherapeuten de cursus voor huidkanker in de eerste lijn (bij de Boerhaave Nascholing aan het Leids Universitair medisch centrum) met succes hebben afgerond. Deze training, die met name gericht was op nascholing van huisartsen, is dit jaar door prof. dr. Wilma Bergman en dr. Nicole Kukutsch in het kader van onderzoek opengesteld voor deelname door huidtherapeuten. Ondanks dat alleen (huis)artsen bevoegd zijn om een diagnose te stellen, zullen de (vrijgevestigde) huidtherapeuten die deze training hebben gevolgd nu ook meer adequaat in staat zijn om (pre) huidmaligniteiten te herkennen, voorlichting hieromtrent te geven en door bewustwording, verwijzing en nazorg bijdragen aan de zorgverlening van de grote hoeveelheid patiënten die het screenings-traject jaarlijks binnen komen. Daarnaast wordt nagedacht en onderzocht of het wenselijk is om, naast de huidige breed opgeleide huidtherapeut, een meer gespecialiseerde huidtherapeut op te leiden die in dienst van de dermatoloog onder de verlengdearmconstructie veel (routine)werk kan verzetten (zie scenario in figuur 1). Ter illustratie, de top van de huidkankerepidemie is nog niet bereikt en nu al vormt het onderdeel 'vlekjes en plekjes' een derde of meer van de werkzaamheden van de dermatoloog. Wij denken dat met bovenstaande ontwikkelingen de werkzaamheden voor beide beroepsgroepen, dermatologen en huidtherapeuten, nog interessanter zullen worden en bijdragen aan een hogere arbeids-satisfactie. Hiertoe is aan De Haagse Hogeschool een onderzoekstraject opgestart om voorwaarden van slagen te onderzoeken en de optimale formule voor de opleiding van deze meer gespecialiseerd werkzame huidtherapeut te vinden.

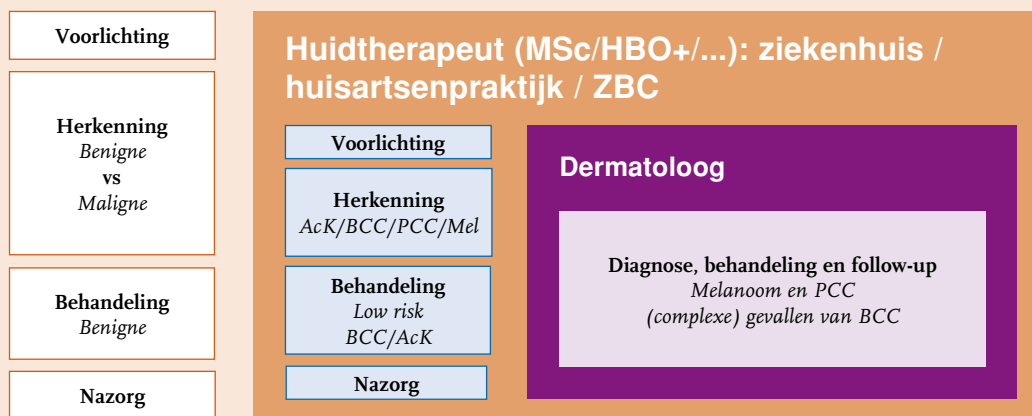
Daarnaast, geven Boog et al. in hun bijdrage aan dat het diagnostisch vermogen van de huidige huidthe-

rapeut nog enige verbetering behoeft. Hierbij zijn met name het toepassen van wetenschappelijke literatuur en richtlijnen belangrijke aandachtspunten. Aanvullend is binnen de opleiding Huidtherapie aan De Haagse Hogeschool de afgelopen jaren meer focus gelegd op het evidence-based handelen en onderzoek doen in de huidtherapeutische praktijk. Hierin worden studenten in een vroeg stadium wegwijs gemaakt in het zoeken, lezen en interpreteren van wetenschappelijke literatuur alsmede het gebruiken van deze literatuur voor het doen van voor het werkveld relevant wetenschappelijk onderzoek. In de komende curriculumvernieuwing (verwachte start 2016-2017) willen we als opleiding de slag maken om het klinisch redeneren, het toepas-

sen van wetenschappelijke inzichten en richtlijnen en het formuleren en onderzoeken van relevante onderzoeksvragen, volledig te integreren in relevante beroepssituaties. Zo hopen we de toekomstige huidtherapeut nog beter voor te bereiden op het toepassen van de op hun opleiding opgedane kennis en vaardigheden in de beroepspraktijk. In onze verwachting zal dit dus een verbetering van de aandachtspunten van Boog et al. betekenen bij nieuw opgeleide huidtherapeuten. Tevens zijn wij voornemens om, op korte termijn, samen met de NVH te exploreren waar specifieke nascholing nodig is die de huidige huidtherapeuten kan ondersteunen om hun onderbouwing van hun paramedisch handelen te verbeteren.

'Toekomstig' scenario rollen huidtherapeuten in de huidoncologische zorg

Huidtherapeut (BSc) Zelfstandige praktijk



Figuur 1. Schema met de (toekomstige) rollen en locaties waar huidtherapeuten een rol kunnen spelen in huidoncologische zorg.

De **huidtherapeuten** zelfstandig werkzaam in de eerste lijn spelen nu al een rol in de preventie van huidkanker. Zo bieden zij voorlichting aan potentiële patiënten ten aanzien van bijvoorbeeld het zongedrag en attenderen zij de mensen op de mogelijkheid hun moedervlekken te laten bekijken. Deze groep leert middels actieve bij- en na scholing zoals de cursus voor huidkanker in de eerste lijn bij Boerhaave Nascholing, zelf verdachte plekken te herkennen en bij twijfel door te sturen naar een huisarts. Hierbij zal met name de nadruk liggen op het kunnen herkennen van benigne versus maligne aandoeningen. Ook zien wij dat in de toekomst, met de juiste nascholing, deze huidtherapeuten bepaalde behandelingen, die zij nu al in andere context uitvoeren, zoals cryotherapie, toepassen op met name benigne aandoeningen. Echter moet dan wel heel helder zijn dat het hierbij niet om een ernstige aandoening gaat. Ten slotte bestaat er ook op het gebied van nazorg nog behoefte aan begeleiding van huidkankerpatiënten in de thuis-situatie.

De **gespecialiseerde huidtherapeut** zal altijd gelieerd zijn aan een dermatoloog dan wel een huisarts. Daarin zien wij wel dat deze huidtherapeut een grote mate van zelfstandigheid heeft om een cruciale rol te spelen in preventie, voorlichting, het herkennen van actinische keratose (AcK), basaalcelcarcinomen (BCC), plaveiselcelcarcinomen (PCC) en melanomen (Mel), de behandeling van laagrisico-BCC en actinische keratosen, en de nazorg van huidkankerpatiënten.

De **dermatoloog** kan zich hierdoor vooral richten op de diagnose, behandeling en follow-up van melanoompatiënten en complexe BCC- en PCC-patiënten.

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Osteomyelitis door onychophagie

W.M. Diemer¹, S. Spruijt², L. Nieuweboer-Krobotova³

¹ Arts-assistent orthopedie, afdeling Orthopedie, St. Maartenskliniek Woerden/Zuwe Hofpoort Ziekenhuis, Woerden

² Orthopedisch chirurg, afdeling Orthopedie, St. Maartenskliniek Woerden/Zuwe Hofpoort Ziekenhuis, Woerden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Maartenskliniek Woerden/Zuwe Hofpoort Ziekenhuis, Woerden

Correspondentieadres:

W.M. Diemer

E-mail: wmdiemer@gmail.com

Onychofagie, ook wel bekend als obsessief chronisch nagelbijten, is een dwangmatige gewoonte.¹ Naast de cosmetische deformiteiten en unguis incarnatus, kan het ook leiden tot paronychia of zelfs meer uitgebreide infecties.^{1,2} Dit casereport beschrijft een vrouw met een osteomyelitis van de distale falanx van de middelvinger, meest waarschijnlijk veroorzaakt door het chronische nagelbijten. Naar ons weten is een dergelijke zeldzame complicatie van het nagelbijten slechts driemaal eerder beschreven.^{3,5}

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 58-jarige patiënte wordt verwezen naar de dermatoloog wegens erosie, erytheem en een oedeem aan de vingertop van de middelvinger van de linkerhand. De andere vingertoppen hebben deze sympto-

men niet. Sinds het overlijden van haar echtgenoot drie jaar geleden is zij aan het nagelbijten. Ze heeft geen pijnklachten van de vinger en geen koorts. Naast een goed gereguleerde niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus type 2, heeft zij een blanco voorgeschiedenis. Ook is zij niet bekend met psychiatrische stoornissen en heeft geen behandeling gezocht of gehad tegen het nagelbijten.

Lichamelijk onderzoek

Lichamelijk onderzoek laat een intens erytheem met natte erosie van de vingertop van de middelvinger zien (figuur 1). Meer dan 90% van de nagel is verdwenen en is irregulair distaal. De andere vingertoppen hebben ook tekenen van nagelbijten, maar zonder infectieuze symptomen van erytheem of oedeem.

Fucidin crème driemaal per dag voor vijf weken wordt door de dermatoloog gestart. Na een paar weken met deze behandeling wordt het aspect van de vinger rustig. In de vijfde week van deze therapie nemen de klachten echter weer toe (figuur 2). De Fucidin crème wordt gestaakt en gestart wordt met Flammazine crème in combinatie met Trisporal 100 mg twee maal daags gedurende tien dagen. Deze therapie heeft geen effect op de klachten en gestart werd met orale antibiotica in de vorm van claritromycine 500 mg voor vijf dagen.

Aanvullend onderzoek

Tevens wordt een röntgenfoto van de middelvinger gemaakt, waarop destructie van de distale falanx te zien is (figuur 3). Hierop wordt de patiënt verwezen naar de orthopedisch chirurg. In de wachttijd van drie weken voor de poliklinische afspraak verdwijnen de klachten en krijgt de vinger een rustig aspect.

Laboratoriumonderzoek laat een mild verhoogde bezinking van 43 mm/h zien (referentiewaarde 0-19 mm/h), met een normaal CRP van 4 mg/L (referentiewaarde 0-10 mg/L) en normaal leukocytenaantal van $9 \cdot 10^9/L$ (referentiewaarde $4,0-10,0 \cdot 10^9/L$).

Om onderscheid te maken tussen een oncologisch proces met osteolytische botdestructie en een infectieus proces wordt er een MRI vervaardigd. Op de T2 gewogen opnamen is een verhoogd intensiteit signaal van het beenmerg gezien uitbreidend naar



Figuur 1A en B. Intens erytheem met natte erosie op de vingertop (volaire + dorsale opname) van de middelvinger bij het eerste bezoek aan de dermatoloog.



Figuur 2. Progressie van de klachten van de top van de middelvinger na remissie.

omliggend weefsel, alsmede botdestructie, verdacht voor een osteomyelitis. Een technetium-99m driefasenscintigrafie laat verhoogde activiteit zien in de distale falanx.

Een open biopsie van de distale falanx van de middelvinger wordt afgenomen en ingestuurd voor microbiologisch en pathologisch onderzoek. Er worden hieruit geen micro-organismen gekweekt. Pathologisch onderzoek laat reactieve veranderingen zien zonder actieve ontsteking, geen abnormale cellen.

Het postoperatieve beloop is gecompliceerd met een wondinfectie. Uit de wondkweken groeit een *Staphylococcus aureus*. Clindamycine 600 mg driemaal daags wordt voorgeschreven met goed effect. Ondanks de destructie van de distale falanx heeft de patiënt wel een goede functie van de vingertop. Zij is nu ruim twee jaar klachtenvrij.

DISCUSSIE

De nagel is verbonden met de huid met het eponychium, waardoor een afsluiting gevormd wordt ter bescherming tegen externe pathogenen. Direct of indirect trauma aan deze beschermende structuur biedt bacteriën een toegangsweg en kan resulteren in paronychia. Nagelbijten kan het eponychium beschadigen en een infectie veroorzaken.² Osteomyelitis ontstaat indirect vanuit een nabijgelegen weefselinfectie, door hematogene verspreiding of door direct chirurgisch trauma aan het bot.⁶ In deze casus is de weefselinfectie, door trauma aan het eponychium, waarschijnlijk uitgebreid tot een osteomyelitis.

Bij een milde paronychia kan de behandeling beperkt blijven tot warmwatercompressen en azijnbaden. Een antibioticazalf en een corticosteroid kunnen hieraan nog toegevoegd worden. Voor meer hevige presentaties kunnen orale antibiotica voorgeschreven worden.² Bij deze patiënte zijn deze eerstgenoemde behandelingen niet afdoende geweest. Meest waarschijnlijk was de infectie reeds te uitgebreid en was osteomyelitis al aanwezig.

Naast een *Staphylococcus aureus*, een veelvoorkomende verwekker van paronychia, is de mondflora een van de pathogenen bij nagelbijters.² Claritromycine is een breed spectrumantibioticum, waardoor ook eventuele anaerobe bacteriën van de mondflora behandeld zijn.

Chronische paronychia is verdacht voor plaveiselcel-



Figuur 3A en B. Röntgenfoto's (AP en laterale opname) met partiële destructie van de distale falanx van de middelvinger.

carcinoom. In sommige gevallen kan dit ook leiden tot destructie van het bot.² Peroperatief afgenomen biopsien laten geen tekenen zien van plaveiselcelcarcinoom of andere abnormale celgroei bij histopathologisch onderzoek.

Bij aantasting van vingertop en -nagel met destructie van de falanx kan voor de differentiële diagnose ook nog gedacht worden aan het zeldzame acrodermatitis continua suppurativa van Hallopeau. Bij het aanwezige trauma door nagelbijten, slechts één aangedane vinger en het verdwijnen en wegblijven van de symptomen na antibiotica, is dit echter niet waarschijnlijk. Door het trauma, ontstaan door nagelbijten, kan ook nog aan het koebnerfenomeen gedacht worden. Echter bij het ontbreken van andere huidafwijkingen, blanco voorgeschiedenis en verdwijnen van symptomen na antibiotica is dit niet plausibel als oorzaak. Bij de radiologische bevinding van acro-osteolyse hoort naast eerder genoemde diagnoses een uitgebreide differentiële diagnose met onder andere psoriasis, neuropathie, collageen vasculaire ziekten, lepra, hypoparathyreoïdie en trauma. Op de laatst genoemde na, presenteren deze aandoeningen zich vrijwel altijd in meerdere digitii. Ook gaan ze gepaard met verschillende begeleidende symptomen die niet aanwezig waren bij patiënte.

Acute osteomyelitis in volwassenen kan bijna altijd behandeld worden met antibiotica. In een chronische osteomyelitis moet deze therapie aangevuld worden met chirurgische nettoyage van de infectie en verwijderen van het aangedane bot.⁶ Destructie van de distale falanx met een infectieus aspect van het weefsel is sterk verdacht voor een osteomyelitis. Echter laten de peroperatief afgenomen kweken geen micro-organismen zien. Dit kan samenhangen met de antibioticakuur die dan reeds gegeven is. Ook het laboratoriumonderzoek is afgenomen in de periode na deze behandeling als het aspect van de vinger rustiger is. In het ziektebeloop hieraan voorafgaande is geen laboratoriumonderzoek gedaan en zijn geen kweken van het aangedane gebied afgenomen. De duur van de gegeven orale antibiotica is slechts vijf dagen, terwijl de geadviseerde antibiotische behandeling bij een osteomyelitis uit minimaal vier tot zes weken bestaat. Ondanks het wat ongebruikelijke verloop is bij de passende symptomen en de niet aanneemelijke differentiële diagnoses onze waarschijnlijkheidsdiagnose een osteomyelitis van de distale falanx. De belangrijkste stap in de preventie is de gewoonte

van het nagelbijten en beschadigen van de vingertop te staken. Geadviseerd wordt om een psycholoog te raadplegen voor een behandeling met cognitieve gedragstherapie of een SSRI. Een meer directere aanpak met een bittere nagellak of een pleister kan effectief zijn. Een recent hulpmiddel is de ‘preventor’; een transparant bitje dat de tanden bedekt en het nagelbijten onmogelijk maakt.

CONCLUSIE

Bij een ernstige paronychia moet gewaakt worden voor een mogelijke osteomyelitis. Conservatieve behandeling met orale antibiotica kunnen zoals in deze casus afdoende zijn.

SAMENVATTING

Een 58-jarige nagelbijtende vrouw ontwikkelt een paronychia bij de nagel van haar middelvinger. Bij flinke uitbreiding van erytheem en oedeem wordt zij verwezen naar de dermatoloog. Behandeling met antibioticazalf en later een oraal antimycoticum hebben geen effect. Met orale antibiotica krijgt de vinger weer een rustig aspect. Op de röntgenfoto wordt destructie van de distale falanx gezien, waarvoor zij verwezen wordt naar de orthopedisch chirurg. Infectiewaarden in het bloed zijn behoudens een mild verhoogde bezinking normaal. Een MRI-scan en een technetium-99m scintigrafie worden gemaakt, waarop een beeld verdacht voor osteomyelitis te zien is. Een open biopsie wordt genomen. Hieruit wordt geen micro-organisme gekweekt en geen abnormale cellen gezien bij pathologisch onderzoek. Waarschijnlijk is de osteomyelitis, die een destructie van de distale falanx heeft veroorzaakt, succesvol behandeld met de orale antibiotica.

TREFWOORDEN

Onychophagie – osteomyelitis – nagelbijten – infectie – falanx

LITERATUUR

1. Leung AK, Robson WL. Nailbiting. *Clin Pediatr (Phila)* 1990;29:690-2.
2. Rigopoulos D, Larios G, et al. Acute and chronic paronychia. *Am Fam Physician* 2008;77:339-46.
3. Tosti A, Peluso AM, et al. Phalangeal osteomyelitis due to nail biting. *Acta Derm Venereol* 1994;74:206-7.
4. Waldman BA, Frieden IJ. Osteomyelitis caused by nail biting. *Pediatr Dermatol* 1990;7:189-90.
5. Sagerman SD, Lourie GM. Eikenella Osteomyelitis in a chronic nail biter: a case report. *J Hand Surg Am* 1995;20:71-2.
6. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364:369-79.

SUMMARY

A 58-year-old female with a paronychia of her middle finger is presented. She admitted to biting her nails for three years. Treatment with a topical antibiotic cream and later on an oral antifungal is unsuccessful. Oral antibiotics does result in clinical improvement. X ray reveals destruction of the distal phalanx. The patient is referred to an orthopaedic surgeon. Laboratory investigations are normal except for a mildly raised ESR. MRI scan and Technetium-99m scintigraphy showed a possible osteomyelitis. An open biopsy is done which does not reveal any abnormal cells on histology and no microorganisms were found on bacterial culture.

KEYWORDS

Onychophagy – osteomyelitis – nail biting – infection – phalanx

Pijnlijke bulten op het hoofd

I.J.H.M. de Vos¹, C. Sobczak², B.A. Jagtman³, P.M. Steijlen⁴

¹ PhD student, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum +, School for Oncology and Developmental Biology (GROW), Maastricht; Institute of Medical Biology, A*STAR, Singapore

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum +, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VieCuri Medisch Centrum, Venlo/Venray

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum +, School for Oncology and Developmental Biology (GROW), Maastricht

Correspondentieadres:
C. Sobczak
Afdeling Dermatologie
MUMC +
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Telefoon: 043 3877657
E-mail: c.sobczak@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 36-jarige man van Indische afkomst verscheen op de polikliniek Dermatologie in verband met pijnlijke bulten op het behaarde hoofd. Sinds 2008 had patiënt reeds een uitgebreide acnebehandeling ondergaan, achtereenvolgend bestaande uit een cumulatieve dosis oraal isotretinoïne (Roaccutane®) van minimaal 120 mg/kg en minocycline 100 mg 1 dd gedurende enkele maanden. Ten tijde van het consult gebruikte patiënt enkel een antibiotische combinatiebehandeling van oraal clindamycine 2 dd 300 mg en rifampicine 2 dd 300 mg sinds zes weken. De bulten bleken echter therapieresistent. De medische voorgeschiedenis vermeldde acne conglobata in de puberteit, met name gelokaliseerd in het gelaat, en recidiverende klachten van acne inversa, beiderzijds axillair. Patiënt rookte een half pakje sigaretten per dag. De familieanamnese was negatief voor acneïforme dermatosen.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werden perioraal, in de nek en op het behaarde hoofd atrofische littekens en ijsprielittekens gezien (figuur 1A, B). Op de vertex werden multipele vast-elastische erythemateuze noduli gezien met ter plaatse een verminderde follikelimplant. Er was geen sprake van uitvloed (figuur 2A).

Aanvullend onderzoek

Gezien de klinische presentatie en de beperkte aanvullende diagnostische waarde van histopathologisch onderzoek werd geen biopt genomen.

DIAGNOSE

Naar aanleiding van het klinisch beeld, de medische voorgeschiedenis en het therapieresistente karakter op hierboven genoemde eerdere behandeling werd de diagnose perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (van Hoffmann) gesteld.

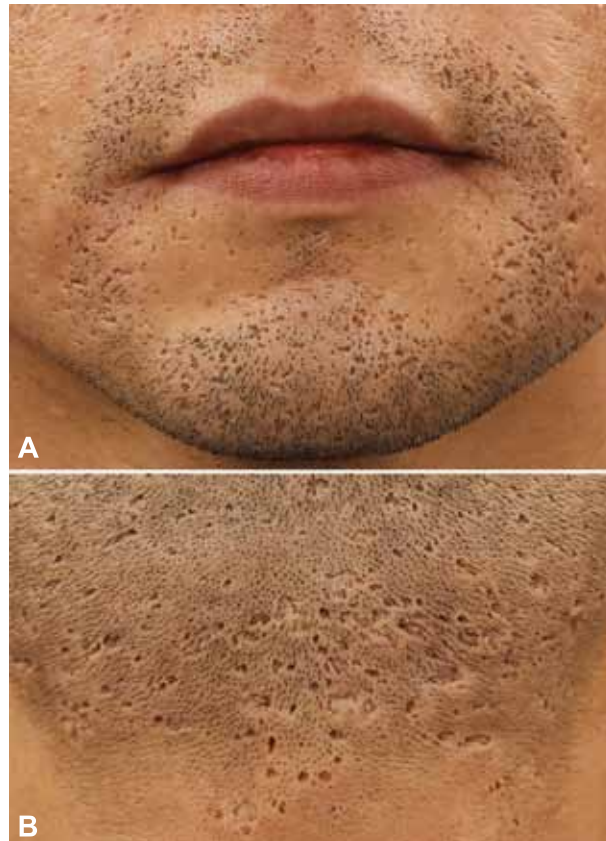
Beloop en behandeling

Patiënt werd behandeld met een combinatiebehandeling bestaande uit oraal isotretinoïne 40 mg 1 dd (0,5 mg/kg) en diaminodifenylsulfon (DDS, Dapson®) 100 mg 1 dd. Hiermee bleken de noduli en de inflammatie fors in remissie te gaan na 2,5 maanden (figuur 2B). De resterende laesies zijn aanvullend behandeld met triamcinolonacetonide (Kenacort®) 10 mg/mL intralesionaal. Patiënt heeft geen pijnklachten meer en is tevreden. Als onderhoud werd DDS 50 mg 1 dd gedurende enkele maanden gecontinueerd.

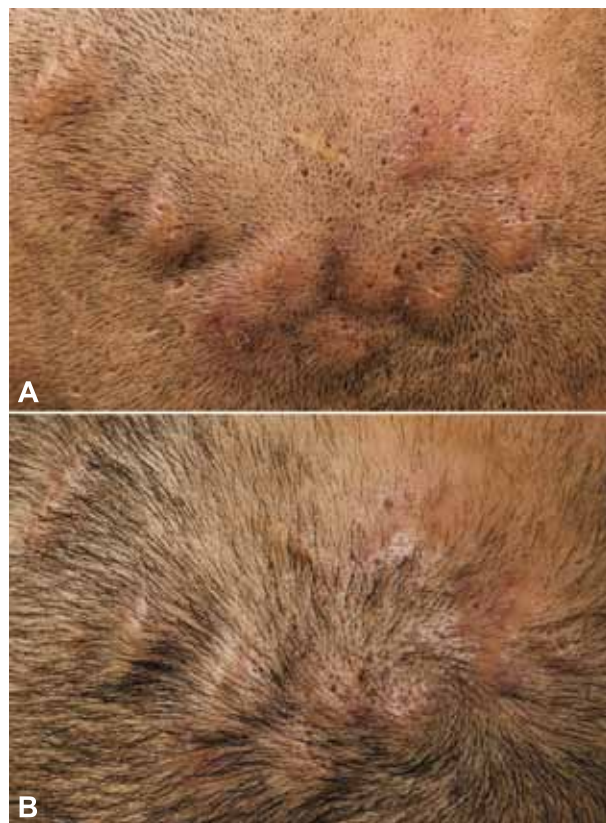
BESPREKING

Klinisch beeld

Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (PCAS, ICD-10 code L66.3) werd voor het eerst



Figuur 1A. Periorale ijsprielittekens en atrofische littekens. 1B. Ijsprielittekens in de nek.



Figuur 2A. Erythemateuze vast-elastische noduli op het behaarde hoofd (vóór behandeling). 2B. Vast-elastische noduli op het behaarde hoofd (na combinatiebehandeling met oraal DDS en isotretinoïne; na 2,5 maand).

beschreven door Spitzer in 1903 en kreeg zijn huidige beschrijvende naam door Hoffmann in 1908. De aandoening staat ook bekend als *dissecting folliculitis/cellulitis of the scalp*.^{1,4} Het is een zeldzame chronische inflammatoire aandoening met een progressief beloop die vooral bij negroïde mannen voorkomt. Er zijn slechts enkele gevallen van PCAS bij blanken beschreven. De eerste manifestaties van PCAS ontstaan meestal tussen 15- en 33-jarige leeftijd.^{3,5} Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door comedonen, erytheem, multipale perifolliculaire pustels, pijnlijke vaste noduli en door fistels verbonden fluctuerende abscessen gevuld met serosanguinolent, hemorragisch of purulent materiaal.^{3,11} Deze afwijkingen worden met name ter hoogte van de vertex en de occipitale behaarde hoofdhuid gezien. Er zijn gevallen beschreven waarbij er tevens zwelling in de baardstreek, gevoelige lymfeklieren en zelfs koorts optrad.^{3,7,11} Behoudens fysieke pijn kunnen de laesies tot veel psychosociale stress en stigmatisering leiden.⁹

Histologie

Histologisch worden jonge laesies gekenmerkt door een acneïforme dilatatie van het folliculair infundibulum en benigne hyperkeratose rond de follikelopening resulterend in een afsluitende keratineprop.^{3,8} Intra- en perifolliculair wordt in het bovenste deel van de dermis een neutrofiel ontstekingsinfiltraat gezien. Oudere laesies tonen een gemengd infiltraat met gaandeweg een toenemend aandeel plasmacellen dat zich dieper in de dermis uitbreidt en ter hoogte van noduli zelfs tot in de subcutis reikt.^{3,5,8,12} Later ontstaan perifolliculair en diep in de dermis grote abscessen die uiteindelijk fistelgangen vertonen.^{3,8,11} Vanwege de diep dermale lokalisatie van de infiltraten ondervinden de onderste delen van terminale haarfollikels de meeste schade. Follikels in kort bestaande infiltraten raken in katagene of telogene fase, waardoor via een lokaal effluviem een reversibele alopecia ontstaat. In langer bestaande infiltraten vindt invasie en destructie van het folliculair epitheel door ontstekingscellen plaats.⁸ Na volledige vernietiging van de follikels neemt de inflammatie af en vindt dense fibrosing van de dermis en oppervlakkige subcutis plaats. Het eindresultaat is een irreversibele verlittekende alopecia.^{5,8}

Pathofysiologie

Vanwege de circumscripate kaalheid die het directe gevolg is van inflammatie van de haarfollikel-talgkliereenheid en de littekenvorming die hiermee gepaard gaat, wordt de aandoening tot de primaire cicatriciële alopeciae gerekend.¹³⁻¹⁵ Daarnaast wordt PCAS beschouwd als onderdeel van de zogenoemde *follicular occlusion triad* oftewel *acne triade* die naast PCAS uit acne conglobata en acne inversa bestaat. Een dergelijke diagnose wordt gesteld indien deze aandoeningen synchroon dan wel metachroon bij dezelfde patiënt voorkomen. Indien er tevens sprake is van een sinus pilonidalis, spreekt men van een *acne tetraade*. Deze aandoeningen hebben

als gemeenschappelijke kenmerk een klinisch beeld dat gedomineerd wordt door multipale comedonen, onderling verbonden abscessen en afscheidende sinus en kennen alle een chronisch recidiverend beloop.^{3,4,11,13,16}

De aandoeningen uit de tetraade zijn te beschouwen als uitingsvormen van hetzelfde pathofysiologisch mechanisme waarin folliculaire hyperkeratose centraal staat, leidend tot een ruptuur van de follikelwand en een inflammatoire reactie. Bovendien vormt de samenstelling van de follikelinhoud een goede voedingsbodem voor bacteriën en predispositie, na ruptuur van de follikelwand, voor bacteriële superinfectie met onder andere *P. acnes*, *S. aureus*, en *S. epidermidis*. De folliculitis en perifolliculitis die zo ontstaan, gaan over in vaste noduli, hetgeen snel gevolgd wordt door horizontale uitbreiding van het inflammatoir proces.^{3,4,6,7,9,16-19} Mogelijk draagt ook een overgevoeligheidsreactie op bacteriële antigenen van onder andere *P. acnes* bij aan deze inflammatie.^{3,19} Vervolgens ontstaan abscessen en communicerende sinus tot enkele centimeters lengte met seropurulente drainage.^{3,11,16} Door de aanhoudende inflammatie vindt destructie van de haarfollikels plaats. Het genezingsproces gaat gepaard met de vorming van atrofe, hypertrofe of zelfs keloidale littekens. Het eindresultaat is een irreversibele circumscripate cicatriciële alopecia, die ook na resolutie van de inflammatie blijft bestaan.^{3,4,6,8-11}

Differentiële diagnose

De differentiële diagnose van PCAS bestaat onder andere uit folliculitis decalvans, acne keloidalis nuchae, pyoderma vegetans, *alopecic and aseptic nodules of the scalp* (AANS), tinea capitis, kerion, alopecia mucinosa en mycosis fungoides.^{3,7,11,13-15,18,20} Een definitief onderscheid kan worden gemaakt op basis van histopathologisch onderzoek. Bij al de bovengenoemde aandoeningen ontbreken de voor PCAS kenmerkende fistelgangen in het histologisch beeld.^{9,11,14,20,21} Zoals in deze casus kan echter in veel gevallen de juiste diagnose gesteld worden op basis van klinische kenmerken. De aanwezigheid van pijnlijke erythemateuze vast-elastische noduli op de vertex, de verminderde follikelimplant, de afwezigheid van jeuk en squamae, het ontstaan rond het dertigste levensjaar, het therapieresistente karakter en de voorgeschiedenis van zowel acne conglobata als acne inversa pleiten samen sterk voor PCAS.³

11,20,21

Behandeling

PCAS is een hardnekkige aandoening die in veel gevallen recideert. Er is een groot scala aan behandelingsopties voor PCAS beschreven, meestal met een beperkt resultaat.^{3,9} Veelal gaat het hierbij om case reports waarbij solitaire behandelingsopties worden beschreven. Als medicamenteuze monotherapie worden onder andere orale antibiotica (waaronder tetracyclinen, quinolonen, macroliden, metronidazol en rifampicine), oraal zinksulfaat, oraal colchicine, orale of intralesionale steroïden, orale retinoïden (alitretinoïne en isotretinoïne), oraal

prednison, oraal DDS en subcutaan adalimumab en infliximab genoemd.^{3,6,9-11,16,22-28} Combinaties van oraal tacrolimus met acetreten en zinksulfaat, doxycycline met prednisolon, en diverse combinaties van isotretinoïne, antibiotica en steroïden per os of intralesionaal zijn beschreven.^{3,11,29} Verder zijn epilatie door middel van laserbehandeling of radiotherapie en excisie van noduli door middel van ablatieve lasertherapie beschreven.²⁸ In enkele gevallen zijn operatieve ingrepen zoals marsupialisatie van abscessen en fistelgangen en zelfs extirpatie van de aangedane hoofdhuid gevolgd door huidtransplantatie uitgevoerd.^{3,4,17,30} Eenmaal eerder werd een succesvolle combinatiebehandeling van PCAS met isotretinoïne en DDS beschreven.⁹ Hierbij ging het om een sterk vergelijkbare casus van een 19-jarige man met sinds twee jaar bestaande pijnlijke abscessen op het behaarde hoofd, met comedonen en atrofe littekens in het gelaat en op de rug. Behandeling met orale en intraveneuze antibiotica (tetracycline, flucloxaciline, ceftriaxon, minocycline en combinaties van rifampicine met clindamycine en van penicillinase-resistente penicillinen met metronidazol) en monotherapie met oraal isotretinoïne hadden alle onvoldoende effect. Combinatiebehandeling bestaande uit isotretinoïne 40 mg 2 dd en DDS 50 mg 1 dd gaf binnen reeds vier weken klinisch verbetering. Isotretinoïne werd in tien maanden afgebouwd naar 20 mg dd en na wederom twee maanden gestopt. DDS werd tegelijkertijd afgebouwd naar 50 mg om de dag, waarbij patiënt gedurende ten minste zes maanden volledig symptoomvrij bleef en slechts minimale bijwerkingen ondervond.⁹ DDS heeft anti-inflammatoire eigenschappen en grijpt hierbij vooral aan op neutrofiële granulocyten. DDS remt de extravasatie van neutrofielen en de daarop volgende chemotaxis in extravasculair weefsel. Tevens inhibeert DDS de productie van waterstofperoxide en radicalen door neutrofielen en de afgifte van pro-inflammatoire eicosanoiden. Daarnaast interfereert DDS met het foliumzuurmetabolisme en remt zo de groei van foliumzuurafhankelijke micro-organismen.^{9,13,31-34} Bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie kunnen toxische metabolieten van DDS, gevormd in de lever, zorgen voor methemoglobinemie en zelfs hemolyse, waardoor behandeling niet geheel zonder risico's is. Deze bijwerkingen kunnen echter effectief worden bestreden met oraal cimetidine 400 mg 3dd, zonder nadelig effect op de werking van DDS.^{33, 34} Bij onze patiënt leek combinatiebehandeling met isotretinoïne en DDS aanvankelijk veelbelovend. Na enkele maanden had de klinische verbetering haar hoogtepunt bereikt. Gezien de sterke reductie in pijnklachten was patiënt erg tevreden. Gezien de mogelijke bijwerkingen van beide middelen en de lange therapieduur dient deze behandeling zorgvuldig te worden afgewogen.

LITERATUUR

1. Spitzer L. *Dermatitis follicularis et perifolliculitis conglobata*. *Dermatol Ztschr* 1903;10:109-20.
2. Hoffmann E. *Perifolliculitis capitis et suffodiens: case presentation*. *Dermatol Ztschr* 1908;15:122-3.
3. Karpouzis A, Giatromanolaki A, Sivridis E, Kouskoukis C. *Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens successfully controlled with topical isotretinoin*. *Eur J Dermatol* 2003;13:192-5.
4. Ljubojevic S, Pasic A, Lipozencic J, Skerlev M. *Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:719-21.
5. Scheinfeld N. *Dissecting cellulitis (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens): a comprehensive review focusing on new treatments and findings of the last decade with commentary comparing the therapies and causes of dissecting cellulitis to hidradenitis suppurativa*. *Dermatol Online J* 2014;20:2.
6. Tchernev G. *Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens controlled with a combination therapy: systemic antibiotics (metronidazole plus clindamycin), dermatosurgical approach, and high-dose isotretinoin*. *Indian J Dermatol* 2011;56:318-20.
7. Papadopoulos AJ, Schwartz RA, Kapila R, et al. *Pyoderma vegetans*. *J Cutan Med Surg* 2001;5:223-7.
8. Sperling LC. *Scarring alopecia and the dermatopathologist*. *J Cutan Pathol* 2001;28:333-42.
9. Bolz S, Jappe U, Hartschuh W. *Successful treatment of perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens with combined isotretinoin and dapsone*. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:44-7.
10. Brandt HRC, Malheiros APR, Teixeira MG, Machado MCR. *Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens successfully controlled with infliximab*. *Br J Dermatol* 2008;159:506-7.
11. Jacobs F, Metzler G, Kubiak J, Röcken M, Schaller M. *New Approach in Combined Therapy of Perifolliculitis Capitis Abscedens et Suffodiens*. *Acta Derm Venereol* 2011;91:726-7.
12. Navarini AA, Trüeb RM. *3 cases of dissecting cellulitis of the scalp treated with adalimumab, control of inflammation with residual structural disease*. *Arch Dermatol* 2010;146:517-20.
13. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. *Dermatology*. Mosby Elsevier, 2008.
14. Moure ERD, Romiti R, Machado MCMR, Valente NYS. *Primary cicatricial alopecias: a review of histopathologic findings in 38 patients from a clinical university hospital in Sao Paulo, Brazil*. *Clinics* 2008;63:747-52.
15. Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, et al. *How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia*. *Br J Dermatol* 2009;160:482-501.

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

SAMENVATTING

Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (PCAS) is een hardnekkige primaire cicatriciële alopecia waarbij folliculaire hyperkeratose centraal staat. Er zijn veel behandelopties beschreven die meestal slechts een beperkt en vaak teleurstellend resultaat geven. Een gecombineerde behandeling met isotretinoïne en diaminodifenylsulfon, beide oraal, lijkt een effectieve therapeutische optie. Op onze polikliniek zagen wij een 36-jarige patiënt met pijnlijke therapieresistente erythemateuze noduli en cicatriciële alopecia op het behaarde hoofd, met een voorgeschiedenis van acne conglobata en acne inversa. Op basis van anamnese en klinisch beeld werd de diagnose PCAS gesteld. Combinatiebehandeling met oraal isotretinoïne en diaminodifenylsulfon aangevuld door triamcinolonacetonide intralesionaal leidde tot enige klinische verbetering en de pijnklachten namen sterk af. In dit artikel wordt in het kort PCAS besproken.

TREFWOORDEN

perifolliculitis abscedens et suffodiens – capitis – acne tetrade

SUMMARY

Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (PCAS) is a therapy-resistant primary cicatricial alopecia, in which follicular hyperkeratosis plays a key role. Many therapeutic options have been documented, often with limited and unsatisfactory results. A combination treatment with isotretinoin and diamino-diphenyl sulphone, both given orally, seems to be an effective therapeutic option. In our outpatient clinic we saw a 36-year-old man with multiple painful erythematous nodules and cicatricial alopecia on the scalp, with a history of acne conglobata and acne inversa. Based on the history and clinical presentation the patient was diagnosed with PCAS. Treatment with a combination of oral isotretinoin and oral diamino-diphenyl sulphone, followed by intralesional triamcinolone acetonide resulted in a mild clinical improvement and a marked reduction in pain. An overview of PCAS is also presented.

KEYWORDS

perifolliculitis abscedens et suffodiens – capitis – acne tetrade

Roken; snij jezelf niet in de vingers

L.T.C.M. Wouters¹, A.J.M van Peer², C.J.M. Henquet³

¹ Arts-assistent dermatologie, Catharina Ziekenhuis Eindhoven

² Arts-assistent radiologie, Catharina Ziekenhuis Eindhoven

³ Dermatoloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Correspondentieadres:

Loes Wouters

E-mail: loeswouters@hotmail.com

M. Buerger, tromboangiitis obliterans, is een vasculitis van de kleine en middelgrote vaten van de extremiteten, die karakteristiek voorkomt bij rokende mannen jonger dan vijftig jaar. Bij stoppen met roken is het beeld soms reversibel, maar indien het ziektebeeld te ver voortgeschreden is, is amputatie de enige optie. Wij beschrijven een patiënt met een M. Buerger aan de handen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Poliklinisch zagen wij een 53-jarige man met sinds 1 à 2 maanden progressieve klachten van koude pijnlijke vingers vooral bij temperatuurswisselingen,

brokkelige nagels en wondjes aan de vingertoppen. De vingers worden achtereenvolgens wit, blauw en rood. Zijn ringvinger links is het meest pijnlijk en blijft soms uren koud. Patiënt komt voor zijn werk regelmatig in contact met chemische schoonmaakmiddelen. Hij rookt ruim 25 jaar een pakje sigaretten per dag. Hij is verder gezond en gebruikt geen medicatie. De familieanamnese is positief voor hart- en vaatziekten. Via de huisarts werd hij behandeld met sulconazol lotion zonder effect.

Lichamelijk onderzoek

Beiderzijds aan de handen zijn er witte en rode vingers, met een vertraagde capillary refill. Aan de vingertoppen zijn enkele ragaden en erosies. Bij digitus IV links is er subunguale hyperkeratose en onycholyse bij een lividerode en gezwollen vingertop. Na punctie in de nagel komt pus vrij. De nagels van digitus I beiderzijds vertonen onychogrypose.

Differentiële diagnose

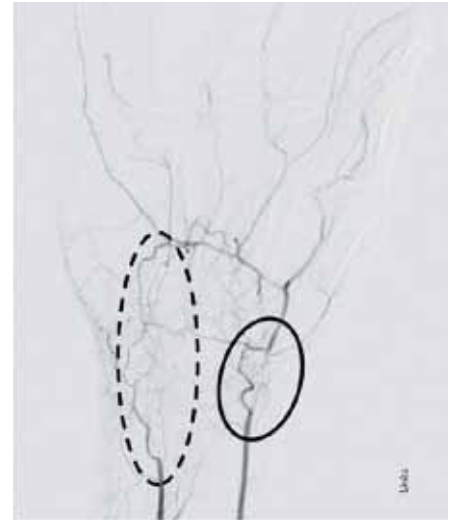
Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan de ziekte van Raynaud, sclerodermie, CREST-syndroom, vasculitis (onder andere M. Buerger), arteriosclerose, septische emboliën bij endocarditis,



Foto linkerhand.



Digitale substractieangiografie (DSA) linkerhand: vergelijk de (overigens onvolledige) aanwezigheid van de interdigitale arteriën van de digitus II (open pijl) met de totale afwezigheid van zichtbare vasculatuur (zwarte pijl) van digitus IV.



Digitale substractieangiografie (DSA) linkerpols: de arteria radialis (gesloten cirkel) toont een volledige occlusie over een kort segment. De vulling gaat via collateralen, mediaal van de occlusie gelegen. De arteria ulnaris (onderbroken cirkel) is over een langer segment volledig geoccludeerd, met significante collateraalvorming.

paraneoplastische microangiopathie, antifosfolipidensyndroom, essentiële trombocytose, cryoglobulinemie of een banaal paronychium.

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek werd verricht waarbij de ontstekingsparameters, C-reactieve proteïne (CRP) van 27 mg/L en bloedbezinking (BSE) van 27 mm/uur, licht verhoogd bleken. De antinucleaire antistoffen (ANA), antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA), antistoffen tegen extraheerbare nucleaire antigenen (ENA), anticardiolipine IgG, cryoglobulines en de complementfactor C3 en C4 waren negatief. Bloedstollingsonderzoek (INR, APTT, protrombinetijd) was normaal. Het totaal cholesterol was licht verhoogd met 5,95 mmol/L en een nuchtere glucosewaarde was normaal.

Beeldvorming

Initieel werd door de dermatoloog een röntgenfoto van beide handen gemaakt, ter uitsluiting van ossale betrokkenheid bij CREST-syndroom of microangiopathie. Daarbij waren geen aanwijzingen voor tuftresorptie en evenmin voor artritis. Tuftresorptie is een verschijnsel dat onder andere kan optreden bij microangiopathie, het distale bot wordt necrotisch waardoor de top van terminale falangen verdwijnt.

De vaatchirurg werd in consult gevraagd ter beoordeling van vaatproblematiek en diagnostiek. Om een centraal arterieel probleem uit te sluiten en om een indruk te krijgen van eventueel aanwezig diffuus vaatlijden werd een CT-angiografie (CTA) van de aorta vervaardigd. Hier werden milde arteriosclerotische afwijkingen aan de grote, centrale vaten gezien. Ter beoordeling van de armvaten, diagnostiek op

microangiopathie en om eventuele behandelbare arteriosclerotische plaques te beoordelen, werd nog een digitale substractieangiografie (DSA) van de arcus aortae en linkerarm gemaakt.

Angiografie toonde een normale anatomie en door-gankelijkheid van de grote armvaten. Echter bleek er een occlusie van de diepe tak van arteria radialis links, een occlusie aan de ulnaire zijde van de superfiële palmaire boog en de metacarpale arteriën van straal III, IV en V waren geoccludeerd. Typisch spiraalarteriën ('kurkentrekkerarteriën') werden echter niet gezien.

De internist vroeg daarnaast nog een thoraxfoto aan, omdat het zou kunnen gaan om een paraneoplastische microangiopathie, mogelijk secundair aan (met name een kleincellig) longcarcinoom. Deze thoraxfoto was niet afwijkend.

Diagnostisch en therapeutisch beleid en follow-up
Op basis van aanvullend onderzoek zijn sclerodermie, CREST-syndroom, arteriosclerose, cryoglobulinemie, antifosfolipidensyndroom, essentiële trombocytose en paraneoplastische microangiopathie uitgesloten. De werkdiagnose werd een vasculitis of ziekte van Raynaud. Patiënt werd door ons behandeld met flucloxacilline oraal en doorverwezen naar onder andere de internist en vaatchirurg. De internist startte bij een bloeddruk van 170/110 mmHg behandeling met antihypertensiva, een trombocyt-naggregatieremmer en lipidenverlagende medicatie. De vaatchirurg verrichtte uitgebreid vaatonderzoek. Op grond van klinisch beeld en aanvullend onderzoek werd de diagnose M. Buerger gesteld. Patiënt werd dringend geadviseerd te stoppen met roken. Na het stoppen met roken en opstarten van medicatie zijn de initiële klachten vrij snel sterk verbeterd.

Desalniettemin was ten aanzien van zijn linkerringvinger, door de langdurige ischemie, necrose opgetreden en volgde helaas een amputatie. De occlusie was niet behandelbaar met percutane transluminale angioplastiek (PTA, dotteren). Uiteindelijk is de algehele conditie van patiënt sterk verbeterd en kon hij binnen enkele weken zijn werk hervatten.

BESPREKING

Tromboangiitis obliterans is een vasculitis van de kleine en middelgrote arteriën en venen in de extremiteiten, waarbij alle lagen van de vaatwand betrokken zijn. In het typische geval is er geen arteriosclerose. In de acute fase kunnen occlusieve trombi ontstaan, met acute ischemie als gevolg.¹

Het ziektebeeld werd voor het eerst beschreven in 1879 door Felix von Winiwarter. In 1908 publiceerde Leo Buerger een artikel met een gedetailleerde histologische beschrijving van elf geamputeerde ledematen en in 1924 bracht hij het boek *The circulatory disturbances of the extremities* uit. Sindsdien wordt het ziektebeeld M. Buerger genoemd, de naam die ook tegenwoordig nog wordt gebruikt.^{2,3} Karakteristiek komt de ziekte voor bij rokende mannen met een leeftijd jonger dan vijftig jaar. De associatie met roken is sterk en de aandoening komt het meest voor in landen waar veel wordt gerookt.⁴ Stoppen met roken leidt vaak tot een opzienbarende verbetering van het ziektebeeld. Daarom wordt verondersteld dat de etiologie berust op een soort overgevoeligheidsreactie op nicotine.

De klachten ontstaan bij 74,7% aan de onderste extremiteit, in 5,1% aan de bovenste extremiteit en komen bij beide voor in 20,2%.⁵ De klachten kunnen snel progressief zijn, met rustpijn en ulcera bij aanvang. In tegenstelling hiermee treden klachten bij arteriosclerose meestal geleidelijk op met verschijnselen van claudicatio intermittens.⁴ Vaak worden oppervlakkige tromboflebitiden en arteriële trombi gezien. 10,5% van de patiënten heeft een raynaudfenomeen.⁵ De ziekte blijft meestal beperkt tot de extremiteiten, zeer zelden treden systemische symptomen op. Er is geen specifieke test om de ziekte te diagnosticeren, de diagnose wordt gesteld

op basis van klinisch beeld en afwijkingen bij radiologisch onderzoek.

Omdat M. Buerger met name de middelgrote en kleine arteriën treft, zijn de afwijkingen vooral zichtbaar op DSA en minder op CTA of MRA. In het typische geval worden 'kurkentrekkerarteriën' en multisegmentele occlusies gezien, die naar distaal in ernst toenemen.

Het allerbelangrijkste in de behandeling is het volledig stoppen met roken. Het roken van 1-2 sigaretten per dag of zelfs het gebruik van nicotinekauwgom kan de ziekteactiviteit in stand houden.⁶ Helaas lukt het slechts 43-70% van de patiënten te stoppen met roken. Goede uitleg is zeer belangrijk. Verdere behandeling bestaat uit secundaire (medicamenteuze) preventie en indien nodig chirurgische revascularisatie. Het risico op een amputatie is veel groter dan bij patiënten met arteriosclerose. Een teen- of voetamputatie moet bij 19% van de patiënten worden uitgevoerd en een amputatie van een vinger bij 6,3%.⁷

LITERATUUR

1. Vijayakumar A, Tiwari R, Kumar Prabhuswamy V. *Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). Current Practices. Int J Inflam* 2013;2013:156905. doi: 10.1155/2013/156905. Epub 2013 Sep 11. Review.
2. Buerger L. *Tromboangiitis obliterans: A study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. Am J Med Sci* 1908;136:567-80.
3. Buerger L. *The circulatory disturbances of the extremities. Philadelphia, WB, 1924.*
4. Mills JL Sr. *Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. Semin Vasc Surg* 2003;16:179-89. Review.
5. Sasaki S, Sakuma M, Kunihara T, Yasuda K. *Distribution of arterial involvement in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): results of a study conducted by the Intractable Vasculitis Syndromes Research Group in Japan. Surg Today* 2000;30:600-
6. Roncon-Albuquerque R, Serrão P, Vale-Pereira R, et al. *Plasma catecholamines in Buerger's disease: effects of cigarette smoking and surgical sympathectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:338-43.
7. Mills JL, Porter JM. *Ann Vasc Surg* 1991;5:570-2. Review.

SAMENVATTING

Tromboangiitis obliterans, oftewel M. Buerger, is een vasculitis van de kleine en middelgrote arteriën en venen van de extremiteiten, die typisch voorkomt bij rokende mannen jonger dan vijftig jaar. Radiologisch worden karakteristiek 'kurkentrekkerarteriën' en multisegmentele occlusies gezien. Bij progressie ontstaan pijn, ulcera en necrose, die soms amputatie noodzakelijk maken. Raynaudklachten komen bij slechts 10,5% van de patiënten voor. Stoppen met roken is dé enige effectieve remedie die, mits tijdig uitgevoerd, kan zorgen voor volledige remissie.

TREFWOORDEN

M. Buerger – roken – amputatie – handen

SUMMARY

Tromboangiitis obliterans, also named M. Buerger, is a vasculitis that affects the small and medium-sized arteries and veins in the extremities. It is typically seen in young smoking men. Arteriographic findings are 'corkscrew-arteries' and multisegmental occlusions. In progressive disease pain, ulcers and necrosis occur, which sometimes make an amputation necessary. Raynaud's phenomenon is seen in only 10.5% of patients. Smoking cessation is the only effective treatment and will lead to disease remission.

KEYWORDS

M. Buerger – smoking – amputation – hands

Naevus spilus gecombineerd met geagmineerde naevus coeruleus

M. Babušková¹, J.F. Graadt van Roggen², R.L. van Leeuwen¹

¹ Afdeling Dermatologie, Diaconessenhuis Leiden

² Afdeling Pathologie, Diaconessenhuis Leiden

Correspondentieadres:

Dr. R.L. van Leeuwen

Diaconessenhuis Leiden

Houtlaan 55

2334 CK Leiden

Telefoon: 071 517 83 54

E-mail: rlvvanleeuwen@diaconessenhuis.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een gezonde 58-jarige blanke man presenteerde zich met een naevus spilus achter zijn rechteroor. De naevus was vanaf zijn geboorte aanwezig als een bruingrijze homogene macula waarop zich in de loop der jaren geleidelijk meerdere kleine donkere maculae vormden met progressief verlies van de bruingrijze achtergrond. De patiënt had een dermatologische voorgeschiedenis van actinische keratose en basaalcelcarcinoom, beide succesvol behandeld met cryotherapie.



Figuur 1. Retroauriculair naevus spilus gecombineerd met een geagmineerde naevus coeruleus bestaande uit meerdere kleine blauwgrijze maculae op een grotere bruine achtergrond.

Dermatologisch onderzoek

Een matig scherp begrensd retroauriculair gebied van 4 x 5 cm met multipole, matig scherp begrensde, diffuus en ongelijk verspreide, blauwgrijze maculae en een enkele papel, variërend van 1 tot 3 mm in grootte. Tussen de blauwgrijze maculae en papels was een lichtbruine huidverkleuring aanwezig, deels overlappend met de maculae en papels (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek

Gezien de zeldzame combinatie is ondanks het duidelijke klinisch beeld histologisch onderzoek verricht ter bevestiging. Er werd 2 mm stansbiopt van één van de blauwgrijze maculae genomen. Histopathologisch was een matig afgebakende intradermale proliferatie van spoelvormige melanocyten te zien vlakbij melaninebevattende dendritische cellen gegroepeerd in de reticulair dermis. Dit beeld is kenmerkend voor een geagmineerde naevus coeruleus. De bovenliggende epidermis was normaal zonder junctional activiteit (figuur 2 en 3).

DIAGNOSE

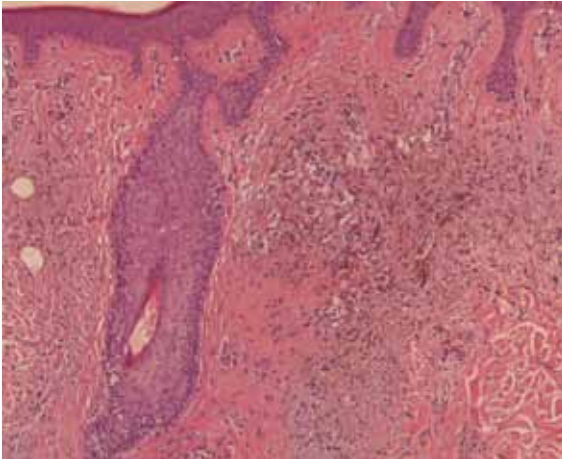
De anamnese en het dermatologisch onderzoek zijn zeer kenmerkend voor een naevus spilus papulosus. Door de combinatie van het klinisch beeld met de histopathologische bevindingen werd de diagnose van een naevus spilus in combinatie met een geagmineerde naevus coeruleus gesteld.

BELEID

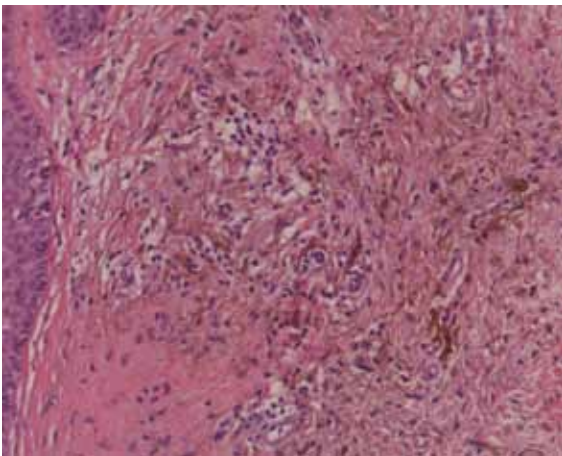
Gezien de grootte en de lokatie van de afwijking, het benigne karakter en kleine kans op maligne ontanding werd de naevus niet geëxideerd, de patiënt is onder controle gebleven.

BESPREKING

De naevus spilus is een egale lichtbruine macula, die vaak al bij de geboorte aanwezig is of in de loop van het eerste levensjaar ontstaat. In de loop der tijd ontstaan in de lichtbruine achtergrond geleidelijk multi-



Figuur 2. Retroauriculaire naevus spilus gecombineerd met een geagmineerde naevus coeruleus. Haematoxyline-eosinekleuring toont de kenmerkende naevus coeruleus component (originele vergroting x10).



Figuur 3. Retroauriculaire naevus spilus gecombineerd met een geagmineerde naevus coeruleus. Haematoxyline-eosinekleuring toont de kenmerkende naevus coeruleus component (originele vergroting x20).

pele donker gepigmenteerde maculae en papulae. De prevalentie wordt bij de geboorte op 1-2% geschat. De voorkeurslokalisaties zijn de romp, benen en het hoofd-halsgebied.¹ Er worden twee subtypes van de naevus spilus onderscheiden, de naevus spilus maculosus en papulosus. De naevus spilus maculosus heeft een lichtbruine achtergrond met daarop gelijkmatig verspreide kleine donkere maculae. De naevus spilus papulosus kenmerkt zich door een lichtbruine macula met daarop kleinere donkerbruine papels en maculae met ongelijke grootte en rangschikking. Hierbij is vaak de lichtbruine macula al aanwezig bij de geboorte terwijl de gepigmenteerde papulae tijdens de kindertijd of adolescentie ontstaan.²

De naevus spilus kan gecombineerd voorkomen met andere laesies. Het ontstaan van een melanoom in een naevus spilus is zelden gerapporteerd, waarbij de naevus spilus maculosus hiermee vaker is geassocieerd dan de naevus spilus papulosus. De spitz-naevus komt zowel in combinatie met de naevus spilus maculosus als papulosus voor, in tegenstelling tot de naevus coeruleus die alleen in combinatie

met de naevus spilus papulosus voorkomt.² Bij een geagmineerde naevus coeruleus bevinden meerdere naevi zich bij elkaar in een huidgebied. Vaak zijn deze naevi congenitaal of ontstaan ze in de vroege levensjaren.³ Het voorkomen van de naevus spilus in combinatie met een geagmineerde naevus coeruleus is zeldzaam. Van de beschreven casus in de literatuur (tabel 1) en bij onze patiënt, was de naevus spilus aanwezig bij de geboorte en ontstonden de blauwe papels van de naevus coeruleus in de loop der jaren. Opmerkelijk is dat er bij alle beschreven casus nooit een solitaire naevus coeruleus in combinatie met een naevus spilus voorkwam, maar altijd sprake was van multipele blauwe papels of maculae. De vraag is of dit wordt veroorzaakt door het evolutiemechanisme van de naevus spilus. Naar de evolutie van de naevus spilus kijkend, heeft deze de neiging de lijnen van Blaschko te volgen. Tijdens de lyonisatie wordt willekeurig een van de twee X-chromosomen geïnactiveerd waardoor twee functioneel verschillende epidermale cellen naast elkaar in de embryonale huid komen te liggen. Aangezien de naevus spilus van epidermale afkomst is, volgt het de lijnen van Blaschko.⁴ De naevus coeruleus is afkomstig van de dendritische melanocyt. Tijdens de embryologische ontwikkeling migreren de melanocyten van de neurale lijst naar de epidermis. Tijdens deze migratie blijven de dendritische melanocyten in de dermis.⁵ Een duidelijke pathognomonische verklaring voor het altijd multipel voorkomen van de naevus coeruleus in combinatie met een naevus spilus ligt echter niet direct voor handen.

De combinatie van de naevus spilus en geagmineerde naevus coeruleus komt in de literatuur bij beide geslachten even vaak voor. De voorkeurslokalisaties zijn extremiteiten,⁶⁻¹³ gevolgd door de romp,¹⁴⁻¹⁷ waarbij maar zelden naevi spili in het gelaat voorkomen.^{10,17} De beschreven naevi zijn vaak groter dan 4 cm oplopend tot 20 cm. Opmerkelijk is dat wanneer een naevus spilus in combinatie met een naevus coeruleus voorkomt deze vaak een grotere omvang heeft dan wanneer de naevus spilus solitair voorkomt. Wanneer naevi spili in combinatie met een geagmineerde naevus coeruleus voorkomen, laten ze histopathologisch meestal een common blue naevus met daartussenin gebieden van lentigo simplex zien.^{6,8-14,16,17} Auteurs Cox et al.¹⁵ beschreven een gecombineerde geagmineerde naevus bestaande uit een junctional en cellulaire geagmineerde naevus met lokale junctional proliferatie. Een aantal plaquevormige naevus coeruleus waren geassocieerd met hyperplasie van eccriene klieren, epidermale cysten⁹ en gladde spiercellen met proliferatie van verdikte muscoli arrector pili.¹⁶ Bij één casus was de naevus spilus met naevus coeruleus geassocieerd met monomelische spinale musculaire atrofie, die was bevestigd met EMG, een mogelijk pathogenetisch verband blijft echter onduidelijk.¹⁰ Het voorkomen van een basaalcelcarcinoom in een bestaande naevus spilus is een aantal keer beschreven. Dit is echter zeldzaam en de combinatie van

Tabel 1. Beschreven casus van combinatie naevus spilus met geagmineerde naevus coeruleus.

Bron	Casus, n	Leef-tijd	Geslacht	Plaats	Omvang, cm	Ontstaan*	Histopathologie
Marchesi et al. ⁶	1	38	V	Linkerbeen	1 × 4	Volwassene	Common blue nevi met lentigo
Vion et al. ⁷	1	37	M	Rechterbil	-†	Volwassene	-
Ishibashi et al. ⁸	3	25	V	Linkerthoraxhelft	4 × 15	Geboorte	Common en cellulaire blue nevi met lentigo
		16	V	Linkerbovenbeen	2 × 8	Kindertijd	Common blue nevi met lentigo
		15	M	Rechterschouder	2 × 7	Geboorte	Common blue nevi met lentigo
Betti et al. ⁹	1	38	M	Linkerbovenbeen	4 × 7	Kindertijd	Common blue nevi met lentigo‡
Hofmann et al. ¹⁰	1	30	M	Hoofd en extremiteiten§	-	Geboorte	Common blue nevi met lentigo
Betti et al. ¹¹	1	37	V	Linkerbovenbeen	7 × 15	Volwassene	Common blue nevus met lentigo
Yoneyama et al. ¹²	1	85	V	Rechterbeen	10 × 20	Oudere	Common blue nevus met lentigo**
Simonetti et al. ¹³	1	30	M	Linkerbovenbeen	4 × 6	Volwassene	Common blue nevus met lentigo
Misago et al. ¹⁴	1	67	M	Linkerhypocondrium	-	Geboorte	Blue nevus met lentigo
Cox et al. ¹⁵	1	27	V	Romp	-	-	Combined nevus met lentigo††
Park et al. ¹⁶	1	31	M	Rechterbovenrug	5 × 9	Geboorte	Common blue nevus met lentigo ‡‡
Kiene et al. ¹⁷	1	29	V	Gelaat	-	-	Common blue nevi met lentigo
Toppe et al. ²⁴	-	-	-	-	-	-	-
Huidige casus	1	58	M	Hoofd	4 × 5	Volwassene	Common blue nevus ∞

* Ontstaan van de naevus coeruleus in de naevus spilus. De naevus spilus was bij alle casussen vanaf de geboorte aanwezig. † Onbekend. ‡ Hyperplasie van de eccrine klieren en ducti in de papillaire dermis met aanwezigheid van epidermale cysten. § Alleen de rechterkant van het lichaam was betrokken. || Superficieel basaalcelcarcinoom werd vlak naast de naevus coeruleus geobserveerd. ** Superficieel spreidend melanoom met een tumordikte van 1,8mm, pT2N0M0, stadium IB ontstaan in een naevus spilus. †† De combinatie van een junctional naevus met een cellulaire naevus coeruleus. ‡‡ Aanwezigheid van gladde spiercel hyperplasie. ∞ De klinische bevindingen bevestigen de diagnose van een naevus spilus.

beide laesies berust waarschijnlijk op toeval. Eén casus van een stadium IB/superficieel spreidend melanoom dat is ontstaan in een naevus spilus met een naevus coeruleus component is beschreven. Deze auteurs concludeerden dat het melanoom onafhankelijk van de bestaande laesie is ontstaan en er geen pre-existent verhoogd risico op maligne ont-aarding was bij de combinatie van de naevus spilus met de naevus coeruleus.¹² Er zijn minstens 33 casus beschreven van melanomen die zijn ontstaan in al bestaande naevi spili, meestal betrof dit een superficieel spreidend melanoom.¹⁸⁻²⁰ Risicofactoren voor het ontstaan van een melanoom waren congenitale naevi,²¹ dysplasie en een grote naevusomvang (> 20 cm).²² Vanwege het risico op maligne ont-aarding wordt follow-up van grote naevi spili aangeraden en is het advies verdachte naevi te excideren.¹⁹

LITERATUUR

- Schaffer JV, Orlow SJ, Lazova R, Bologna JL. Speckled lentiginous nevus: within the spectrum of congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2001;137:172-8.
- Vidaurri-de la Cruz H, Happle R. Two distinct types of speckled lentiginous nevi characterized by macular versus papular speckles. *Dermatol Basel Switz* 2006;212:53-8.
- Vélez A, del-Río E, Martín-de-Hijas C, Furió V, Sánchez Yus E. Agminated blue nevi: case report and review of the literature. *Dermatol Basel Switz* 1993;86:144-8.
- Hanayama H, Terashi H, Hashikawa K, Tahara S. Congenital melanocytic nevi and nevus spilus have a tendency to follow the lines of Blaschko: an examination of 200 cases. *J Dermatol* 2007;34:159-63.
- Zembowicz A, Phadke PA. Blue nevi and variants: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:327-36.
- Marchesi L, Naldi L, Parma A, Locati F, Cainelli T. Agminate blue nevus combined with lentigo. A variant of speckled lentiginous nevus? *Am J Dermatopathol* 1993;15:162-5.
- Vion B, Belaïch S, Grossin M, Préaux J. Developmental aspects of nevus spilus: review of the literature apropos of 7 cases. *Ann Dermatol Vénérologie* 1985;112:813-9.
- Ishibashi A, Kimura K, Kukita A. Plaque-type blue nevus combined with lentigo (nevus spilus). *J Cutan Pathol* 1990;17:241-5.
- Betti R, Inselvini E, Palvarini M, Crosti C. Agminate and plaque-type blue nevus combined with lentigo, associated with follicular cyst and eccrine changes: a variant of speckled

- lentiginous nevus. *Dermatol Basel Switz* 1997;195:387-90.
10. Hofmann UB, Ogilvie P, Müllges W, Bröcker EB, Hamm H. Congenital unilateral speckled lentiginous blue nevi with asymmetric spinal muscular atrophy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(2 Pt 2):326-9.
 11. Betti R, Inselvini E, Crosti C. Blue nevi and basal cell carcinoma within a speckled lentiginous nevus. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:1039-41.
 12. Yoneyama K, Kamada N, Mizoguchi M, Utani A, Kobayashi T, Shinkai H. Malignant melanoma and acquired dermal melanocytosis on congenital nevus spilus. *J Dermatol* 2005;32:454-8.
 13. Simonetti V, Grenzi L, Piana S, Albertini G, Longo C. Agminated blue nevus combined with nevus spilus: an uncommon association. *Int J Dermatol*, 2015;54: 215-6.
 14. Misago N, Narisawa Y, Kohda H. A combination of speckled lentiginous nevus with patch-type blue nevus. *J Dermatol* 1993;20:643-7.
 15. Cox NH, Malcolm A, Long ED. Superficial spreading melanoma and blue naevus within naevus spilus--ultrastructural assessment of giant pigment granules. *Dermatol Basel Switz* 1997;194:213-6.
- De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

De naevus spilus is een licht gepigmenteerde macula waarop meerdere kleine donkergekleurde maculae verspreid liggen. De licht gepigmenteerde macula wordt gekenmerkt door junctional proliferatie van melanocyten in een lentigineus patroon dat ook wordt gezien bij lentigo simplex. De kleine maculae vertonen verschillende morfologieën; junctional, samengesteld, of intradermaal, ook andere subtypen zijn beschreven. De naevus spilus gecombineerd met een geagmineerde naevus coeruleus is zeldzaam. In dit artikel bespreken we een casus van een naevus spilus gecombineerd met de geagmineerde naevus coeruleus en geven we een overzicht van eerder beschreven casus.

TREFWOORDEN

naevus spilus – geagmineerde naevus coeruleus - maligne melanoom

SUMMARY

Speckled lentiginous nevus (nevus spilus) is a pigmented cutaneous lesion manifesting as multiple small darkly pigmented macules generally superimposed on a more lightly pigmented background. This background is usually characterised by a junctional proliferation of melanocytes with a lentiginous distribution as typically seen in lentigo simplex; the hyperpigmented foci exhibit various morphologies usually representing junctional, compound or intradermal nevi although other subtypes have also been described. Speckled lentiginous nevus on the basis of agminated blue nevus is distinctly rare. In this article we report a case of a speckled lentiginous nevus with a striking component of agminated blue nevus and review previously reported cases.

KEYWORDS

speckled lentiginous nevus - agminate blue nevus - nevus spilus - malignant melanoma

Papulo-erythroderma van Ofuji

S. Koelman¹, C.W. van Haselen²

- ¹ Coassistent Dermatologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
- ² Dermatoloog, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

Correspondentieadres:

Silvia Koelman
Bredestraat 174
3011 RE Rotterdam
E-mail: s.koelman@erasmusmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een blanke vrouw van 83 jaar met in de voorgeschiedenis klachten die eerder werden geduid als irritatief eczeem presenteerde zich op de polikliniek Dermatologie met sinds enkele weken klachten van

jeukende, rode en schilferende huidafwijkingen gelokaliseerd over het gehele lichaam. Daarnaast was er sprake van plantaire hyperkeratose. Zij gebruikte reeds clobetasolpropionaat zalf 1 dd plus onbeperkt cetomacrogolcrème. De overige voorgeschiedenis vermeldde coxartrose. Er was geen sprake van atopie. Er was geen recent gestarte medicatie en zij gebruikte geen huidverzorgingsproducten anders dan clobetasolpropionaat zalf en cetomacrogolcrème. Zij douchte slechts eenmaal in de week.

Lichamelijk onderzoek

Er werd over het gehele lichaam, maar met name op de rug diffuse roodheid gezien met schilfering en krabeffecten. Opvallend is het sparen van de huidplooiën, het zogenoemde *deck chair*-fenomeen. Aan de voetzolen was er verder nog sprake van hyperkeratose met neiging tot fissuurvorming. Bij de hand-

palmen werden vergelijkbare maar minder ernstige afwijkingen gezien.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek

BSE 28 mm/uur (norm: < 30), Hb 7,0 mmol/l (7,5-10,0), leukocyten $6,5 \times 10^9/l$ (4,0-10,0), trombocyten $248 \times 10^9/l$ (150-400), eo's matig verhoogd: $0,53 \times 10^9/l$ (< 0,20), verdere leukocytdifferentiatie normaal. Bloedchemie inclusief glucose, elektrolyten, nierfunctie en leverenzymen: alles normaal. Screening op allergie voor inhalatieallergenen is negatief.

Histopathologisch onderzoek

De epidermis toont een geringe acanthose en spongiose met lymfocyten. In de dermis is er sprake van een lymfocytair, perivasculair ontstekingsinfiltraat met verspreid enkele eosinofiele granulocyten.

Conclusie

Het kan goed passen bij papulo-erythroderma van Ofuji. Geen aanknopingspunten voor een cutane maligniteit.

DIAGNOSE

Papulo-erythroderma van Ofuji.

THERAPIE EN BELOOP

Binnen enkele weken was er sprake van een exacerbatie onder gebruik van clobetasolpropionaat zalf. Er werd gestart met UVB-lichttherapie (psoriasischema) resulterend in een afname van de jeukklachten en huidafwijkingen. Na vier weken trad echter een recidief op onder UVB-lichttherapie die werd gecoupeerd met herstart van clobetasolpropionaatzalf. Het beloop hierna werd eveneens gekenmerkt door remissies en exacerbaties zonder evident uitlok-

kend moment. Er werd met patiënte besproken dat papulo-erythroderma van Ofuji een paraneoplastisch fenomeen kan zijn. In overleg met patiënte en dochter werd besloten om, gezien haar leeftijd en het ontbreken van verdere klachten, geen internistische screening te verrichten.

BESPREKING

Historie

In 1984 werden door Ofuji et al. in Japan vier patiënten beschreven met jeukende roodbruine plaques en papels, confluërend tot een erythrodermie.¹ De huidafwijkingen waren voornamelijk gelokaliseerd op het bovenlichaam en de extremiteiten. Opvallend daarbij was dat oksels, liesplooien, knieholtes, elleboogsplooien en andere huidplooien, zoals op de buik, gespaard bleven. Deze uitsparing van huidplooien op de romp wordt ook wel het *deck chair*-fenomeen genoemd, verwijzend naar zonanabidders in opklapbare ligstoelen op cruiseboten, die overal bruin worden of verbranden behalve in de plooien. Deze huidveranderingen gaan onder andere samen met een eosinofilie in het bloed, palmoplantaire hyperkeratose, lymfadenopathie en een verhoogd IgE.

Epidemiologie

Er zijn 170 casus bekend van papulo-erythroderma van Ofuji.² De meeste patiënten die beschreven zijn, zijn ouder dan 55 jaar, van het mannelijke geslacht en van Aziatische afkomst.

Pathogenese

De pathogenese is niet bekend.² Wel kan papulo-erythroderma van Ofuji geassocieerd zijn met onderliggende ziekten zoals (hematologische) maligniteiten en infecties, onder andere met hiv-infectie.³ Ook wordt er in verschillende studies door medicatie geïnduceerde papulo-erythroderma van Ofuji



Figuur 1. Rug met vooral erythrodermie met daarnaast nog enige papuleuze componenten. Opvallend is de sparing van de plooien, het zogenoemde 'deck chair' (ligstoel) fenomeen.



Figuur 2. Detail van figuur 1. Opnieuw is fraai de uitsparing van de plooien te zien.

beschreven, een diagnose die vaak gemist wordt vanwege het chronische beloop van de huidafwijkingen. Er zijn casus beschreven waar onder andere acetylsalicylzuur, furosemide of nifedipine als uitlokkende factor werden geïdentificeerd.^{4,5} Bij patiënten worden verhoogde percentages van interleukine IL-4-, IL-13- en IL-22-producerende CD4+ en CD8+ cellen gevonden in vergelijking met gezonde personen. Er wordt aangenomen dat T-helper (Th) 2-cellen een belangrijke rol in de pathogenese spelen.⁶ Bij patiënten worden dan ook meestal eosinofilie en een verhoogd serum IgE gevonden.

Klinische verschijnselen

Een meta-analyse uit 2010 van 170 casus onderscheidde 4 vormen: 1. Een primaire vorm (idiopathisch); 2. Een secundaire vorm (gerelateerd aan atopie, infecties, medicatie, paraneoplastisch); 3. Papulo-erythroderma als voorloper van een cutaan lymfoom; 4. Pseudo papulo-erythroderma. In dit artikel worden ook enkele major criteria beschreven. Major criteria: 1. Erythroderma. 2. Uitsparing van de huidplooiën (*deck chair*-fenomeen). 3. Pruritus. 4. Histopathologisch onderzoek dat een cutaan lymfoom of andere huidziekten uitsluit. 5. Afwezigheid van uitlokkende factoren, zoals interne maligniteiten met een zelfde klinische presentatie, infecties, medicatie en een atopische belasting. De diagnose kan verder ondersteund worden door het vinden van perifere bloed en/of weefsele eosinofilie en een verhoogd serum IgE.⁷

Therapie

Indien er sprake is van een onderliggende oorzaak (bijvoorbeeld maligniteit), deze in eerste instantie behandelen.

Verder is er symptomatische behandeling beschre-

ven met lokale corticosteroiden klasse III-IV, systemische corticosteroiden, UVB- of PUVA-therapie.⁸

CONCLUSIE

We beschrijven een patiënte met de klinische presentatie van papulo-erythroderma van Ofuji. Het betreft de idiopathische vorm. Bijzonder is dat het een niet-Aziatische vrouw betreft.

LITERATUUR

1. Ofuji S, Furukawa F, Miyachi Y, Ohno S. Papuloerythroderma. *Dermatologica* 1984;169:125-30.
2. Wakeel RA, Keefe M, Chapman RS. Papuloerythroderma: another case of a new disease. *Arch Dermatol* 1991;127:96-98.
3. Lonnee ER, Toonstra J, van der Putte SCJ, et al. Papuloerythroderma of Ofuji in a HIV-infected patient. *Br J of Dermatol* 1997;135:489-504.
4. Sugita K, Koga C, Yoshiki R, Izu K, Tokura Y. Papuloerythroderma caused by aspirin. *Arch Dermatol* 2006;142:792-3.
5. Just M, Carrascosa JM, Ribera M, Bielsa I, Ferrándiz C. Dideoxyinosine-associated Ofuji papuloerythroderma in an HIV-infected patient. *Dermatology* 1997;195:410-1.
6. Sugita K, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y. Drug-induced papuloerythroderma: analysis of T-cell populations and a literature review. *Acta Derm Venereol* 2009;89:618-22. doi: 10.2340/00015555-0712.
7. Torchia D, Miteva M, Hu S, et al. Papuloerythroderma 2009: two new cases and systematic review of the worldwide literature 25 years after its identification by Ofuji et al. *Dermatology* 2010;220:311-20.
8. Mutluer S, Yerebakan O, Alpsoy E, Ciftcioglu MA, Yilmaz E. Treatment of papuloerythroderma of Ofuji with Re-PUVA: a case report and review of the therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:480-3.

SAMENVATTING

Een 83-jarige blanke vrouw presenteerde zich met sinds enkele weken klachten van jeukende, rode schilferende huidafwijkingen over het gehele lichaam met opvallende uitsparing van de huidplooiën, het zogenoemde *deck chair*-fenomeen. Stansbiopten toonden een gering superficiael, perivasculair lymfocytair infiltraat met een eosinofilie. In het perifere bloed was er tevens sprake van eosinofilie. De opvallende uitsparing van de huidplooiën, de eosinofilie en het histologisch beeld maakten de diagnose papulo-erythroderma van Ofuji waarschijnlijk. Er werd gestart met UVB-lichttherapie in combinatie met clobetasolpropionaatzalf idd met tijdelijk effect. Papuloerythroderma van Ofuji wordt onder andere als paraneoplastisch fenomeen beschreven. In overleg met patiënte werd zij, gezien haar hoge leeftijd en het ontbreken van verdere klachten niet verwezen naar een internist voor verder onderzoek naar onderliggende oorzaken.

TREFWOORDEN

papulo-erythroderma van Ofuji – *deck chair*-fenomeen – paraneoplastisch

SUMMARY

A 83-year-old Caucasian woman presented with pruritic, red and scaly lesions over her entire body since a few weeks. The skinfolds were not affected, the so called 'deck chair sign'. Skin biopsies revealed a superficial perivascular lymphocytic infiltrate with eosinophils. There was also a peripheral blood eosinophilia. The sparing of skin folds, the peripheral blood eosinophilia and the histologic picture made the diagnosis papuloerythroderma of Ofuji likely. UVB light therapy was started in combination with clobetasol propionate ointment once a day with temporarily result. Papuloerythroderma is considered as a paraneoplastic phenomenon. The patient chose not to be referred to the department of Internal Medicine for further investigations in view of her age and lack of further symptoms.

KEYWORDS

papuloerythroderma of Ofuji – deckchair sign – paraneoplastic

PLANTEN EN HUID

Een botanische feuilleton

C.J.W. van Ginkel

*Dermatoloog, voorheen Deventer Ziekenhuis en
Universitair Medisch Centrum Utrecht*

*Correspondentieadres
Dr. C.J.W. (Kees) van Ginkel
E-mail: cjginkel@xs4all.nl*

Contact met sommige planten kan de huid ernstig beschadigen. Tot welke huidreacties en klinisch beeld dergelijk contact kan leiden, zal de meeste dermatologen genoegzaam bekend zijn alsook de symptomatische behandeling ervan. Om het geheugen in dezen toch nog even op te frissen volgt hieronder een kort overzicht van de verschillende huidreacties met bijbehorende pathofysiologie. Vermoedelijk ligt het een stuk moeizamer met onze gemiddelde kennis van de planten die deze narigheid kunnen aanrichten. Om in dit mogelijk hiaat van kennis te voorzien wordt vanaf nu in elk nummer van ons tijdschrift een bepaalde plant gepresenteerd. Door uitgebreide beschrijving van uiterlijke kenmerken, leefgebied van de plant alsook het gebruik ervan in combinatie met een aantal foto's wordt getracht een ieder wat meer vertrouwd te maken met deze botanische boosdoeners. In deze botanische feuilleton zal steeds de plant centraal staan en niet zozeer de huidreactie. Voorts worden in de literatuurlijst enkele naslagwerken genoemd die alle nog verkrijgbaar zijn, zij het meestal tweedehands. Het gebruik ervan is deels achterhaald door het internet.

HUDREACTIES OP PLANTEN

Toxische dermatitis

Ca 4-8 uur na contact met bijvoorbeeld een wolfsmelk (*Euphorbia*) ontstaat er branderige, rode zwelling, later gevolgd door blaren, natten en huidnecrose. Niet te stuiten drukt de reactie door om pas na 3-5 dagen zijn maximum te bereiken. Een uitgebreide secundaire bacteriële infectie zal het klinisch beeld compleet maken (figuur 1). Behandeling zal bestaan uit oraal prednisolon plus antibioticum, aangevuld met locale, indrogende therapie.

Phytophotodermatitis

Alleen in combinatie met zon/daglicht (UV-A) kunnen bepaalde planten zoals de berenklauw (*Heracleum*) deze huidreactie veroorzaken. Vergeleken met de toxische dermatitis wordt dit



*Figuur 1. Een uitgebreide toxische dermatitis ontstaan circa drie dagen na contact bij tuinieren met een wolfsmelksoort (*Euphorbia myrsinites*).*

klinisch beeld gedomineerd door vesikels en forse bullae, dikwijls in een lineair patroon. Opvallend is ook de cosmetisch storende hyperpigmentatie die deze reactie kan achterlaten en die pas na maanden tot een jaar zal verdwijnen (figuur 2).

In Nederland wordt deze reactie alleen in de zomerperiode half mei - eind augustus gezien. Aangezien de cofactor UV-A door glas gaat, kan deze reactie ook bij werk achter glas optreden zoals bij oogsten van bleekselderij in de kas. De inmiddels in onbruik geraakte oude naam 'dermatitis bullosa striata pratensis' geeft kernachtig de klinische karakteristieken weer. De toevoeging pratensis (weide) moet anno



Figuur 2. Hyperpigmentatie na een phytophotodermatitis. Het is onbekend welke plant de oorzaak was: wilde pastinaak, bereklauw?

2015 meer geduid worden als berm langs de weg, oeverrand of bosrand dan een weiland, aangezien een weiland tegenwoordig slechts een kille monocultuur van gras is.

Allergisch contacteczeem

Na sensibilisatie voor een laagmoleculair allergeen zoals de sesquiterpeenlactones (SL) uit de chryasant zal bij hernieuwd contact (elicitatie) een veelal chronisch eczeem ontstaan. Het gaat hierbij om een type IV-allergische reactie van het vertraagde type waarbij T-lymfocyten naast langerhanscellen de hoofdrol opeisen. Het onderscheid met bovengenoemde huidreacties is dat hierbij jeuk, schilfering en lichenificatie op de voorgrond staan, veelal in combinatie met een chronisch beloop (maanden - jaren) en soms een onbegrepen overgevoeligheid voor licht (chronische actinische dermatose) (figuur 3). Soms is er juist een acuut eczeem inclusief vesikels en bullae zoals bij contact met klimop.

In tegenstelling tot de bovengenoemde huidreacties kunnen bij een contactallergie plakproeven met bloem/blad als zodanig of de gezuiverde allergenen, bijvoorbeeld SL-mix, primine en tulipaline (α -methyleen- γ -butyrolactone), zonder meer uiterst zinvol zijn.

Type I (IgE-gemedieerde)-reactie

Klachten van de ogen (conjunctivitis), neus (rinitis) en longen (astma) bepalen de klinische presentatie meer dan de eventuele urticaria van de huid. De diagnose kan bevestigd worden door skinpricktesten met blad/bloem/stuifmeel, als zodanig af te lezen na 15 minuten. Bepaling van specifiek IgE in serum is meestal technisch niet haalbaar. Hoewel slechts bij uitzondering patiënten met deze klachten bij ons als dermatoloog terecht komen, is het toch zinvol enige kennis te nemen van dit ziektebeeld alsook de bijbehorende planten zoals de *Ficus benjamina*.



Figuur 3. Een 81-jarige man met allergie voor chrystanten (allergie voor sesquiterpeenlactones) en overgevoeligheid voor licht (CAD: chronische actinische dermatose). Opvallend is de uitgebreide lichenificatie plus induratie van de huid.

LITERATUUR

1. Lovell CR (ed). *Plants and the Skin*. Blackwell Scientific Publications, 1993. 272 pagina's. ISBN 9780632025626. (Engels; makkelijk leesbaar; praktisch/compact; ruim geïllustreerd; verkrijgbaar onder andere op Amazon.com)
2. Hausen BM (ed). *Allergiepflanzen Pflanzenallergene*. Ecomed, 1988. 332 pagina's. ISBN 3609640820. (Duits; diepgaand; veel structuurformules; ruim geïllustreerd; meer voor 'die-hards'; verkrijgbaar onder andere op Amazon.com)
3. Avalos J, Maibach HI (eds). *Dermatologic Botany*. CRC Press, 1999. 464 pagina's. ISBN 9780849373619 (Engels; matig praktisch; weinig plaatjes; veel zwartwit. Verkrijgbaar onder andere op Amazon.com)

Deel 1

De wolfsmelk (*Euphorbia*)

C.J.W. van Ginkel¹, R.C.H.M. Oudejans²

¹ Dermatoloog, voorheen Deventer Ziekenhuis en Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Bioloog, voorheen faculteit biologie, Universiteit Utrecht

Een kenmerk van alle wolfsmelksoorten (familie Euphorbiaceae) is dat direct bij afbreken of kneuzing van blad of stengel een wit, kleverig sap

tevoorschijn komt. Huidcontact met dit sap kan tot een ernstige, toxische dermatitis leiden: branderige roodheid, zwelling, blaren en zelfs necrose van de huid. De huidreactie komt traag (4-12 uur) op gang maar drukt wel door met een climax na circa 1 week. Behandeling bestaat uit lokaal/oraal corticosteroïd plus eventuele behandeling van secundaire bacteriële infectie.

In de vrije natuur komen wolfsmelksoorten vooral voor in warme en droge streken zoals rond de Middellandse Zee. Door het giftige sap zijn de planten gevrijwaard van de vraatzucht van de alom aanwezige geiten in deze streken. Een eldorado voor liefhebbers van deze eigenzinnige plantenfamilie is het eiland Madagaskar. Talrijke soorten wolfsmelk komen hier endemisch voor. In het koude Nederland komen de grote wolfsmelkplanten in de vrije natuur nauwelijks meer voor. Zelf heb ik slechts eenmaal de kruisbladige wolfsmelk (*E. lathyrus*) in Limburg gevonden. Wel zijn het weinig opvallende kroontjeskruid (*E. helioscopia*) en de nietige tuinwolfsmelk (*E. peplus*) algemeen aanwezig als onkruid in de tuin (vooral langs het grintpad), langs de bosrand en op akkers. Nooit heb ik overigens patiënten gezien die van deze soorten huidklachten hadden ondervonden.

Behalve door het witte melksap wordt de wolfsmelk gekenmerkt door saaiheid: geen fraaie opvallende



Figuur 1. *Euphorbia myrsinites*, een beetje vetplantachtige, wat saaie tuinplant.



Figuur 2. *Euphorbia polychroma*: een decoratieve tuinplant. De charme van de plant ligt in de subtiele schakering van de bladkleur: een spectrum van lichtgeel tot donkergroen.

bloemen. Bij goed kijken zijn alleen minuscule geelgroene bloempjes zichtbaar. Wolfsmelksoorten zien er vaak wat vlezig (succulent) uit waardoor ze doen denken c.q. verward worden met vetplanten en cactussen.

Voor de dermatologische praktijk gaat het in Nederland allereerst om de wolfsmelk als tuinplant. Deze wordt vooral aangeplant omwille van de decoratieve, groene of geelgroene bladeren.

Bekende soorten zijn de *E. myrsinites* (beetje vetplantachtig; figuur 1), *E. polychroma* (geelgroen blad; figuur 2) en de vaak forse *E. characias* (dor en saai; figuur 3). Bij het wieden van de tuin, eventueel met een mesje, kan men gemakkelijk met het sap in huidcontact komen. Het zweet afvegen van het gelaat met de met sap gecontamineerde hand zal het klinisch beeld compleet maken.

Als kamerplant kunnen genoemd worden de *E. trigona* (stam inderdaad driehoekig; figuur 4) en de christusdoorn (*E. milii*), beide min of meer uit grootmoeders tijd. De rond kerst veel verkochte kerstster (*E. pulcherrima*) is weliswaar een wolfsmelk, toch geven ze nauwelijks problemen. Alleen bij de kwekers die > 1000 planten per dag hun handen laten passeren, kan wat eczeem ontstaan. Grappig is dat de kerstster gekocht wordt om zijn felrode of soms gele "bloemen" maar deze bloemen zijn alleen maar de gekleurde schutbladen, de echte bloempjes zijn nauwelijks te zien.

Aparte vermelding verdient de *E. fulgens* (figuur 5). Deze wolfsmelk wordt in de wintermaanden als snijbloem aangevoerd vanuit Zimbabwe. Deze wordt ook dikwijls als bloemdecoratie op kleding bij bruiloften gebruikt. Treurig was het verhaal van de zus van de bruid die de avond tevoren ijverig alle bloemdecoraties had gemaakt waarbij door de emotie van de komende dag menig traantje werd weggepinkt. Op de dag zelf lag zij moederziel alleen met een forse zwelling van handen, gelaat en ogen met natte lappen erop in bed. Als schrale troost kon zij twee weken later en na een stevige prednisonkuur



Figuur 3. *Euphorbia characias*, een forse tuinplant, wel tot een krappe meter hoog en breed uitstoevend. Beetje dor en saai, iets voor de echte tuinliefhebber.

de huwelijksvideo bekijken.

Met het vele toerisme naar exotische oorden kan de beach-apple tree (*Hippomane mancinella*) niet onvermeld blijven. Deze 6-10 m hoge boom, ook wel manzanillaboom genoemd, is evenzeer een lid van de wolfsmelkfamilie als de nietige tuinwolfsmelk uit onze tuin. De boom komt veelvuldig voor aan de rand van tropische stranden in de *Caribbeans* inclusief Aruba, Bonaire en Curaçao. De naam manzanilla verwijst naar de kleine appelvormige vruchten (appeltje/spaans > manzanilla) die overigens knap giftig zijn. De boom scheidt een toxisch sap af en alleen zitten onder de boom, vooral om te schuilen voor een tropische regenbui, is al voldoende om uitgebreide 'brandwonden' (= toxische dermatitis) op te lopen waarmee de droomreis naar de tropen abrupt ten einde komt. Op de meeste Caribische eilanden staan overigens waarschuwingborden of zijn de bomen met een rood kruis of rode band gemarkeerd. Vanzelfsprekend nodigt het toxische karakter van de wolfsmelk uit tot uitgebreid onderzoek. Als

dermatoloog beschikken we sinds kort voor behandeling van actinische keratose over Picato® gel. Dit middel met ingenolmebutaat als actief agens is afkomstig uit *E. peplus*, daartoe gekweekt in Australië. Ook de in kankerresearch veel gebruikte phorbolesters zijn- in ieder geval oorspronkelijk- van de wolfsmelk (*Croton tiglium*) afkomstig. De keerzijde van al dit goede is het ricine: een eiwit dat kinderlijk eenvoudig uit de pulp van de op grote schaal in de tropen gekweekte wonderolieboom (*Ricinus communis*), eveneens een euphorbia-soort, geïsoleerd kan worden. Ricine is een van de meest potente gifsoorten (0,3 mg zou al fataal zijn voor een volwassene) waarover de mensheid nu beschikt. Het staat dan ook op lijst 1 van de Chemical Weapon Convention naast meer bekende namen als mosterdgas en sarin. Kortom, de doorgaans toch wel saai ogende wolfsmelk blijft een uitermate fascinerende plant, allereerst toch voor dermatologen.



Figuur 4. *Euphorbia trigona*: een onverwoestbare cactusachtige kamerplant uit voorbije tijden.



Figuur 5. *Euphorbia fulgens*, een snijbloem in de kleuren oranjebruin tot ivoorwit, vooral gebruikt als decoratie.

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Kobalt

H. Verhagen

Basisarts, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:
Hannah Verhagen
E-mail: hr.verhagen@vumc.nl

Bij kobalt denk u misschien aan de kleurstof, kobaltblauw. Of u herinnert zich kobalt als scheikundig element in het periodiek systeem, een onedel metaal. Kobalt komt ook voor in de voeding (in vitamine B12), en is op deze manier essentieel voor ons bestaan. Daarnaast kan kobalt contactallergische reacties veroorzaken. Bij contactallergisch eczeem is er een type IV-allergie ontstaan, ten gevolge van contact met een bepaald allergeen. Er zijn duizenden chemicaliën en plantaardige stoffen die een contactallergie kunnen opwekken. Meestal zijn het kleine moleculen (< 500 kd), die makkelijk door de epidermis kunnen dringen. Kobalt is een van deze allergenen.

Kobalt wordt al duizenden jaren door ons mensen gebruikt, voornamelijk voor het kleuren van potten en glas. In 1735 werd het element ontdekt door de scheikundige G. Brandt. Sinds 1930 is er een duidelijke toename in het gebruik opgetreden; het wordt toegepast in metalen legeringen en als kleurstof, bindmiddel en droger. Daarnaast komt het voor als radioactief isotoop, gebruikt in de radiotherapie bij de behandeling van kanker. Het is begrijpelijk dat er ruimschoots gelegenheid is voor sensibilisatie. In

de meeste gevallen wordt de allergie uitgelokt door contact met kobaltbevattend gereedschap, sieraden, make-up en tatoeage-inkt. Arbeidsgerelateerde risicogroepen worden gevormd door werknemers in de metaalindustrie, metselaars (cement bevat kobalt) en bij pottenbakkers. De blootstelling bij pottenbakkers is te danken aan het contact met het kobaltblauwe pigment. Dit wordt gebruikt om de gele kleur te neutraliseren geproduceerd door ijzeroxide in klei. Niet alle kobaltbevattende producten kunnen een allergie veroorzaken. Als er te weinig moleculen vrijkomen uit het product, zullen zij onvoldoende de huid penetreren om een allergie te kunnen veroorzaken. Kortgeleden is de *cobalt spot test* ontwikkeld, waardoor de mogelijke bronnen beter kunnen worden ontdekt. Hierbij wordt met een wattenstokje met druppels van een kobaltoplossing dertig seconden gewreven over het te testen oppervlak. Een kleurverandering van de gele oplossing naar rood geeft het vrijkomen van kobaltionen aan. Zo zal, na het stellen van de diagnose kobaltallergie, het mijden van kobalt worden vergemakkelijkt. Daarnaast leidt dit eventueel tot het ontdekken van nieuwe bronnen.

Contactallergie voor kobalt is samen met nikkel en chroom het meest voorkomende contactallergie veroorzaakt door een metaal. Deze allergieën komen vaak gelijktijdig voor in een individu, omdat de blootstelling aan deze ubiquitaire allergenen ook gelijktijdig plaatsvindt. De prevalentie van nikkel (8,6%)¹ en chromiumallergie (3,3%)² ligt hoger dan kobaltallergie. Epicutane testen zijn bij patiënten met eczeemklachten positief voor kobalt in 6,2%-8,8% van de gevallen.³ Omdat dit gaat om patiënten met eczeemklachten wordt de prevalentie onder de algemene bevolking lager geschat. Het is bij een positief geteste patiënt met een geïsoleerde kobaltallergie nog moeilijk te achterhalen waar de blootstelling aan kobalt precies plaatsvindt. Recentelijk verschenen onderzoek van D. Bregnak et al. probeert hier verandering in te brengen.⁴

In het onderzoek wordt bekeken of er verband is tussen eczeemklachten verergerd door contact met leer en een kobaltallergie. Kobalt wordt in leer gebruikt als 'stabilisator' van de verf. Voordat leer wordt gekleurd wordt het eerst bewerkt met kobalt, zodat de verf goed blijft zitten op het leer. De aanleiding van het onderzoek is een casereport over een 66-jarige man met eczeemklachten, die bleken te zijn veroorzaakt door het kobalt dat vrijkwam uit zijn leren bank.



Kobalt

Bron: Wikimedia Commons - Alchemist-hp

In het onderzoek worden in de tijdsperiode van 2003-2012 804 patiënten geselecteerd. Zij krijgen epicutane testen en worden in twee groepen verdeeld. De ene groep heeft resultaten passend bij een kobaltallergie (zonder chroomallergie). De andere groep heeft dat niet. Beide groepen beantwoorden een lijst met vragen over het eczeem en de mogelijke veroorzakers ervan. Hieruit komt naar voren dat leer de meest voorkomende bron is van eczeemklachten. Patiënten met een kobaltallergie hadden vaker eczeemklachten door blootstelling aan leer in vergelijking met de controlegroep.

CONCLUSIE

Er is sprake van een associatie tussen kobaltallergie en een voorgeschiedenis van eczeem veroorzaakt door blootstelling aan leer. Mede door dit artikel lijkt het erop dat kobalt niet moet worden onderschat tijdens de zoektocht naar veroorzakers van contactallergische klachten, kobalt heeft een grotere klinische relevantie dan gedacht. Meer onderzoek zal nodig zijn om deze hypothese te kunnen bevestigen, immers, de bronnen van blootstelling aan kobalt blijven nog steeds gedeeltelijk onbekend.

LITERATUUR

1. Thyssen JP, et al. The epidemiology of contact allergy in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermat* 2007;57:287-99.
2. Thyssen JP, et al. The prevalence of chromium allergy in Denmark is currently increasing as a result of leather exposure. *Br. J Derm* 2009;161:1288-93.
3. Uter W, et al. The European baseline series in 10 European countries, 2005/2006: results of the European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermat* 2009;61:31-8.
4. Bregnak D, et al. Association between cobalt allergy and dermatitis caused by leather articles – a questionnaire study. *Contact Dermat* 2014;72:106-14.
5. Budinski KG, Budinski MK, *Materiaalkunde*. 2009. Pearson Prentice Hall, cop. 2009, Amsterdam.
6. Rustemeyer T, Elsner P, John SM, Maibach HI. (eds.) *Kanerva's Occupational Skin Diseases, Volume 1, 2nd Edition*, Springer Verlag, Berlin, 2012.
7. Midander KI, Julander A, Skare L, Thyssen JP, Liden C. The cobalt spot test-further insights into its performance and use. *Contact Dermat* 2013;69:280.
8. Thyssen JP, et al. Consumer leather exposure: an unrecognized cause of cobalt sensitization. *Contact Dermat* 2013;69:276-9.
9. Thyssen JP, et al. Cobalt sensitization and dermatitis: considerations for the clinician. *Dermatitis* 2012;23:203-9.
10. Hamanna D, Carsten R, Thyssen JP. The impact of common metal allergens in daily devices. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:525-30.

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

OUDE PROEFSCHRIFTEN

Het quotiënt cholesterol/ phosphorlipoid bij dermatosen, M.K. Polano, 1934

W.A. van Vloten

Lid Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie

Correspondentieadres:

Willem van Vloten

E-mail: w.a.vanvloten@wxs.nl

Op vrijdag 23 november 1934 verdedigde Machiel Karel Polano in Leiden zijn onderzoek betreffende het quotiënt cholesterol/phosphorlipoid bij dermatosen.

Dan klinkt er gerinkel op de gang. De deur van de Senaatskamer gaat open. Daar komt de pedel in toga en met staf binnen en spreekt de gevleugelde woorden "hora est" als teken dat de spreker onmiddellijk dient te stoppen.

De promotiecommissie trekt zich terug voor beraadslaging. Na enige tijd komt de commissie terug om de promovendus te berichten dat besloten is hem het doctoraat te verlenen. Dan wordt de bul, inmiddels getekend door de rector magnificus prof. dr. W. van der Woude en promotor prof. dr. H.W. Siemens, aan de zojuist gepromoveerde overhandigd, waarna het laudatio door de promotor wordt uitgesproken.

En zo gaat het 80 jaar later nog steeds.

VRAAGSTELLING

Uit ander onderzoek was gebleken dat naast cholesterol ook andere lipoiden belangrijk waren in het bloed. Hieruit volgde de vraagstelling voor dit onderzoek en wel naar de verhouding van lipoiden en cholesterol bij psoriasis en xanthomatosis.

Uitvoerig worden de methoden beschreven ter bepaling van het cholesterol, de phosphorlipoiden en het totale vrijvetzuurgehalte van het bloed. Zo eenvoudig als het anno 2015 is om cholesterol en phosphorlipoiden in het bloed te meten, zo omslachtig was dit in de jaren dertig van de vorige eeuw. Om

dit te illustreren wordt een stukje geciteerd uit het proefschrift van Polano over de methode om cholesterol te meten in het bloed en plasma.

"Nadat de patiënten een half uur gelegen hebben, om de eventuele invloed van beweging uit te schakelen, wordt met een platina naald venaepunctie gedaan en 15 cc. bloed opgevangen in een gegra-deerde reageerbuis, die reeds 0,15 cc. van een 20% kaliumoxalaatoplossing bevat. Bloed en oxalaat moeten direct gemengd worden, hierbij dient schudden vermeden te worden, omdat anders haemolyse optreedt.

2cc. bloed laat men uit een Ostwald pipet in een maatkolfje van 50 cc. druppelen, dat ongeveer 40 cc. van een Bloors alcohol-aether-mengsel bevat, op zodanige wijze, dat een fijnvlokkig neerslag ontstaat. Het alcohol-aether mengsel wordt gemaakt door 3 delen absolute alcohol, die op kopersulfaat bewaard wordt, in een mengcilinder te mengen met 1 deel aether pro narcosin."

De methode om het phosphorlipoidgehalte van bloed en plasma te meten wordt eveneens zeer uitgebreid beschreven.

Literatuuronderzoek over de rol van lipoiden bij eczeem en urticaria blijkt onduidelijk en met elkaar in tegenspraak te zijn. Desondanks meende Polano dat er voldoende redenen waren om het lipoidgehalte van het bloed bij eczeem en urticaria nader te onderzoeken.

Ook bij psoriasis zouden lipoiden mogelijk een rol kunnen spelen. Reden voor Polano om dit onderzoek bij patiënten met eczeem en psoriasis te herhalen.

Uitvoerig worden de verschillende theorieën beschreven die er destijds waren over het ontstaan van xanthomen. Dat ook xanthomen kunnen optreden bij personen met een normale cholesterolspie-

gel in het bloed maakt de verschillende theorieën interessant. Siemens meende dat een cholesterophilie van de weefsels de conditio sine qua non is voor het ontstaan van xanthomen en dat de hypercholesterolaemie een nevenoorzaak is.

Over de pathogenese van xanthomen worden de verschillende theorieën beschreven die in de literatuur te vinden waren. Volgens Polano moeten deze worden toegeschreven aan de verwarrende nomenclatuur van deze aandoeningen.

De verschillende indelingen van xanthomatosen zijn uitvoerig in de wetenschappelijke literatuur beschreven.

Polano gaf de voorkeur aan de volgende indeling van Urbach:

- 1 infiltratie xanthelasmata, meestal vergezeld van hypercholesterolaemie, onder te verdelen in:
 - a. xanthelasma palpebrarum
 - b. symptomatische xanthelasma (bij diabetes of leverafwijkingen)
 - c. essentieel xanthelasma, door Polano verder onderverdeeld in
 - a. *xanthelasma papulosum sive tuberosum multiplex*
 - b. *xanthelasma dissiminatum*
- 2 resorptie xanthelasmata
- 3 xantheloiden
- 4 xanthomen, dus echte blastomen

Bij zijn eigen onderzoek werd bij vijf groepen personen het cholesterol- en phosphorlipoidgehalte van het plasma en het bloed onderzocht.

Dit betrof twintig normale personen, vijf patiënten met eczeem, twintig patiënten met psoriasis, zes patiënten met algemene xanthelasma tuberosum en twaalf patiënten met xanthelasma palpebrarum.

RESULTATEN (TABEL 1)

Bij alle personen werd het cholesterol- en phosphorlipoidgehalte van het plasma en het bloed bepaald. De resultaten van de twintig normale personen (vijftien mannen en vijf vrouwen) werden als referentie gebruikt.

Bij de vijf patiënten met eczeem werden geen duidelijke afwijkingen in het lipoidgehalte van het bloed aangetoond. Daarom werd deze groep niet verder onderzocht.

Bij de twintig patiënten met uitgebreide, onbehandelde psoriasis bleken er geen reële verschillen te bestaan tussen de componenten van het lipoidspectrum ten opzichte van normale personen. Deze resultaten staan tegenover de bevindingen uit de literatuur waarbij bij patiënten met psoriasis een verhoging van het cholesterolgehalte van het serum gevonden werd.

In de literatuur worden slechts enkele gevallen van de zeldzame xanthelasmatoses multiplex beschreven. Polano onderzocht zes patiënten, dit zijn de meeste van de in Nederland bekende gevallen.

De afwijkingen bestaan uit kleine tot enkele centimeters grote gele, soms paarsrode tumoren. Deze kunnen op verschillende plekken van het lichaam voorkomen. Er werden geen afwijkingen aan inwendige organen gevonden.

Polano ontdekte dat alle zes patiënten een enorm verhoogd cholesterolgehalte van het plasma en in mindere mate van het bloed hadden. Het plasma-phosphorlipoidgehalte was bij alle zes patiënten duidelijk verhoogd. Ook het quotiënt cholesterol/phosphorlipoiden was in alle gevallen veel groter dan normaal.

Tabel 1. Samenvatting van de resultaten van het onderzoek.

personen	n	Cholesterolgehalte			Phosphorlipoidgehalte			Quotiënt cholesterol/ phosphorlipoid	
		plasma	bloed	cellen	plasma	bloed	cellen	plasma	bloed
		mg%	mg%	gr/l	mg%	mg%	g/l		
normale	20	205 ± 41	186 ± 28	1,6 ± 0,2	8,6 ± 1,3	11,1 ± 0,7	15 ± 1,3	23,9 ± 2,6	17,0 ± 1,8
psoriasis	20	190 ± 41	183 ± 26		7,8 ± 1,0	10,6 ± 0,8		24,3 ± 2,6	17,0 ± 1,9
xanthelasma tuberosum	6	755	547		19	18		40	30
xanthelasma palpebrarum	12	232 ± 49	204 ± 31		9,1 ± 1,7	11,1 ± 0,7		25,6 ± 1,9	18,6 ± 1,9

n = aantal personen

Volgens hem is dit quotiënt niet de voornaamste oorzaak van de xanthelasmatosi. Voor het ontstaan van deze xanthomen is een hypercholesterolemie met een toename van andere lipidebestanddelen van het bloed nodig.

Daarnaast moet nog een factor aangenomen worden namelijk een cholesterophilie van de weefsels zoals Siemens reeds opmerkte.

Bij de twaalf patiënten met xanthelasmata palpebrarum bevonden de afwijkingen zich aan een of meer oogleden. Het zijn gele gladde of iets verheven infiltraten in de oogleden. Inwendige afwijkingen werden hier ook niet gevonden. Bij histologisch onderzoek zijn er xanthoomcellen in de dermis te vinden. Uit zijn onderzoek blijkt dat het quotiënt cholesterol/phosphorlipoid hoger is dan bij normale personen. Deze verhoging is niet significant. De absolute hoeveelheid lipoïdebestanddelen van het bloed is niet verhoogd. Dit is een sterk argument voor de theorie, dat een lokaal proces verantwoordelijk is voor het ontstaan van deze aandoening. Ook hier moet een cholesterophilie van de huid aangenomen worden.

CONCLUSIE

De conclusie van zijn onderzoek is dat xanthelasmata multiplex en xanthelasmata palpebrarum verschillende aandoeningen zijn, dit blijkt zowel uit de morfologie als de bloedchemie.

Zijn laatste twee stellingen geven uiting aan zijn liefde voor de bergsport.

- “Hoogteziekte en bergziekte zijn niet identiek.”
- “Acclimatisatie op grote hoogten komt in de eerste plaats tot stand door een verhoogde functie van respiratie en circulatie apparaat.”

Noot over de spelling

Op verzoek van de auteur is in de tekst de spelling van de medische terminologie aangehouden zoals deze door Polano is gebruikt en is de spelling niet aangepast naar de huidige Nederlandse spelling (volgens Pinkhof). Bijvoorbeeld phosphorlipoid is tegenwoordig fosfolipoid.



Figuur 1. P.R. xanthelasma tuberosum multiplex



Figuur 2.
Xanthelasma
disseminatum
(geval Siemens)

Figuur 1 en 2. Illustraties uit het proefschrift van Polano.

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

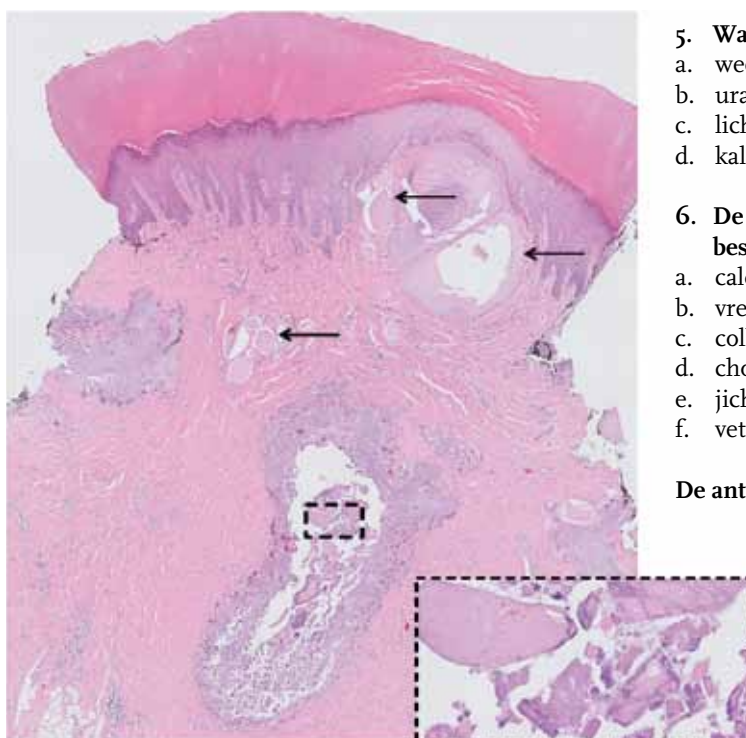
A.M.R. Schrader¹, P.K. Dikrama², T. Middelburg³, V. Noordhoek Hegt⁴

- ¹ Aios Pathologie, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zorggroep Twente, Hengelo
- ⁴ 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 de klinische gegevens van de casus niet vermeld. Iedere quizbespreking wordt afgesloten met een tabel 'Van kliniek naar histologie' waarin de samenhang tussen kliniek en histopathologie wordt verklaard.



CASUS 21 (FIGUUR 1)

1. De afwijking is gelokaliseerd in de:
 - a. epidermis
 - b. adnexen
 - c. dermis
 - d. subcutis
2. De epidermis toont:
 - a. atrofie en orthokeratose
 - b. hypogranulose en parakeratose
 - c. acanthose en hyperkeratose
3. Van welke locatie is dit biopt vermoedelijk afkomstig?
 - a. handpalm of voetzool
 - b. behaarde hoofd
 - c. genitaal gebied
 - d. neus
4. Wat wordt aangewezen door de zwarte pijlen?
 - a. getromboseerde vaatjes
 - b. kalk
 - c. granulomen
 - d. colloïd
 - e. cholesterol
5. Wat wordt aangegeven in het kader?
 - a. weefselnecrose
 - b. uraatkristallen
 - c. lichaamsvreemd materiaal
 - d. kalk
6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:
 - a. calcinosis cutis
 - b. vreemdlichaamsgranulomen
 - c. colloïd milium
 - d. cholesterolembolieën
 - e. jichttofus
 - f. vetnecrose

De antwoorden vindt u op pagina 384.

Figuur 1.

PRAKTIJKVOERING

Mindfulness-based stress reduction in de dermatologische praktijk

Een aanvulling voor de dermatologische zorg?

C. Kennedy

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Mauritskliniek Den Haag

*Correspondentieadres:
C. Kennedy
Mauritskliniek Den Haag
Louis Couperusplein 2
2514 HP Den Haag
E-mail: ckennedy@mauritsklinieken.nl*

Als vervolg op artikel *Mindfulness in de dermatologische praktijk; een beknopte introductie* wordt in dit artikel ingegaan op het aanbieden van mindfulnessstechnieken in de vorm van de officiële achtweekse *Mindfulness Based Stress Reduction* (MBSR) training aan een groep psoriasispatiënten van de Mauritskliniek.¹ De ervaringen opgedaan tijdens deze MBSR-training worden in dit artikel beschreven. Programma's die het meest frequent gebruikmaken van mindfulnessstechnieken zijn de MBSR en de *Mindfulness-Based Cognitive Therapy*.^{2,3} MBSR is eind jaren zeventig van de vorige eeuw ontwikkeld aan de University of Massachusetts Medical Center door Jon Kabat Zinn. Hij ontdekte dat de mindfulnessstechnieken niet alleen een bijdrage leverden aan het op een gezondere manier omgaan met alledaagse stressoren, maar ook dat de grondhouding ten aanzien van de gezondheidsklachten vriendelijker en milder werd.^{2,4,5} Opmerkelijk met betrekking tot onze lichamelijke en geestelijke reacties in stressvolle situaties kan ons inzicht geven over onze manier van omgaan met klachten (coping) en over de eventuele negatieve gevolgen die ongezonde copingstrategieën met zich meebrengen.² In de dermatologische praktijk krijgen we vaak te

maken met patiënten die veel stress ervaren van hun chronische huidaandoening. De veel gestelde vraag "kan het stress zijn dokter?" zal de dermatoloog bekend in de oren klinken. Deze vraag geeft ons ook de mogelijkheid om verder door te vragen naar wat er dan bedoeld wordt met 'stress'.⁶⁻⁸ Het geeft een kijk in de belevingswereld van de patiënt waarbij oordelen over en veroordelen van de huidziekte een rol spelen. Vaak wordt stress als oorzaak van de exacerbatie van de huidaandoening aangegeven en wordt stress ook gezien als de reden voor de verminderde levenskwaliteit.⁹

Het is vanuit de (psycho)dermatologische invalshoek van belang een goed beeld te krijgen van de (stress) reactiepatronen van de patiënt. Het in beeld krijgen van de cognities en gedragingen van de patiënt, en het bepalen van de invloed die de huidaandoening heeft op de kwaliteit van leven, zijn belangrijke onderdelen van het behandelplan.⁷⁻¹⁰

Het is de taak van de dermatoloog (eventueel als lid van een multidisciplinair team) om te evalueren hoe de huidafwijking een rol speelt bij het onderhouden van de stressvolle levenssituatie en vice versa.

In het geval van psoriasis wordt verondersteld dat mindfulness de psoriasispatiënten kan helpen bij het loskoppelen van de emotionele reacties die de cognitieve en fysieke 'triggers' met zich meebrengen. Mindfulness kan op die manier een bijdrage leveren aan een vermindering van de fysiologische opwindings (arousal) en van de psychologische stress.¹¹⁻¹⁴

Tijdens de MBSR-training wordt er gebruikgemaakt van ervaringsgerichte oefeningen ('doe-') en reflectieoefeningen om het ontwikkelen van mindfulness te stimuleren. De formele oefeningen bestaan uit: zitten in aandacht, bewegen in aandacht met behulp van liggende en staande yogaoefeningen en een

liggende bodyscan (een bodyscan is een oefening waarbij men elk lichaamsdeel aandacht geeft door er bij 'stil te staan' en het bewust probeert te ervaren).¹ Naast de doeoefeningen zijn er ook reflectieoefeningen om het geleerde in perspectief te plaatsen. Dit vindt plaats via de *inquiry* waarbij de train(st)er dieper ingaat op de ervaringen die opgedaan zijn. Gezien mijn eigen positieve ervaringen met mindfulness technieken in de dagelijkse praktijk was het logische vervolg daarvan om de achtweekse MBSR-training aan te bieden aan een groep van patiënten; in dit geval patiënten met psoriasis.¹

Alhoewel deze training niet werd opgezet als een officiële interventiestudie dienden zich wel verschillende vragen aan:

- Hoe wordt zo'n training ontvangen in de setting van een dermatologische praktijk?
- Welke lessen kunnen we leren van het aanbieden van zulke trainingen als onderdeel van een multidisciplinaire aanpak voor patiënten met een chronische huidaandoening zoals psoriasis?
- Welke (klinische) parameters kun je als onderzoeker gebruiken om een indruk te krijgen van de klinische effecten van een dergelijke training?

METHODEN

Het achtweekse MBSR-programma werd gratis aangeboden aan negen patiënten. Om de drempel om mee te doen zo laag mogelijk te houden voor deze nog vaak onbekende methode werden de patiënten door de auteur persoonlijk benaderd. Aan de patiënten werd vooraf uitgelegd wat de inhoud zou zijn van de training en werd verzocht informatie te geven over de uitgebreidheid van de psoriasis en over hun kwaliteit van leven. Ook werd gemeld dat wel of niet meedoen aan de training geen consequenties zou hebben voor hun dermatologische zorg en dat alle informatie geanonimiseerd zou worden.

Informed consent werd verkregen. Patiënten werd verzocht aan het gehele programma mee te doen. De op het moment van de intake gebruikte medicatie werd tijdens de duur van het onderzoek gecontinueerd. De training en het afnemen van additionele geanonimiseerde data tijdens de training werden geaccordeerd door de Medisch Ethische Commissie van de Mauritskliniek. De patiënten volgden onder begeleiding van twee psychologen die tevens getraind waren als mindfulnessstrainer het achtweekse MBSR-programma. In een logboek werden zaken bijgehouden die belangrijk waren voor patiënten in de groep. Aan het einde van het programma werd er met elke patiënt besproken wat de waarde was geweest van de training. De patiënten werden groepsgewijs begeleid bij het oefenen van de verschillende componenten van de training. Per sessie werd een thema behandeld. Zo varieerden de reflectie en de ervaringsgerichte onderwerpen van sessie tot sessie. De onderwerpen die aangeboden werden waren onder andere: de automatische piloot, het omgaan met obstakels, de aandacht voor de ademhaling, erbij blijven, toelaten en/of accepteren

van wat is, het leren inzien dat gedachten geen feiten zijn, de vraag hoe men het beste voor zichzelf kan zorgen en het aanvaarden van verandering.

De voor het onderzoek geselecteerde patiënten werden voor en na het MBSR-programma door de dermatoloog klinisch beoordeeld. Kwantitatieve data bestonden uit Skindex-29, DLQI, PASI en een VAS (*Visual Analogue Scale*)-score.¹⁵⁻¹⁹ Op de VAS 1 en 2 van 20 cm kon de deelnemer aangeven hoe ernstig de beleving van de psoriasis was. De bijbehorende vraag bij VAS 1 was: Hoe 'erg' is de psoriasis nu? Hierbij stond bij nul 'slecht' en bij de hoogste waarde 'goed'. Bij VAS 2 was de vraag: "Hoeveel invloed heeft de psoriasis nu op uw leven?" De nul representeerde 'heel veel invloed' en het andere uiteinde representeerde 'weinig invloed'. De PASI en VAS werden door de dermatoloog afgenomen ter objectivering van de ernst van de psoriasis. De kwaliteit van leven werd geëvalueerd met behulp van de Skindex-29 en de DLQI.

KWANTITATIEVE RESULTATEN

Totaal hebben negen patiënten het hele achtweekse programma doorlopen.

De groep bestond uit vier vrouwen en vijf mannen. De leeftijdsrange voor de vrouwen was 32-69 jaar en voor de mannen 24-65 jaar.

Tabel 1 toont de uitslagen voor de VAS 1 en VAS 2, PASI, Skindex-29 en DLQI.

Hieruit blijkt dat de gemiddelde waarden voor VAS 1 en VAS 2 na de interventie hoger zijn; hetgeen overeenkomt met de gerapporteerde verbetering.

De waarden voor de PASI, Skindex-29 totaal en de diverse domeinen van de Skindex-29 (symptomen, emoties, functioneren) en de DLQI zijn na de training lager. Lagere waarden in Skindex-29 en DLQI komen overeen met een verbetering van de levenskwaliteit na de training. De Skindex-29 werd ook per domeinscore bekeken, waarbij hogere scores op een slechtere kwaliteit van leven duidt. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de gemiddelde waarden van de gemeten parameters. Vervolgens werd ter vergelijking van de gemiddelde waarden een tweezijdig gepaarde t-toets gedaan. Bij PASI ($p = 0,04$) en in het emoties (E)-domein ($p = 0,1$) werden waarden $p \leq 0,1$ berekend. Voor de data-analyse werd gebruikgemaakt van SPSS.

Tabel 2 geeft een overzicht van het aantal patiënten waarbij een verbetering werd geconstateerd. Bij vijf patiënten (drie vrouwen en twee mannen) was er een verbetering in de VAS 1-score. Een verbetering in de VAS 2-score werd gezien bij zes patiënten (vier vrouwen en twee mannen). Bij zeven patiënten was er een verbetering in de totale PASI-score (vier vrouwen en drie mannen). Het symptoomdomein (S)-domein toonde vier patiënten (een vrouw en drie mannen) die een lagere score (een verbetering) aangaven na de interventie. Voor het E-domein waren er vijf patiënten met een verbetering (vier vrouwen en een man). In het functionerendomein (F)-domein meldden vijf een verbetering (vier vrouwen en een man). In het algemeen was er

Tabel 1. Gemiddelde waarde voor en na de MBSR-training.

	Voor	Na*	P-waarden
VAS ₁	9,3	12,1	P = 0,35
VAS ₂	9,2	13,6	P = 0,26
PASI	18,3	13,6	P = 0,04**
Skindex totaal	1158	893	P = 0,17
Symptomen	46,8	43,1	P = 0,96
Emoties	46,0	31,4	P = 0,1**
Functioneren	28,9	23,1	P = 0,78
DLQI	9,6	7,8	P = 0,29

* Ontbrekende informatie voor één deelnemer voor alle follow-upmetingen (deze deelnemer participeerde wel bij alle trainingen)

Van één deelnemende patiënt ontbreekt de tweede meting voor VAS 1 en VAS 2. P-waarden werden berekend met behulp van de tweezijdig gepaarde t-toets.

** P-waarden $\leq 0,1$

Tabel 2. Gerapporteerde verbetering na de MBSR-training.

N = 9	VAS ₁	VAS ₂	PASI	S-domein	E-domein	F-domein	DLQI
Vrouw	3	4	4	1	4	4	4
Man	2	2	3	3	1	1	2
Verbetering totaal	5	6	7	4	5	5	6

een upgradering naar een mildere mate van ernst in zowel het S-, E- als F-domein. Dit betekent dat de patiënten verschoven naar een betere categorie op de mate-van-ernstindeling. Van ernstig naar matig en van matig naar gering tot mild. Deze verschuiving was met name in het E-domein bij de vrouwen waarneembaar. De DLQI verbeterde bij zes patiënten (vier vrouwen en twee mannen).

HET VERZAMELEN VAN KWALITATIEVE INFORMATIE

Tijdens de MBSR-training werden de volgende thema's ter reflectie aangeboden.

Automatische piloot

Deze sessie begint met de erkenning dat we dingen vaak op de automatische piloot doen. Door je aandacht te richten op verschillende delen van het lichaam kun je oefenen gewaar te zijn van je lichaam. Tijdens de bodyscan vertelden de deelnemers meer bewust van hun lichaam te zijn. Bij de deelnemers was er ook de herkenning van de sociale beperking die de psoriasis met zich meebrengt in de

omgang met anderen. De moeite met intimiteit en schaamte over het eigen lichaam werden besproken.

Omgaan met obstakels

Door de focus op het lichaam via de bodyscan wordt het menselijke vaak ook duidelijk hoeveel er in ons hoofd wordt 'afgekletst' en hoe onze oordelende geest vaak onze reactie op dagelijkse gebeurtenissen bepaalt. De deelnemers vonden het moeilijk tijd te maken voor de beoefening in het dagelijks leven. Er waren verwachtingen en de hoop dat het lichaam positief op de training zou gaan reageren. De bodyscan hielp bij het onderzoek van ongemak, pijn en heftige emoties.

Aandacht voor de ademhaling en het lichaam in beweging

Tijdens de beoefening van liggende yoga en de zitmeditatie kwamen velen hun eigen grenzen en weerstanden tegen. Er werd stilgestaan bij de vreugde die gevonden kan worden in het alledaagse en bij de dingen die als onaangenaam werden ervaren, zoals de tijdsdruk die sommigen ervoeren bij het inplannen van de beoefening.

Erbij blijven ('geconcentreerd' blijven)

De geest is het meest verbrokken bezig wanneer deze zich aan het ene vastklampt en het ander probeert te vermijden of te ontvluchten. Mindfulness biedt een ruimer perspectief en leert je anders met ervaringen om te gaan. Tijdens de staande yoga en de zitmeditatie werden deelnemers geconfronteerd met onrust en verveling (vaak vermijden we heftige emoties door onszelf maar bezig te houden). Deelnemers zagen in hoe vaak zij gestrest zijn en beseften dat pas goed na de beoefening.

Toelaten en accepteren van wat er is

Anders met dingen omgaan houdt in dat je dingen kan toelaten zoals ze zijn zonder ze te veroordelen of te willen veranderen. Zitmeditatie en staande yoga kunnen hierbij helpen. In deze sessie kwam met name de omgang met de psoriasis ter sprake. De teleurstellingen en frustraties over de behandelingen die niet gewerkt hadden en de zoektocht van sommige deelnemers naar soms onorthodoxe oplossingen op het gebied van voeding en alternatieve middelen. De zitmeditatie ondersteunt het 'werken' met wat zich op dat moment aanbiedt zonder daar gelijk op te moeten reageren.

Gedachten zijn geen feiten

Negatieve stemmingen en de gedachten die ermee gepaard gaan, beperken ons vermogen anders met de ervaringen om te gaan. Het is bevrijdend je te realiseren dat onze gedachten niet meer zijn dan gedachten. De zitmeditatie ondersteunde deze inzichten door te leren kijken naar het komen en gaan van de vele gedachten.

Hoe kan ik het beste voor mezelf zorgen

Als terugval in een beperkende dynamiek zoals futloosheid, of negativiteit of spanning dreigt, kun je gebruikmaken van de mindfulnessstechnieken. Ieder heeft zijn of haar eigen unieke alarmsignalen voor een terugval. Deelnemers konden elkaar ondersteunen met het maken van plannen als reactie op deze signalen. "Als ik goed voor mezelf zorg wat doe ik dan? Wat geeft mij energie?" Zitmeditatie en ademruimteoefening werden geoefend.

Tussen sessie 7 en 8 werd een 'stilte'-dag ingeroosterd. Tijdens deze dag wordt er in stilte geoefend, gegeten en gewandeld en krijgen de deelnemers de mogelijkheid zich verder te verdiepen in de oefeningen.

Aanvaarding en verandering

Regelmatig mediteren helpt je je evenwicht te bewaren. Goede bedoelingen kunnen worden versterkt door ze te koppelen aan een positieve reden om voor jezelf te zorgen. Bodyscan en loopmeditatie werden geoefend om de aandacht bij het lichaam te houden.

Tijdens de sessies kwamen veel onderwerpen ter sprake. De interpretatie van datgene dat ter sprake komt, geschiedt via de *inquiry* (de 'ondervraging'); het diepteonderzoek dat door de trainsters begeleid werd. Zo werden als onderwerpen genoemd: de sociale

beperking en de schaamtegevoelens die de psoriasis met zich meebrengt, het zichtbaar aangedaan zijn, het niet durven zwemmen in het openbaar, de schaamte in de omgang met andere mensen en de moeite met intimiteit.

De onderlinge herkenning van het psoriasispatiënt zijn stimuleerde de cohesie in deze qua leeftijd en achtergrond heterogene groep. Herkenning was er met name ten aanzien van de hoge eisen die de deelnemers stelden aan zichzelf en aan anderen. De moeilijkheden met het bewaken van de eigen grenzen en de stress die dat oplevert. De ervaren tijdsdruk met betrekking tot het inplannen van de beoefening, het 'vele moeten' en het jezelf 'voorbij lopen' werden ervaren als een moeilijkheid en leidden tot een confrontatie met de eigen onrust. Naast de wederzijdse herkenning van het in het algemeen chronisch gestrest zijn, kwamen de patiënten ook overeen in hun behoefte om de huidige therapieën en hun oplossingen met betrekking tot voeding en alternatieve middelen te bespreken.

BESPREKING

Het opdoen van ervaring met het aanbieden van een MBSR-training binnen de dermatologische praktijk was de aanleiding voor het aanbieden van deze training binnen de Mauritskliniek.

Hierbij was in eerste instantie de vraag hoe zo'n training ontvangen zou worden door de deelnemende psoriasispatiënten en welke praktische vragen zich zouden voordoen.

Centraal stond hierbij de vraag of de MBSR-training van waarde zou kunnen zijn in het leren omgaan met stress die het leven met een chronische huid-aandoening met zich meebrengt.

Bij de evalueatie werd de training door alle deelnemers als positief bestempeld. De deelnemers vonden allen dat zij manieren hadden geleerd om stressreacties bij zichzelf te herkennen en om daar 'beter' mee om te gaan. De deelnemers konden zich ondanks de verschillen qua leeftijd, geslacht en etniciteit goed identificeren met elkaars problematiek (bijvoorbeeld de sociale gevolgen van het zichtbaar aangedaan zijn, zijn beter te begrijpen door lotgenoten). Een voordeel van deze training was dat we het konden organiseren binnen in een voor de patiënten bekende zorglocatie, niet ver van de eigen woonomgeving. Een nadeel was dat de groepsruimte iets te klein was voor het uitvoeren van de liggende bodyscan; voldoende ruimte is daarbij een vereiste. Voor de begeleiding is het optimale deelnemersaantal voor een training meestal rond de veertien personen, omdat bij een kleinere groep meer kans is op onderlinge groepsdynamiek. Voor de deelnemers waren geen kosten verbonden aan de deelname. De begeleiders stelden dat juist de toegang niet te laagdrempelig moet zijn en dat het verbinden van kosten aan de training de motivatie tijdens de training over het algemeen verhoogt. In de dagelijkse praktijk zal dat normaliter het geval zijn, omdat de deelnemers de kosten zelf zullen moeten betalen en zij een behandelingsovereenkomst dienen te ondertekenen.

Patiënten beoordeelden de training ook als positief bij de evalueeratie met de dermatoloog. Tijdens de posttrainingsevaluatie met de dermatoloog verklaarden allen dat zij beter geleerd hadden om zich te ontspannen en dat zij waardevolle inzichten hadden meegereggen over zichzelf en het omgaan met de huidaandoening.

Aan het begin van de training werden de patiënten geïnformeerd dat naast het aanbieden van een gratis stressreductietraining er ook informatie zou worden verzameld met betrekking tot klinische parameters. De vraag of de Skindex-29, DLQI, PASI en VAS adequate instrumenten zijn om iets te zeggen over de effecten van de MBSR is na deze training nog niet sluitend te beantwoorden. De resultaten van vóór en ná suggereren weliswaar een positief effect maar of dat komt door de MBSR-training blijft gissen. Verschillende factoren kunnen meegespeeld hebben. Het denkmodel dat men gebruikt bij de MBSR is dat door de ontwikkeling van mindfulness de patiënten beter kunnen omgaan met stress, maar dat sluit niet uit dat andere factoren een rol kunnen spelen bij de verbeterde perceptie van de psoriasis.¹¹⁻¹⁴ Immers, door het groepsproces kunnen patiënten zich beter gevoeld hebben, minder stress hebben ervaren door de onderlinge ondersteuning waardoor uiteindelijk de psoriasis ook als beter werd beoordeeld.

Nog een reden dat we geen duidelijke uitspraak kunnen doen over de resultaten is dat de groep te klein was. Om uitspraken te kunnen doen dienen we in de toekomst uitgebreide randomized controlled trials (RCT's) op te zetten en zal een grotere steekproef nodig zijn om meer waarde te kunnen ontleen aan de uitslagen.²⁰ Na de training was de tweezijdig gepaarde t-test alleen significant voor de PASI-score en het Edomein van de Skindex-29 ($p \leq 0,1$). Generalisaties naar de populatie van psoriasispatiënten in het algemeen zijn dus nu niet mogelijk, maar de opgedane ervaringen kunnen misschien een richting geven voor het opzetten van toekomstige studies.

Het feit dat alle patiënten vrijwilligers waren, bracht toch een vorm van selectiebias met zich mee. Enerzijds zijn het de patiënten die veel stress ervaren van hun ziekte die mee willen doen aan een programma, maar anderzijds kan ook gesteld worden dat patiënten eerder mee zouden willen doen vanwege het feit dat het gratis werd aangeboden. In dat geval was de selectie mogelijk niet gerelateerd aan de stressbeleving en de fysieke uitgebreidheid van de aandoening maar spelen andere bewegredenen mogelijk een rol (gratis, lotgenotencontact enzovoorts).

Doordat er ook een kwalitatieve component verbonden was aan de studie is het wel mogelijk meer diepte aan te brengen in de resultaten.²¹

Door de intensieve inquiry die bestaat uit vragen stellen ten aanzien van de beleving van de patiënt in relatie tot de aandoening, de training en de aangeboden thematiek van de sessies, wordt veel informatie verzameld die gebruikt kan worden voor het opzetten van uitgebreide onderzoeken. In het geval van psoriasis

zal onderzocht moeten worden hoe de mindfulnessparameters correleren met de parameters die levenskwaliteit en ernst van de psoriasis meten.

CONCLUSIES

MBSR kan naar mijn mening een waardevolle aanvulling zijn op de multidisciplinaire behandeling van patiënten met een chronische huidziekte. Mijn ervaringen met het aanbieden van mindfulness technieken in de dermatologische praktijk zijn positief. Tijdens de MBSR-training kan aandacht voor de factoren die een rol kunnen spelen bij de verslechtering of verbetering van de aandoening tot grote steun zijn voor de patiënt. Door het ontwikkelen van opmerkzaamheid kunnen patiënten stressreacties tijdig herkennen en vervangen door een voor hen gezondere manier van coping.

In het algemeen kunnen korte pilotstudies informatie opleveren die gebruikt kan worden voor de dagelijkse praktijk (bijvoorbeeld informatie over kwaliteit van zorg en kwaliteit van leven) maar zij kunnen ook van nut zijn voor het ontwikkelen van uitgebreidere studies. De verkregen informatie van deze training suggereert een positief effect van de MBSR-training.

Om de effecten van mindfulnessinterventies op psoriasis te onderzoeken zijn RCT's nodig. Hierbij is het naar mijn mening zinvol om zowel kwantitatieve als kwalitatieve parameters te evalueren. Zo kan er gebruikgemaakt worden van PASI, VAS, Skindex-29, DLQI maar dienen ook mindfulnessspecifieke parameters zoals de FFMQ (*Five Facet Mindfulness Questionnaire*) en de MAAS (*Mindfulness Awareness and Attention Scale*) in toekomstige studies geïncorporeerd te worden.^{23,24} Basaalwetenschappelijk en neurowetenschappelijk onderzoek zullen vragen ten aanzien van het werkingsmechanisme van mindfulness verder dienen te beantwoorden. Voorgaande publicaties laten duidelijk een effect zien van de mindfulnessinterventies op immuunparameters en het brein.^{11,23-27} Naar mijn mening aan de dermatoloog de uitdaging om de effecten op de huid te kunnen objectiveren. Het aanbieden van een mindfulnesscursus binnen de praktijk kan drempelverlagend werken voor het aanmelden. Dit kan een positief effect hebben op de multidisciplinaire behandeling van patiënten met een chronische huidaandoening. Voor een optimale behandeling is het naar mijn mening zinvol indien het behandelend team bestaat uit een dermatoloog, een (dermatologisch) verpleegkundige, een psycholoog en/of maatschappelijk werker en een mindfulnesstrainer.

Met dank aan

- M.Otter, psycholoog-psychotherapeute, mindfulnesstrainer en Joyce Curnan, pedagoge en mindfulnesstrainer voor de begeleiding van de achtweekse MBSR-training.
- Pfizer BV voor de financiële ondersteuning van dit project.

LITERATUUR

1. Kennedy C. Mindfulness in de dermatologische praktijk; een beknopte introductie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;24:515-9.
2. Kabat-Zinn J. Gezond leven met Mindfulness. *Handboek Meditatief Ontspannen*. Altamira, 2014.
3. Segal Z. *Mindfulness Based Cognitive Therapy for Depression. A new approach to preventing relapse*. New York: The Guilford Press, 2002.
4. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation for the self regulation of chronic pain. *J Behav Med* 1985;8:163-90.
5. Kabat-Zinn J, Massion AO, Kristeller J. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1992;149:936-43.
6. Koster F. *Stress: wat kan ik er zelf aan doen?* Rotterdam: Asoka, 2007.
7. O'Leary, Creamer D, Higgins E, Weinman J. Perceived stress, stress attributions and psychological distress in psoriasis. *J Psychosom Res* 2004;57:465-47.
8. Fordham B, Griffiths CE, Bundy C. Can stress reduction interventions improve psoriasis. A review. *Psychol Health Med* 2013;18:501-14.
9. Mizara A, Papadopoulou L, McBride SR. Core beliefs and psychological distress in patients with psoriasis and atopic eczema attending secondary care: the role of schemas in chronic skin disease. *Br J Dermatol* 2012;166:986-3.
10. Eskin E, Savk E, Uslu M, Küçükaydoğan N. Social problem-solving, perceived stress, negative life events, depression and life satisfaction in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2014;28:1553-9.
11. Fordham BA, Nelson P, Griffiths CEM, Bundy C. The acceptability and usefulness of Mindfulness Based Cognitive Therapy (MBCT) for people living with psoriasis: A qualitative study. *Br J Dermatol* 2014;Aug 12 .doi 10.1111/bjd.13333.
12. Fordham B, Griffiths CE, Bundy C. A pilot study examining mindfulness-based cognitive therapy in psoriasis. *Psychol Health Med* 2015;20:121-7.
13. Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T. Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). *Psychosom Med* 1998;60:625-32.
14. Brown KW, Ryan RM. The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. *J Pers Soc Psychol* 2003;84:822-48.
15. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, A Quality-of-Life measure for patients with skin disease: Reliability, Validity, Responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996;107:707-13.

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

SAMENVATTING

Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) maakt gebruik van het ontwikkelen van mindfulness ofwel niet-oordelende opmerkzaamheid.

Het aanleren van mindfulness gaat gepaard met het aanleren van vaardigheden die gebruikt kunnen worden om op een gezondere manier met stress te leren omgaan. In dit artikel worden de ervaringen beschreven van een achtweeks MBSR-programma dat in onze kliniek is uitgevoerd met een groep psoriasispatiënten. Er wordt verslag gedaan van de ervaringen met het aanbieden van deze training in de dermatologische praktijk. In het algemeen kan gesteld worden dat de ervaringen positief waren. De parameters die gebruikt werden om een klinisch effect te meten geven een richting aan voor het opzetten van vervolgstudies naar de effecten van mindfulness bij patiënten met psoriasis.

TREFWOORDEN

mindfulness-based stress reduction – mindfulness – MBSR – stress – coping – psoriasis

SUMMARY

Mindfulness-Based Stress Reduction utilizes the development of mindfulness, the development of non-judgemental present moment awareness. The development of mindfulness is associated with the development of techniques that may be helpful in coping with stress in a healthy and skillful way. This article describes the experiences of a group of psoriasis patients who attended an eight week MBSR training course in our clinic. All patients reported that they had benefited from the training. We utilized several outcome measures to evaluate clinical effectiveness. These parameters may be incorporated in future studies evaluating the effectiveness of MBSR in patients with psoriasis.

KEYWORDS

Mindfulness-Based Stress Reduction – mindfulness – MBSR – stress – coping – psoriasis

QUIZ

Dermatoscopie

E.R. Mutsaers¹, N.A. Kukutsch²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N.A. Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

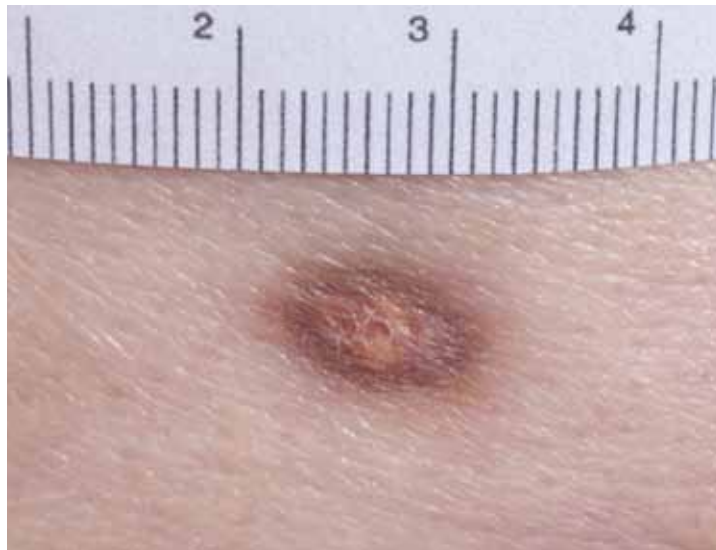
Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

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



Figuur 1.



Figuur 2.

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 het verder te volgen beleid.

CASUS 3

Man, 64 jaar met diabetes mellitus type II, sinds twee maanden een bultje op zijn rug. Gemiddelde zonexpositie en familieanamnese negatief voor huidmaligniteiten.

Welke dermatoscopische structuur/structuren herkent u?

Wat is uw diagnose?

Wat is uw beleid?

De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina 386.



Figuur 3. Dermatoscopische opname.

VERENIGING

BESTUUR

Een nieuwe soa

Kees-Peter de Roos

Dermatoloog Dermapark, Uden en voorzitter NVDV

Vanochtend zag ik een 27-jarige man op het spreekuur die tijdens het consult vrijwel continu gewhatsapt werd. Toen ik daar een opmerking over maakte, zei hij schouderophalend: "Tja, netwerken..." De wereld is sterk veranderd in vergelijking met tien of vijftien jaar geleden. Bij in zichzelf pratende mensen kijk je tegenwoordig eerst of er geen oortjes gedragen worden voordat je aan een gedragsstoornis denkt. Waar je ook bent – in openbaar vervoer, collegezalen en wachtkamers of op terrassen, schoolpleinen en stranden – de ene helft heeft een koptelefoon op zijn/haar hoofd en staart voor zich uit; de andere helft kijkt naar de eigen schoot en is druk doende met zijn of haar vingers. Is dit een moderne variant van aaien van het klassieke 'schoothondje' of daalde een nieuwe vroomheid neer op de Nederlandse bevolking? Niets van dien aard: de moderne mens kijkt, als het maar even kan, op zijn smartphone of tablet. De social media, waartoe ik voor deze column ook twitter en whatsapp reken, zijn alomtegenwoordig, zo lijkt het. De mens apt, twittert, facebookt, mailt en checkt er lustig op los.

Het aantal beschikbare apps voor huidaan- doeningen neemt almaar toe van gratis (huidmonitor) tot duur (dermawizard), terwijl andere apps nog in ontwik- keling zijn (skinvision). Dit heeft gevolgen voor de spreekkamer. Niet langer presenteert een patiënt een stapel prints van internet als bewijs van zijn of haar doorwrochte voorbereidingen, maar veeleer een beeldscherm plus waarschijnlijkheidsdiagnose. Ook teledermatologie rukt op naar de frontlijn waar- bij patiënten of collega medisch specialisten een foto van een huidafwijkingen doorsturen, met de vraag of u nog 'even' de diagnose wilt bevestigen. En begin juli – de start van de jaarlijkse komkom- mertijd – spreken diverse kranten hun bezorgdheid uit over het toenemende whatsapp-gebruik onder medisch specialisten. Zij zouden daarmee onvol- doende rekening houden met privacy en geheim- houding. Want met een app op je smartphone liggen de gegevens letterlijk op straat: [https://decor- respondent.nl/528/Hoe-je-onschuldige-smartphone- bijna-je-hele-leven-doorgeeft-aan-de-geheime- dienst/39825206256-badf7006](https://decorrespondent.nl/528/Hoe-je-onschuldige-smartphone-bijna-je-hele-leven-doorgeeft-aan-de-geheime- dienst/39825206256-badf7006)

HERLEIDBARE GEGEVENS

Via whatsapp sturen dokters wel eens foto's over patiënten naar collega's, ook dermatologen. Een snelle, gemakkelijke manier om een tweede mening te krijgen. Maar kijk uit, want de privacy van patiënten moet altijd gewaarborgd zijn, stelt de KNMG in haar recente standpunt terecht ([http:// knmg.artsennet.nl/Nieuws/Overzicht-nieuws/ Nieuwsbericht/150396/Wat-mag-de-dokter-met- WhatsApp.htm](http://knmg.artsennet.nl/Nieuws/Overzicht-nieuws/Nieuwsbericht/150396/Wat-mag-de-dokter-met-WhatsApp.htm)). Foto's en andere patiëntgegevens vallen natuurlijk onder het medisch beroepsge- heim. Ook bij het gebruik van whatsapp moeten artsen zich realiseren dat zij de vertrouwelijkheid van patiënten voldoende waarborgen. Zo mogen tot individuele patiënten herleidbare gegevens niet (onversleuteld) in de cloud worden opgeslagen. Op zichzelf is het niet verboden om collega-artsen online te consulteren voor bijvoorbeeld een diag- nose door een foto van een aandoening te sturen via whatsapp. Zolang die foto maar niet herleidbaar is tot een identificeerbare patiënt en dat is meer



dan alleen geboortedatum of naam verwijderen. Foto's zijn meestal voorzien van metadata waaruit blijkt op welke locatie en op welk tijdstip de foto is gemaakt, tot aan het IP-adres van bijvoorbeeld de zorginstelling toe. Ook deze metadata kunnen leiden tot identificeerbaarheid van de patiënt. Dergelijke foto's zijn dus niet zo anoniem als men zou denken.

Waar het om gaat, is dat artsen bij gegevensuitwisseling via welk medium dan ook stilstaan bij de vraag of het wel veilig en vertrouwelijk is. Bij whatsapp valt dit niet te garanderen. Vandaar dat de KNMG adviseert whatsapp alleen te gebruiken als gegevens echt niet tot een patiënt herleidbaar zijn. In andere gevallen is het veiliger om andere communicatiemiddelen te gebruiken zoals beveiligde e-mail.

HANDVATTEN EN ENQUÊTE

De KNMG publiceerde in 2011 *Artsen en Social Media*, een handleiding voor het gebruik van social media door artsen. De handleiding gaat over een prudent en verantwoord gebruik van social media, met veel nadruk op privacy-aspecten. De handleiding gaat niet over de kwaliteit en betrouwbaarheid van specifieke social media diensten, maar is bedoeld om artsen handvatten te bieden om in individuele situaties een afweging te maken.

De KNMG ontwikkelt komend najaar een richtlijn voor artsen over hoe om te gaan met medische apps. Een belangrijke focus in de richtlijn is het helpen van artsen bij het inschatten van de betrouwbaarheid en de kwaliteit van medische apps. Waar moeten artsen op letten als zij zelf een bepaalde medische app willen gebruiken of deze willen adviseren aan een patiënt? Hoe weet je of een medische app goed beveiligd is? Wat gebeurt er met de persoonlijke gegevens die een medische app meet en opslaat?

Is de privacy van gebruikers geborgd? Het zijn vragen waar gebruikers en/of makers van apps nu vaak het antwoord schuldig op moeten blijven.

Dermatologen kunnen het digitale heden en dito toekomst niet schouderophalend tegemoet zien. Ook al niet omdat ons berichten bereiken dat er afspraken worden gemaakt tussen praktijken en app-fabrikanten waarbij patiënten die een bepaalde app gebruiken ook verwezen worden naar de meewerkende praktijken. Verantwoord gebruik van medische app's is prima, maar we moeten voorkomen dat ze ingezet worden als (betaalde) marketingtool en het lijkt daarom tijd voor het formuleren van enkele spelregels. Het bestuur wacht graag de KNMG-richtlijn af én wil graag inzage in de dagelijkse praktijk van dermatologen. Om die reden startten wij deze zomer met een enquête op de D-page om meer inzicht te krijgen in het gebruik van (social) media bij de directe patiëntenzorg. Dit zijn de vragen:

1. Gebruikt u de (social) media voor patiëntenzorg? Ja/nee.
2. Indien ja, welke media?
 - Whatsapp
 - SMS
 - e-mail
 - anders, namelijk...
3. Ik gebruik social media voor
 - overleg over patiënten
 - supervisie
 - anders, namelijk...
4. Zijn uw data herleidbaar tot patiënten? Ja/nee.

Terug naar mijn patiënt. Ik kon hem geruststellen over zijn huid. Hij had echter wel een soa: netwerken is immers een sociaal overdraagbare aandoening.

PROEFSCHRIFT

Evaluatie en behandeling van vitiligo

Samenvatting en conclusies

C. Vrijman

Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

*Correspondentieadres:
Dr. Charlotte Vrijman
E-mail: c.vrijman@amc.uva.nl*

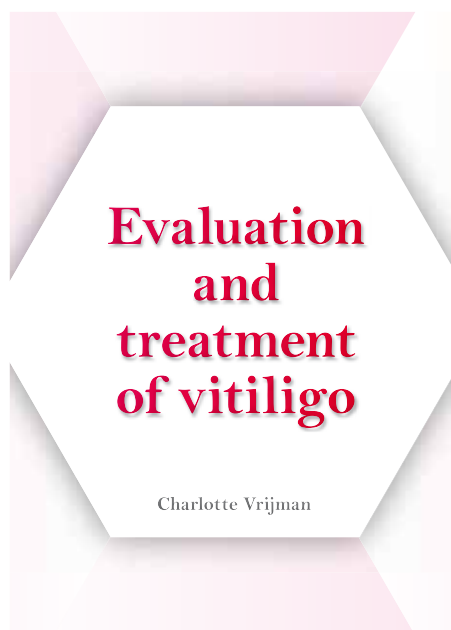
Charlotte Vrijman promoveerde op 4 juni aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Evaluation and treatment of vitiligo*. Haar promotoren waren prof. dr. R.M. Luiten en prof. dr. J.D. Bos, en haar copromotoren waren dr. A. Wolkenstorfer en dr. J.P.W. van der Veen

Dit proefschrift richt zich op verschillende aspecten van vitiligo, het onderzoekt 1) uitlokkende factoren voor vitiligo inclusief chemische stoffen en in het bijzonder 4-tertiairbutylphenol (4-TBP), 2) de prevalentie van schildklierziekten bij vitiligopatiënten, 3) het effect en de veiligheid van autologe biopt- en cel-suspensietransplantatie in vitiligo en piebaldisme-patiënten en 4) meeteigenschappen van uitkomstmaten voor vitiligo.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie over vitiligo. Het biedt een overzicht van de pathogenese, uitlokkende factoren, geassocieerde ziekten en schildklierziekten en eveneens van de nomenclatuur en uitkomstmaten die gebruikt worden voor vitiligo.

HOOFDSTUK 2 UITLOKKENDE FACTOREN VOOR VITILIGO

Vitiligo is een multifactoriële ziekte waarin meerdere uitlokkende factoren worden beschreven. Ondanks dat het niet volledig duidelijk is welke predisponerende en/of uitlokkende factoren er zijn voor vitiligo, worden de volgende uitlokkende factoren vaak genoemd; zonverbranding, hormonale factoren, stress, mechanische druk, en contact cytotoxische (chemische) componenten. Epidemiologische data over de rol van chemicaliën in het uitlokken van vitiligo is echter schaars. **Hoofdstuk 2.1** is een retrospectieve cohortstudie die inzicht geeft in uitlokkende factoren inclusief contact met chemische stoffen die door de patiënt gerapporteerd worden.



Cover proefschrift.

Patiënten die een exogene uitlokkende factor hadden genoemd ontvingen een vragenlijst. Vervolgens hebben we de patiënten die een chemische stof als uitlokkende factor hadden genoemd telefonisch benaderd om een causaal verband tussen het contact en het ontstaan van de vitiligo in kaart te brengen. 300 van de 1264 patiënten gaven een uitlokkende factor voor hun vitiligo aan. We hebben aan 246 patiënten een vragenlijst gestuurd waarvan er 177 (72%) werden teruggestuurd. Emotionele stress werd aangeduid door 98 patiënten (55,4%), 51 patiënten (28,8%) noemden zonverbranding, 34 patiënten (19,2%) mechanische factoren en 20 patiënten (11,3%) noemden andere factoren. Van de 29 patiënten (16,4%) die een chemische factor aangaven kon bij 4 patiënten een mogelijke relatie tussen het contact en het ontstaan van de vitiligo worden bevestigd. De desbetreffende chemische stoffen waren 4-TBP (n=2) en captan (n=1) en diphenylprone (n=1). Het merendeel van de patiënten uit deze studie gaf geen uitlokkende factor aan voor hun vitiligo. Meer dan de helft van de patiënten die dit wel deden, gaven emotionele stress aan. De 29 patiënten die chemische uitlokkende factoren aangaven, noemden vooral lijmen als uitlokkende factor

voor hun vitiligo. Bij 4 patiënten konden we een mogelijke relatie tussen vitiligo en contact met de chemische stof vaststellen. Een van deze 4 patiënten had vitiligo gekregen na contact met 4-TBP.

In **Hoofdstuk 2.2** wordt de rol van 4-TBP als uitlokkende factor verder onderzocht. Als isolatiemonteur op een scheepswerf was patiënt in contact gekomen met een tweecomponentenlijm (Armaflex®) die 4-TBP bevat. Na contact van zijn handen en armen met deze lijm ontwikkelde hij witte vlekken die zich uitbreidden naar plekken buiten het contactgebied. Deze plekken bleven zich uitbreiden tot lang na het huidcontact met de lijm. We onderzochten het effect van 4-TBP-blootstelling op de levensvatbaarheid, melaninesynthese en immuunherkenning van gepigmenteerde cellen in deze patiënt met vitiligo na contact met 4-TBP, in vergelijking met gezonde controles. 4-TBP remt 50% van de melanineproductie gevonden in humane gepigmenteerde melanocytlijnen, uitgaande van de nog levende cellen na blootstelling. De patiënt liet in vergelijking met de controles een verhoogde CD8+-T-celreactiviteit zien in perifere bloed tegen gepigmenteerde melanocytcellen die blootgesteld waren aan 4-TBP. Er werd tevens enige T-celreactiviteit gevonden tegen niet-blootgestelde gepigmenteerde cellen. Er waren geen CD4+-T-celresponsen tegen 4-TBP-blootgestelde cellen. In deze studie laten we een systemische CD8+-T-celreactie zien tegen 4-TBP-blootgestelde gepigmenteerde cellen in een patiënt met chemisch geïnduceerde vitiligo na contact met 4-TBP. Dit suggereert dat 4-TBP als uitlokkende factor de immunogeniciteit van gepigmenteerde cellen kan verhogen wat in deze patiënt heeft geleid tot auto-immuniteit en vitiligo.

HOOFDSTUK 3 PREVALENTIE VAN SCHILDKLIJERZIEKTEN BIJ PATIENTEN MET VITILIGO

Patiënten met vitiligo hebben de neiging ook andere auto-immuunziekten te ontwikkelen, voornamelijk schildklierziekten. Zowel klinisch als subklinische schildklierziekten komen meer voor in patiënten met vitiligo in vergelijking met gezonde controles. De uitkomsten van de prevalentiestudies variëren echter sterk. **Hoofdstuk 3.1** is een systematische review over de prevalentie van schildklierziekten in vitiligo. Er werd gezocht in de elektronische databases OVID MEDLINE, OVID EMBASE en PubMed. Richtlijnen betreffende het kritisch beoordelen van prevalentiestudies in gezondheidsproblemen werden gebruikt om de methodologische kwaliteit van de studies te beoordelen. We hebben een meta-analyse verricht met een risk ratio (RR). 48 studies voldeden aan de inclusiecriteria. Een groot deel van de studies (50%) was van matige kwaliteit, 18 studies (38%) waren van slechte en 6 (12%) van goede kwaliteit. Schildklierziekten, auto-immuunschildklierziekte en de aanwezigheid van schildklierspecifieke autoantilichamen lieten een mediane prevalentie zien van respectievelijk 15,1%,

14,3% en 20,8% in vitiligopatiënten en een statistisch significante RR van respectievelijk 1,9, 2,5 en 5,2. Deze review laat een verhoogde prevalentie en verhoogd risico op (auto-immuun) schildklierziekten zien in vitiligopatiënten in vergelijking tot niet-vitiligopatiënten. Dit risico lijkt met de leeftijd toe te nemen. Clinici moeten zich daarom bewust zijn van het verhoogde risico van schildklierziekten bij vitiligopatiënten en alert zijn op symptomen van schildklierziekten. Om aanbevelingen te kunnen doen voor screening op schildklierziekten bij vitiligo is meer onderzoek nodig van goede methodologische kwaliteit waarin onderscheid wordt gemaakt tussen verschillende typen vitiligo en gestandaardiseerde uitkomstmaten worden gebruikt. In **Hoofdstuk 3.2** wordt de prevalentie van schildklierziekten en schildklierauto-immuniteit in kinderen en adolescenten met non-segmentale vitiligo onderzocht. 260 patiënten met vitiligo werden meegenomen. Plasma TSH, FT₄ en anti-thyroidperoxidase (TPO)-antilichaamconcentraties werden gemeten. De prevalentie van schildklierdisfunctie en auto-immuniteit werd vergeleken met de gezonde algemene populatie. Auto-immuunthyreoïditis (AIT) met schildklierhormoonafwijkingen werd gediagnosticeerd in 16 patiënten (6,2%). Dit is significant hoger dan de prevalentie die gerapporteerd werd in de algemene populatie. Verhoogde waarden van anti-TPO-antilichamen (=30 kU/L) zonder schildklierhormoonafwijkingen werd gevonden in 27 patiënten (10,5%). De prevalentie van AIT in kinderen en adolescenten met vitiligo is significant hoger in vergelijking met de algemene populatie. Het is wellicht zinvol te screenen op schildklierfunctie en antilichamen in alle kinderen en adolescenten met non-segmentale vitiligo. Om goede aanbevelingen te kunnen doen over screening is eerst meer onderzoek nodig op het gebied van ziektelast en kosteneffectiviteit.

HOOFDSTUK 4 AUTOLOGE TRANSPLANTATIE TECHNIEKEN BIJ VITILIGO

In stabiele gedepigmenteerde laesies, die vooral in segmentale vitiligo gezien worden, hebben chirurgische behandelingen de voorkeur. Wij hebben twee studies uitgevoerd op dit gebied, een over verschillende bioptransplantatietechnieken en een over niet-gekweekte autologe celsuspensietransplantatie (CST). In **Hoofdstuk 4.1** wordt de effectiviteit en veiligheid van verschillende biopdieptes en -groottes in autologe bioptransplantatie vergeleken in een gerandomiseerde gecontroleerde studie. In 33 vitiligo- en piebaldismepatiënten werden vier gedepigmenteerde gebieden toegewezen aan de volgende behandelregimes; 1,5 mm diepe biopten, 1,5 mm oppervlakkige biopten, 1,0 mm diepe biopten en 1,0 mm oppervlakkige biopten. De primaire uitkomstmaat was het totaal gerepigmenteerde oppervlak en secundaire uitkomstmaten waren pigmentwinst, een beoordeling van patiënten op het eindresultaat (*Patients Global Assessment*, PGA) en bijwerkingen. 6 maanden na transplantatie hadden de 1,5 mm-

biopten een significant groter pigmentoppervlak in vergelijking met 1,0 mm-biopen ($p < 0,001$), maar ze lieten ook meer bijwerkingen voor zowel het donorgebied als het ontvangende gebied zien. Er waren geen significante verschillen in bioptdiepte op de primaire uitkomstmaat, maar diepere biopen lieten wel meer erytheem zien. Over het algemeen gaven patiënten aan (zeer) tevreden te zijn over het resultaat van alle behandelregimes na 6 maanden. In deze studie laten we zien dat 1,5 mm oppervlakkige biopen het meest voordelig zijn voor patiënten en daarmee de voorkeur verdienen voor de behandeling van stabiele vitiligo- en piebaldismepatiënten. Een andere transplantatietechniek is de niet-gekweekte CST. Met het ReCell® draagbare, cel-oogstapparaat (*Cell Harvesting Device*, CST-CHD) is het mogelijk om deze transplantatie volledig in de behandelkamer uit te voeren zonder dat gebruik van een speciaal laboratorium nodig is. **Hoofdstuk 4.2** onderzoekt de effectiviteit en veiligheid van de CST-CHD-methode en daarnaast de cellulaire samenstelling van het suspensietransplantaat in relatie tot de repigmentatie. We hebben een single-center, gerandomiseerde, intrapatiënt, gecontroleerde pilotstudie uitgevoerd. In elke patiënt werden drie gedepigmenteerde plekken toegewezen aan ofwel de CST-CHD-methode, CO₂ laserablatie of geen behandeling, met een follow up na 6 maanden. We hebben patiënten met stabiele segmentale vitiligo (n=5) en piebaldismepatiënten (n=5) geïnccludeerd bij de Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) van het AMC. De primaire uitkomstmaat van onze studie was het percentage repigmentatie na 6 maanden gemeten met een digitaal beeldanalysesysteem (*Digital Image Analysis System*, DIAS). Een geblindeerde onderzoeker evalueerde de kleurgelijkenis met de omliggende huid en de bijwerkingen op een categorische schaal. De patiënten scoorden de uitkomst (tevredenheid) voor elk behandelgebied. De mediane repigmentatie was 78%, 0% en 0% voor respectievelijk CST-CHD, de CO₂-controle en de controle zonder behandeling (algehele significantie $p=0,001$). 60% van de CST-CHD-gebieden liet >75% repigmentatie zien. De repigmentatie werd voor de CST-CHD gescoord als goed of excellent door 70% van de patiënten. Er werden geen bijwerkingen gevonden voor de ontvangende gebieden. De cellulaire analyses van de suspensie met behulp van flowcytometrie lieten een positieve correlatie zien tussen het percentage repigmentatie en het totaal aantal levende cellen in de suspensie ($\rho = 0,65$ en $0,75$). De effectiviteit en veiligheid van CST-CHD-methode is goed voor stabiele segmentale vitiligo- en piebaldismepatiënten. De CST-CHD-methode is een relatief simpele techniek, waarmee de gehele procedure in de behandelkamer uitgevoerd kan worden en is daarom geschikt voor klinieken waar geen gespecialiseerd laboratorium aanwezig is.



Charlotte Vrijman met haar paranimfen: links Meta Tjeenk Willink en rechts Violette Vrijman.

HOOFDSTUK 5 MEETEIGENSCHAPPEN VAN UITKOMSTMATEN VOOR VITILIGO

Voor vitiligo worden veel verschillende uitkomstmaten gebruikt die niet gestandaardiseerd zijn. Bovendien is er geen consensus en uniformiteit. Hierdoor zijn resultaten van klinische studies naar vitiligo moeilijk te vergelijken. Wij hebben daarom een systematische review uitgevoerd over meeteigenschappen van klinische, patiënt- en waarnemer-gebonden uitkomstmaten voor vitiligo. Een compleet overzicht van de literatuur over dit onderwerp is opgezocht in de elektronische databases PubMed, OVID EMBASE, and CINAHL (EBSCOhost). In deze studie hebben we gebruikgemaakt van de *Consensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments* (COSMIN) 4-puntschaal, een instrument om de methodologische kwaliteit van studies over meeteigenschappen te evalueren. Deze COSMIN-checklist hebben we vervolgens gecombineerd met de kwaliteitscriteria voor meeteigenschappen om op deze manier de mate van bewijsvoering (*level of evidence*) per meeteigenschap van ieder meetinstrument te berekenen. De literatuuranalyses leverden elf verschillende meetinstrumenten op. De *Dermatology Life Quality Index* had een sterk bewijs voor een positieve interne consistentie, terwijl voor andere meetinstrumenten het bewijs van meeteigenschappen te beperkt of onbekend was. Uit deze studie bleek dat aanbevelingen over het gebruik van specifieke uitkomstmaten voor vitiligo met voorzichtigheid geformuleerd moeten worden, omdat het huidige bewijs ervan onvoldoende is. Dit komt door het beperkt aantal studies, hun relatief zwakke methodologische kwaliteit en de onduidelijke relevantie. Er is daarom meer onderzoek nodig naar meeteigenschappen van (klinisch) relevante uitkomstmaten voor vitiligo volgens de COSMIN-kwaliteitscriteria.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Necrobiotisch xanthogranuloom

C.V. Bakker¹, B.Horváth²¹ Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Drs. C.V. Bakker

UMCG

Afdeling Dermatologie,

Hanzeplein 1

9713 GZ Groningen

E-mail: c.bakker@umcg.nl

Wij zagen een 47-jarige man op onze polikliniek wegens een sinds 3,5 jaar bestaande, asymptomatische, langzaam groeiende huidafwijking op de rechterknie. Bij patiënt was sinds één jaar MGUS gediagnosticeerd (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance, vroeger paraproteïnemie genoemd) waarvoor hematologisch expectatief beleid werd gevoerd. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij ventraal op de rechterknie gelige, lenticulaire, vlakke papels met hierin teleangiëctasieën die conflueerden tot een plaque van 4 cm (figuur 1). Dermatoscopie toonde homogeen gelige velden met teleangiëctasieën aan de rand (figuur 2). Histopathologisch onderzoek liet necrobiose met granuloomvorming zien.

Op basis van het clinicopathologische beeld stelden wij de diagnose necrobiotisch xanthogranuloom (NXG). Deze aandoening is tot 80% van de gevallen geassocieerd met een monoclonale gammopathie van het IgG-type met κ - of λ -lichte ketens. Pathogenese van NXG bij monoclonale gammopathie lijkt te zijn dat neerslag in de huid plaatsvindt van door afwijkende plasmacellen geproduceerde grote hoeveelheden van één specifiek immunoglobuline, het zogenaamde M-proteïne, met hieraan gekoppelde lipiden. Binding van deze complexen aan histiocytreceptoren leidt daarna tot granuloomvorming.

Predilectieplaatsen van NXG zijn de periorbitale regio en -in mindere mate- de extremiteiten en de romp. NXG persisteert meestal, omdat monoclonale gammopathie vaak niet actief wordt behandeld. Gunstige behandelresultaten van xanthogranuloom zijn als casuïstiek beschreven bij behandeling met lenalidomide, hoge dosering prednison, chirurgie of CO₂-laser. Onze patiënt heeft gezien het gelokaliseerde en asymptomatische karakter van zijn NXG voorlopig voor een expectatief beleid gekozen.

DIAGNOSE

Necrobiotisch xanthogranuloom.



Figuur 1. Gelige vlakke confluerende papels met hierin teleangiëctasieën op de rechterknie.



Figuur 2. Homogeen gelige velden met teleangiëctasieën.

TEST UW KENNIS

A.C. de Groot, J. Toonstra¹

¹ Dermatoloog, Amersfoort

Correspondentieadres:
Dr. Anton de Groot
Schipsootweg 5
8351 HV Wapserveen
E-mail: antondegroot@planet.nl
www.patchtesting.info

ANAMNESE

Een man van 58 jaar heeft al jaren een verdikte bovenlip. U heeft eerder een biopt genomen, dat het beeld gaf van cheilitis granulomatosa. Onlangs is de tweede injectie met triamcinolonacetonide gegeven. Nu komt patiënt op een spoedcontroleafspraak en wordt vergezeld door zijn echtgenote, die hevig in paniek is: "Jan heeft een scheef gezicht, hij zal toch geen beroerte hebben? Of kan het van die injectie komen?" Jan blijkt echter totaal niet gedesoriënteerd in plaats of tijd, loopt en beweegt normaal en er is ook niets mis met zijn spraak: "Mens, overdrijf toch

niet zo, er is niets aan de hand met me." U gaat voor patiënt staan en vraagt hem zijn tong uit te steken.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

U ziet de bekende zwelling van de bovenlip en constateert dat de rechter gelaatshelft inderdaad wat afhangt.

VRAGEN

1. Wat valt u bij lichamelijk onderzoek nog meer op?
2. Wat is uw diagnose?
3. Als een patiënt met cheilitis granulomatosa vermoeidheid, koorts, diarree en buikpijn krijgt, waar denkt u dan dadelijk aan?
4. Welke oorzaken kent u van een acute zwelling van de lippen en welke van een chronisch dikke lip?

De antwoorden vindt u op pagina 388.



JE OMGEVING ZIET JE NIET STAAAN VANWEGE JE HANDICAP

WAT KUN JE DOEN?

Agrippa (7) uit Oeganda heeft vergroeide handen en een te kort been. Hij heeft geen ouders meer en niemand gelooft dat hij ooit nog zal lopen. Het Liliane Fonds biedt persoonsgerichte en directe hulp aan kinderen als Agrippa. Dat is wat WIJ doen. U kunt ook iets doen. Help met een kleine bijdrage en laat een kind met een handicap weer meedoen.

SMS 'LILIANE' NAAR 4333 EN GEEF EENMALIG €1,50

Liliane Fonds

open de wereld
voor een kind
met een handicap

ANTWOORDEN

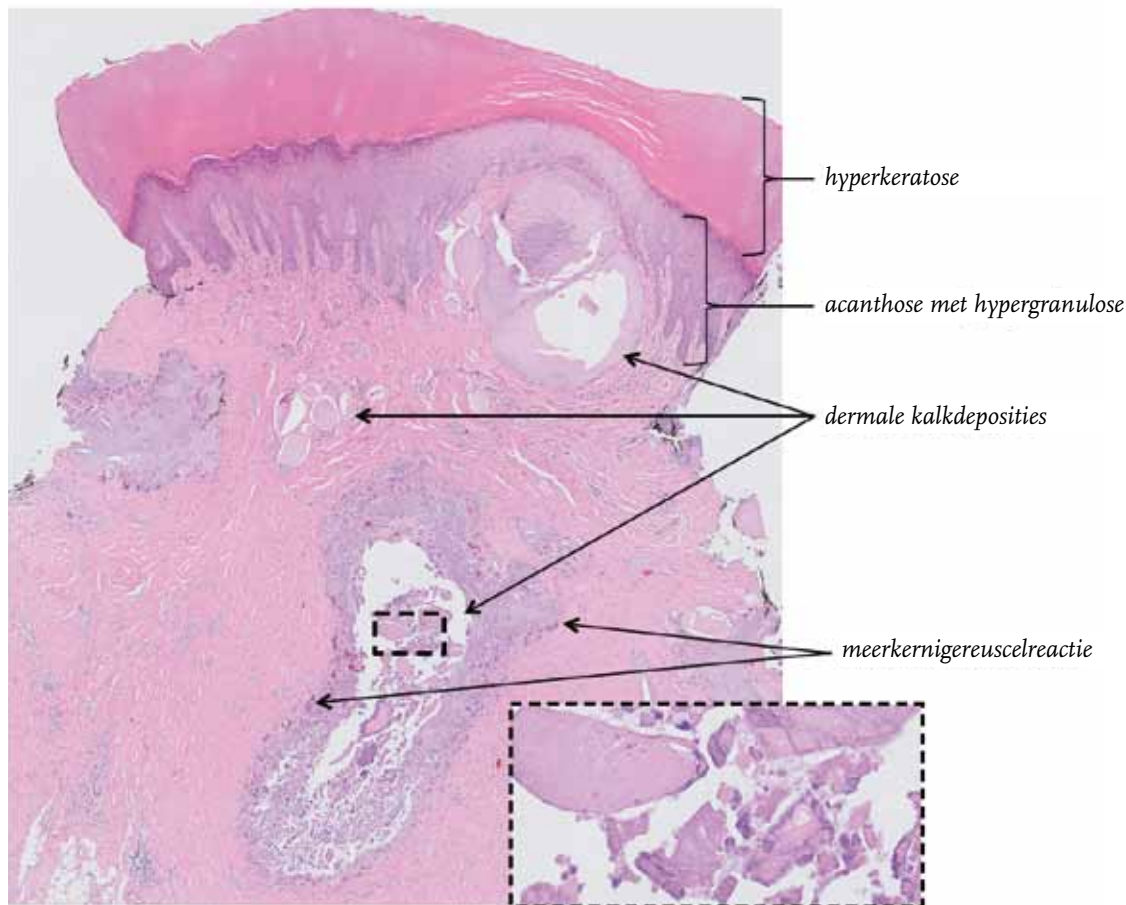
DERMATOPATHOLOGIE

Antwoorden

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

Histopathologische beschrijving (figuur 2)

De epidermis toont een normale opbouw en uitrijping van de keratinocyten met een brede hyperkeratotische hoornlaag zoals voorkomt aan de handpalmen en voetzolen. Er is hypergranulose, acanthose met onregelmatige verlenging van reteliësten. In zowel de oppervlakkige als diepe dermis worden kalkdeposities aangetroffen met in de diepe dermis een meerkernigereuscelreactie daaromheen. In de papillaire dermis is een spaarzaam ontstekingsinfiltraat te zien. Er zijn geen huidadnexen aanwezig. De subcutis is niet afgebeeld.



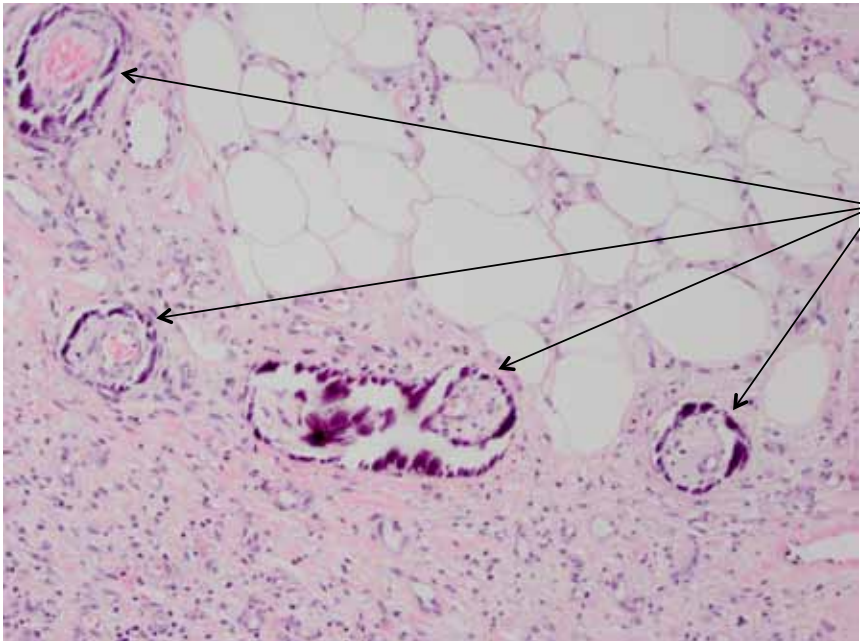
Figuur 2

Diagnose

Calcinosis cutis

Bespreking

Calciumdeposities in de huid kunnen bij een verscheidenheid aan afwijkingen ontstaan en worden grofweg onderverdeeld in vier types: dystrofische calcinosis, metastatische calcinosis (inclusief calcifylaxis), idiopathische calcinosis en iatrogene calcinosis. **Dystrofische calcinosis** is de meest voorkomende variant. Secundair aan lokale weefselschade ontstaan hierbij calciumfosfaat- en hydroxyapatietdeposities in de huid bij een overigens normale calcium/fosfaathuishouding. De weefselschade kan het gevolg zijn van diverse inflammatoire aandoeningen zoals limited sclerodermie, juveniele dermatomyositis of panniculitiden, maar ook van sommige huidtumoren en infecties. Dystrofische calcinosis kan gelokaliseerd (calcinosis circumscripta) of wijdverspreid (calcinosis universalis) voorkomen. **Metastatische calcinosis** is in tegenstelling tot dystrofische calcinosis het gevolg van hypercalciëmie, bijvoorbeeld door een hyperparathyreoïdie. De overmaat aan kalk slaat met name neer in de diepe dermis of subcutis ter plaatse van de oksels, de buik, het genitale gebied en de dijbenen. **Calcifylaxis** is een zeldzame variant van metastatische calcinosis en treedt voornamelijk op bij patiënten met secundaire hyperparathyreoïdie ten gevolge van chronisch nierfalen. Er slaat kalk neer in de wanden van kleine tot middelgrote arterietakjes in de dermis en subcutis. Patiënten presenteren zich met zeer pijnlijke huidafwijkingen bestaande uit purpura in een livedoïd, reticulair of arciform patroon op de romp en extremiteiten met de vorming van bullae en ulcera. De prognose



verkalking van de tunica media van dermaal gelegen vaatjes bij calcifylaxis

Figuur 3

se van patiënten met calcifylaxis is in het algemeen slecht. Het beloop is snel progressief en leidt tot een fulminante sepsis door infectie van necrotisch of gangreneus weefsel. Om histopathologisch de diagnose te kunnen stellen, dient er naast calcificatie van arteriolen (figuur 3), ook ischemische necrose van huid en/of subcutis aanwezig te zijn. **Idiopathische calcinosis** ontstaat zonder aantoonbare onderliggende aandoening of weefselbeschadiging. **Iatrogene calcinosis** ontstaat daarentegen juist op plaatsen waar bijvoorbeeld intraveneus calcium wordt toegediend of op injectieplaatsen van onder andere laagmoleculaire heparines. Rondom alle soorten kalkdeposities kan een meerkernigereuscelreactie optreden, zoals ook in onze casus het geval is.

De differentiële diagnose van cutane kalkdeposities is zeer breed en is voor een groot gedeelte afhankelijk van het klinisch beeld. Bij dystrofische calcinosis zijn er histopathologisch dikwijls andere kenmerken aanwezig die de onderliggende aandoening aan het licht brengen, bijvoorbeeld een neoplasma of afwijkingen van het collageen, zoals bij sclerodermie, of van de elastinevezels, zoals bij pseudoxanthoma elasticum. In onze casus is dit niet het geval en kan het onderscheid met idiopathische of iatrogene calcinosis niet worden gemaakt. Bij calcificatie van bloedvatjes dient onderscheid te worden gemaakt met atherosclerose, waarbij de verkalking van arteriolen meestal zeer gering is. Soms kunnen de kalkdeposities lijken op kristalvormende aandoeningen, zoals jicht, pseudojicht of cutane oxalose. In dat geval kan een von-kossakleuring uitkomst bieden waarin alleen kalk zwart zal aankleuren.

Tabel 1. Calcinosis cutis en calcifylaxis, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Harde papels/nod(ul)i	Nodulaire deposities van kalk in dermis of subcutis
Subcutane strengen	Kalkdeposities in vaatstructuren
Ulceratie	Ischemische necrose van de epidermis/dermis

DERMATOSCOPIE

1. Dermatoscopisch zijn er geen melanocytair kenmerken aanwezig. De laesie wordt gekenmerkt door een geel centrum met vertakte en lineaire vaatstructuren en een lichtbruin gepigmenteerde erythemateuze matig scherp begrensde halo.
2. De diagnose is een geruptureerde epitheelcyste. Macroscopisch en dermatoscopisch valt een gedilateerde opening van de oorspronkelijke follikel op, oftewel het punctum,¹ zoals bij de paarse pijl is weergegeven in figuren 1 en 2. Het punctum wordt in de literatuur ook wel beschreven als het pore sign.² Voor de differentiële diagnose werd er echter ook nog gedacht aan een dermatofibroom, een basaalcelcarcinoom (BCC), een talgklieradenoom, een molluscum contagiosum, of een adnextumor. Dermatoscopisch kenmerkt een dermatofibroom zich doordat de laesie centraal een witte littekenachtige macula laat zien. Vaatjes kunnen in dit gebied te zien zijn, echter dit zijn meestal puntvaatjes in een typische kransconfiguratie, zoals te zien is bij de blauwe pijl in figuur 3. Een reticulair bruin gepigmenteerde halo is meestal aanwezig.³ Het feit dat er hier een geel verkleurd centrum aanwezig is, pleit echter tegen de diagnose dermatofibroom. Bij een BCC worden in stap 1 geen melanocytair kenmerken gezien. Gepigmenteerde BCC's kunnen grijzige ovoïde structuren, esdoornbladfiguren en spaakwielpatronen vertonen. Ook komt ulceratie regelmatig voor. Typische vaatstructuren die gezien worden, zijn de arboriserende teleangiëctasieën,⁴ zoals ook hier te zien is bij de rode pijl in figuren 2 en 4.

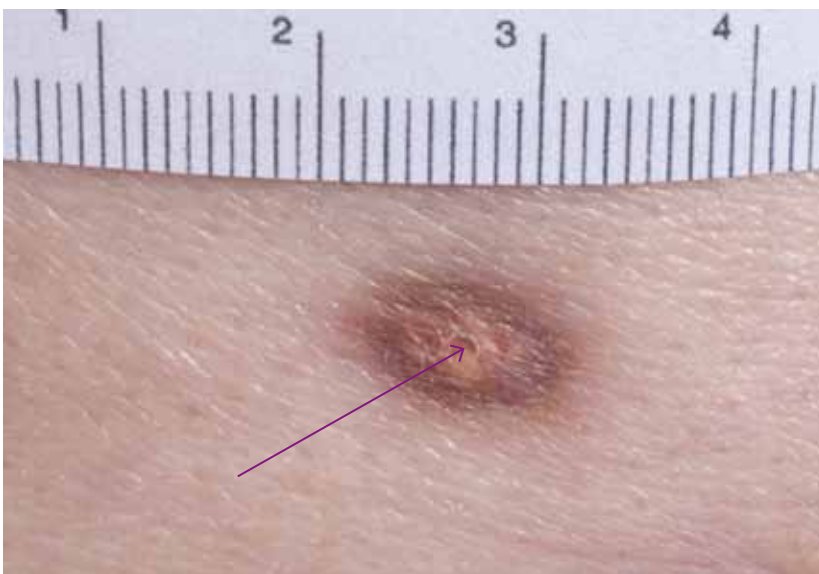
Bij een talgklieradenoom worden getortueerde vaatjes⁵ en centraal witte of gele globules in de laesie beschreven.⁶ Een molluscum contagiosum toont bij dermatoscopie centraal een structuurloos wit gebied met witte of gele globules en heeft in de periferie radiaal gerangschikte vaatjes die niet richting het centrum van de laesie vertakken.⁵

Er werd een biopsie afgenomen. Histologisch werd het beeld van een xanthogranulomateuze reactie gezien, waardoor een dermatofibroom, BCC, talgklieradenoom, een molluscum contagiosum en een adnextumor konden worden uitgesloten. In de dermis bevond zich een uitgebreid infiltraat, bestaande uit reuscellen en schuimige histiocyten. Verspreid hiertussen ook enig lymfocytair infiltraat. Spleetvormige ruimten werden gezien met hierin wisselend aanwezigheid van hoornlamellen (keratine AE1, AE3 positief). Aanvullende CD68-kleuring was positief. CD1A en factor 13a waren negatief. Wade-Fite (voor lepra) en PAS-kleuring toonden geen micro-organismen. De PAS+-kleuring liet wel bolletjes zien in het cytoplasma van histiocyten die diastaseresistent waren. De histologische differentiaaldiagnostische overwegingen waren een juveniel xanthogranuloom, necrobiotisch xanthogranuloom, reticulohistiocytoom en een geruptureerde epitheelcyste. Tegen een juveniel xanthogranuloom pleitte de leeftijd van patiënt alsmede de negativiteit van factor 13a. Tegen een necrobiotisch xanthogranuloom pleitte de afwezigheid van necrobiose. Tegen een solitair reticulohistiocytoom pleitte ook de leeftijd van de patiënt. Vóór pleitte de aanwezigheid van diastaseresistent PAS-positief materiaal in het cytoplasma van de histiocyten en de negativiteit van CD1A. Tegen een geruptureerde epitheelcyste pleitte de afwezigheid van epitheelresten. Wel werden hoornlamellen gezien in de histiocyten.

De casus werd op de pathologiebespreking ingebracht en uiteindelijk werd er op basis van de clinicopathologische correlatie besloten tot de diagnose geruptureerde epitheelcyste.

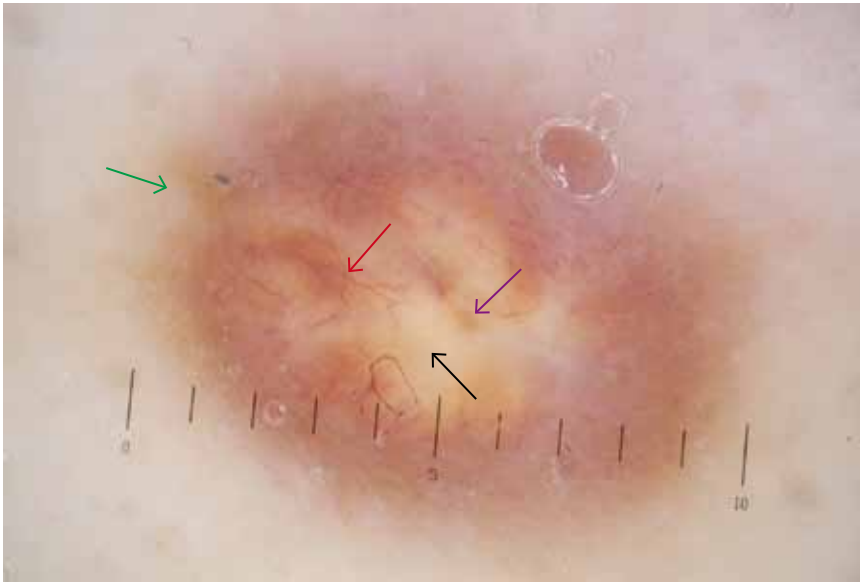
3. Gezien het benigne karakter van de laesie werd in overleg met patiënt gekozen voor een expectatief beleid.

LITERATUUR

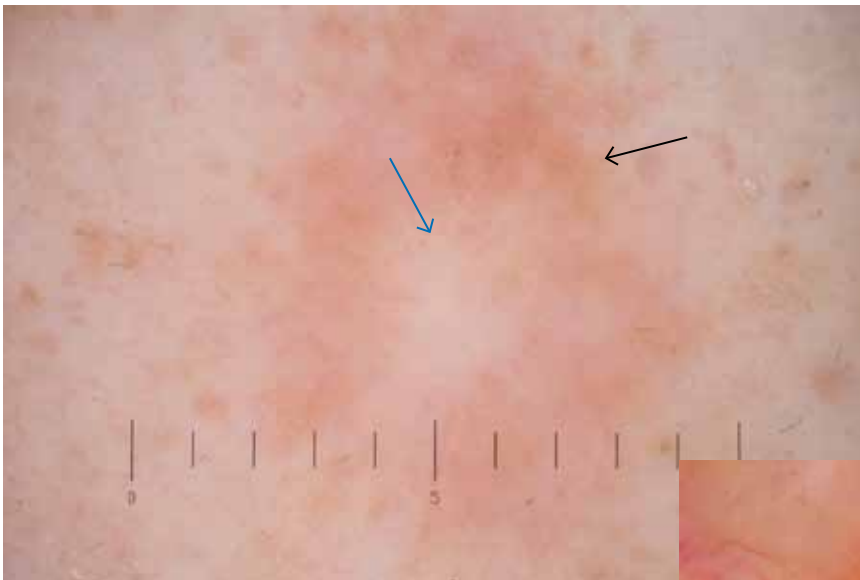


Figuur 1.
→ punctum

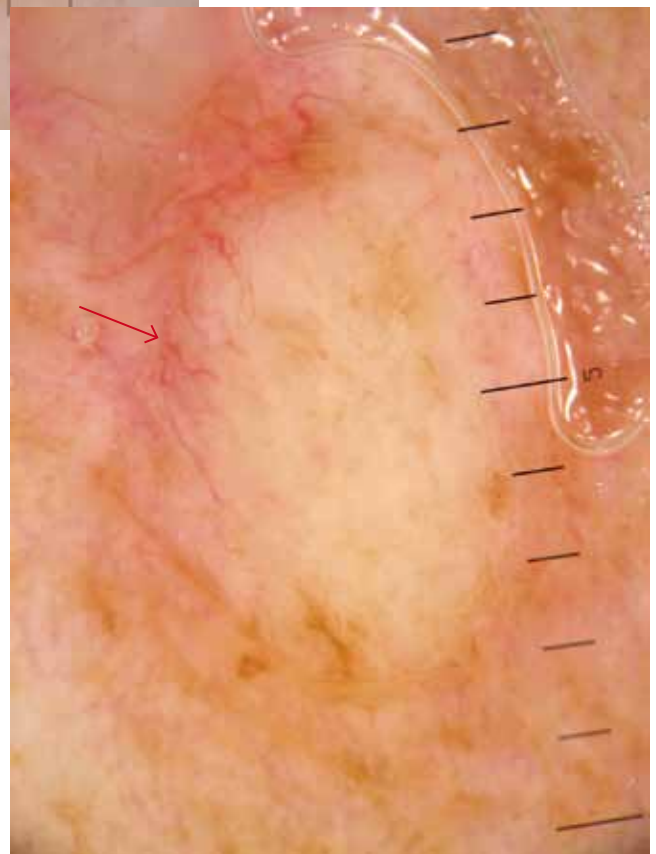
1. Je-Ho M, et al. Importance of keen observation for the diagnosis of epidermal cysts: Dermoscopy can be a useful adjuvant tool. *JAAD* 2014;71(4):e 138-40.
2. Ghigliotti G, et al. Usefulness of dermoscopy for the diagnosis of epidermal cyst: the 'pore' sign. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:649-50.
3. Malvehy J, et al. *Handbook of dermoscopy*. New York: Informa healthcare, 2009.
4. Stolz W, et al. *Farbatlas der dermatoskopie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2004.
5. Marques-da-Costa J, et al. Sebaceous adenoma: clinics, dermoscopy, and histopathology. *Int J Dermatol* 2015;54(6):e 200-2.
6. Kittler H, et al. *Dermoscopy. An algorithmic method based on pattern analysis*. Austria: Facultas, wuv, 2011.



Figuur 2.
→ geel verkleurd centrum
→ lichtbruin gepigmenteerde halo
→ arboriserende vaatstructuur
→ punctum



Figuur 3.
→ vaatjes in een kransconfiguratie
→ bruin gepigmenteerde halo



Figuur 4.
→ arboriserende vaatstructuur

TEST UW KENNIS

1. Het zou u moeten opvallen dat patiënt een lingua plicata (lingua scrotalis) heeft.
2. Deze patiënt heeft met de klassieke trias van cheilitis granulomatosa, lingua plicata en parese van de nervus facialis het SYNDROOM VAN MELKERSSON-ROSENTHAL. De cheilitis granulomatosa wordt beschouwd als de monosymptomatische variant daarvan. Eerst zijn er aanvallen van zwelling van de lip of lippen (bovenlip vaker dan de onderlip), die na enkele uren tot twee dagen vanzelf verdwijnt. Tijdens de aanvallen kunnen de patiënten zich wat ziek voelen met koorts en hoofdpijn. Later wordt de zwelling, die vaak asymmetrisch is, permanent, neemt geleidelijk in omvang toe en voelt aan als rubber. In ongeveer de helft van de gevallen is er (milde) gelokaliseerde lymfadenopathie. Ook de wangen en - minder vaak - het voorhoofd en de oogleden kunnen in het proces betrokken zijn. De aandoening begint meestal op jonge leeftijd en komt even vaak bij vrouwen als bij mannen voor. De oorzaak is onbekend, mogelijk is er een genetische predispositie en soms zou allergie voor voedingsmiddelen of -additiva zoals smaakstoffen een rol spelen. In 20-40% van de gevallen heeft de patiënt een lingua scrotalis en 30% zal een enkel- of dubbelzijdige parese/paralyse van de nervus facialis ontwikkelen, zodat de diagnose Melkersson-Rosenthal gesteld kan worden.
3. U zou moeten denken aan een granulomateuze ziekte van de darmen en wel de ziekte van Crohn. Orale afwijkingen bij de ziekte van Crohn zijn zeldzaam (< 1%), maar cheilitis granulomatosa kan samenhangen met subklinische ziekte van Crohn en in een aantal gevallen wordt de ileitis regionalis enkele jaren na het ontstaan van de cheilitis granulomatosa manifest.
4. De term macrocheilie wordt gebruikt voor acute of chronische verdikking van een of beide lippen. Mogelijke oorzaken voor een acute macrocheilie zijn trauma, infecties (streptokokken, herpes simplex), angio-oedeem, erythema multiforme, acute actinische cheilitis (verbranding van de onderlip door de zon) en andere vormen van cheilitis zoals allergisch contacteazeem.
Tot de mogelijke oorzaken van *chronische* macrocheilie behoren:
Congenitale afwijkingen: familiale idiopathische macrocheilie, dubbele lip, hemangioom, lymfangioom
Infecties: recidiverende herpessimplexvirusinfecties, recidiverende erysipelas (eventueel in combinatie met een ontwikkelingsstoornis van het lymfestelsel), tuberculose, lepra, syfilis, leishmaniasis
Tumoren: plaveiselcelcarcinoom met lymfevataantasting, neurofibroom (met name bij neurofibromatose type I), lymfoom, sarcoom
Aandoeningen met granulomateuze ontstekingen: cheilitis granulomatosa, sarcoïdose, ziekte van Crohn, lepra, tuberculose, orofaciale granulomatose (verzamelnaam voor niet-infectieuze, niet-necrotiserende granulomateuze aandoeningen van de lippen, het gelaat en de mondholte)
Overige oorzaken: posttraumatisch (bijvoorbeeld georganiseerde trombus), cheilitis glandularis (chronische ontsteking van de speekselklieren van de lippen)

LITERATUUR

- Feng S, Yin J, Li J, Song Z, Zhao G. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients. *Acta Otolaryngol* 2014;134:977-81.
- Critchlow WA, Chang D. Cheilitis granulomatosa: a review. *Head Neck Pathol* 2014;8:209-13.
- Banks T, Gada S. A comprehensive review of current treatments for granulomatous cheilitis. *Br J Dermatol* 2012;166:934-7.
- Groot AC de, Toonstra J. *Casuïstiek in de dermatologie – deel 2*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010:207-8.