

06

Volume 26 | nummer 06 | juni 2016

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR

Dermatologie & Venereologie

ARTIKELN

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

PLANTEN EN HUID

PRAKTIJKVOERING

DERMATOPATHOLOGIE

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

REFERAAT

DERMATOSCOPIE

VERENIGING

DERMATOLOGIE IN BEELD



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1250.

embase Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



Dr. W.P. Arnold, hoofdredacteur
Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Dermatologie
W. Brandtlaan 10, 6716 RP Ede
Telefoon 0318-435007, fax 0318-434547
E-mail: peter.arnold@dchg.nl

ARTIKELEN

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 DERMATOPATHOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

Dr. C. Vrijman

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

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

RUBRIEK RICHTLIJN

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 REDACTEUREN

Amsterdam, dr. C. Vrijman; Leiden, K.A. Gmelig Meijling; Groningen, M.J. Wiegman; Maastricht, C. Chandeck; Nijmegen, A. Oostveen; Rotterdam, A.J. Onderdijk; Utrecht, F.M. Garritsen

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Hans Groen
Zandvoortselaan 53, 2106 CJ Heemstede
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: derma@dchg.nl

COPYRIGHT

©2016 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 veeelvoudigd, 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

ARTIKELEN

Wat vindt de Nederlandse dermatoloog van teledermatoscopie? 323
Twee dagen lang hidradenitis suppurativa in de spotlights 329
Propolis 333

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Allergisch contacteczem door propolis in een cosmeticum 339
Unilaterale gynaecomastie als bijwerking van isotretinoïne 343
Syndroom van Buschke-Ollendorff 345
Bandvormige horizontale impressies aan de onderbenen bij een baby 347
Type 1-segmentale morbus Darier 349

PLANTEN EN HUID

Deel 5: klimop, het groene behang 355

PRAKTIJKVOERING

E-dermatologie: hoe digitaal is uw praktijk? 358

DERMATOPATHOLOGIE

360

GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Van pemphix tot pemphigus: historische Groningse proefschriften over blaarziekten 361

REFERAAT

Acrodermatitis chronica atroficans: vaak niet of laat herkend? 364

DERMATOSCOPIE

371

VERENIGING

Het Bureau (in één aflevering) 373

DERMATOLOGIE IN BEELD

Huiduitslag in het luiergebied en op de wangen 377

AFBEELDING OMSLAG

Kunstwerk gemaakt door Lee Kai Jun, Lee Jia Jun, How Soo Hang (Malaysia). Dit kunstwerk 'Exploration Of The Innermost', is tentoongesteld op de reizende expositie Perspectives – Art Inflammation and Me; een initiatief van AbbVie. De kunstenaars hebben de werken gemaakt met patiënten om de impact van hun met chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder psoriasis, kenbaar te maken.

ARTIKELN

Wat vindt de Nederlandse dermatoloog van teledermatoscopie?

L.J.N. Masthoff¹, W. Bergman², N.A. Kukutsch²

- ¹ Aios Dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
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

Teledermatologie wordt al meerdere jaren op grote schaal toegepast in Nederland, waarbij er samengewerkt wordt met verschillende aanbieders.

Een recente ontwikkeling op dit gebied is de teledermatoscopie, maar deze wordt in de praktijk nog niet veel gebruikt. Een evidencebased oordeel over de veiligheid van de toepassing ontbreekt nog, zowel voor de diagnostiek als voor de triage. In Nederland bestaat voor huisartsen nu al de optie om teledermatologische consulten aan te vragen, waarna de opnamen worden beoordeeld door gecontracteerde dermatologen.

Voordat teledermatoscopie op grote schaal geïntroduceerd wordt, is het belangrijk dat de veiligheid en effectiviteit voldoende is aangetoond. Verder is het van belang om te weten in welke vorm teledermatoscopie een bijdrage kan leveren aan de patiëntenzorg. En aan welke specifieke randvoorwaarden deze ontwikkeling dient te voldoen.

Om een indruk te krijgen van de ervaringen en meningen van Nederlandse dermatologen met teledermatoscopie is er een enquête verstuurd aan alle praktiserend dermatologen in Nederland.

In dit artikel zullen we verder een overzicht geven van de huidige kennis over teledermatoscopie in de huisartsenpraktijk aan de hand van relevante literatuur.

METHODE

Er werd een enquête opgesteld (die gebaseerd is op een Engelstalige internationale enquête) naar de ervaringen met en meningen van Nederlandse dermatologen over teledermatoscopie. De enquête werd verstuurd aan alle praktiserend dermatologen die lid zijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV).

De data werden geanalyseerd met SPSS versie 20.0. Daarnaast werd er een literatuursearch in pubmed, embase, web of science and COCHRANE gedaan op 4-12-2014, met een update op 27-06-2015 met de zoektermen: teledermatologie, teledermatoscopie en betrouwbaarheid en synoniemen hiervan, de specifieke zoektermen kunnen bij de auteur opgevraagd worden. De artikelen die de waarde van teledermatoscopie in de huisartsenpraktijk onderzochten, werden geselecteerd.

RESULTATEN

De enquête werd verstuurd naar n=474 dermatologen. Hiervan hebben 115 dermatologen (24%) de vragenlijst ingevuld. Van de dermatologen die de vragenlijst hadden ingevuld was 51% vrouw. De meerderheid van de dermatologen die deelnam aan de enquête was 41 jaar of ouder (74%). De meeste dermatologen (77%) zijn werkzaam in een perifeer ziekenhuis, 16% in een academisch ziekenhuis en 13% in een zelfstandig behandelcentrum (ZBC).

Ervaring met teledermatoscopie

Teledermatologische consulten worden door de meerderheid van de dermatologen (81%) gedaan. Een minderheid van de dermatologen (18%) geeft aan ook teledermatologische beelden te beoordelen. Dit blijkt significant vaker mannelijke dan vrouwelijke dermatologen te zijn (70% vs 30%, p=0,04).

De meeste dermatologen die meewerken aan teledermatoscopie (59%) beoordelen 0-5 consulten per

maand. Een kleine groep dermatologen (17%) beoordeelt 21 of meer teledermatoscopische consulten per maand. Teledermatoscopie wordt vooral gebruikt voor gepigmenteerde laesies (62%) en niet-gepigmenteerde laesies (43%). Maar ook inflammatoire laesies (19%), haaraandoeningen (14%) en overige dermatologische aandoeningen (24%) worden door middel van teledermatoscopie beoordeeld.

Mening over teledermatoscopie

Een ruime meerderheid van de Nederlandse dermatologen (70%) staat negatief tegenover het beoordelen van gepigmenteerde huidafwijkingen met teledermatoscopie tussen huisarts en dermatoloog. Maar 2% van de dermatologen staat hier positief tegenover, als er specifieke voorwaarden aan worden verbonden dan staat 15% van de Nederlandse dermatologen positief ten opzichte van teledermatoscopie tussen huisarts en dermatoloog.

De dermatologen die ervaring hebben met de beoordeling van gepigmenteerde huidafwijkingen met teledermatoscopie tussen huisarts en dermatoloog staan hier significant minder vaak negatief tegenover dan dermatologen die hier geen ervaring mee hebben (43% vs 77%, $p=0,01$).

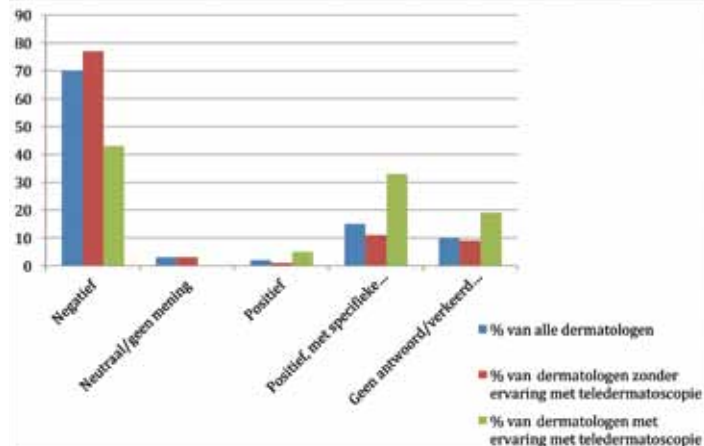
Over teledermatoscopie in het algemeen zijn dermatologen iets minder negatief dan specifiek over het beoordelen van gepigmenteerde huidafwijkingen, 40% staat er negatief tegenover, 16% staat hier positief tegenover en 26% is positief als er voldaan wordt aan specifieke voorwaarden. Er werd gesuggereerd dat het een waardevol middel zou kunnen zijn voor de communicatie tussen dermatologen onderling.

Impact van teledermatoscopie

Een derde van de dermatologen die ervaring heeft met teledermatoscopie (29%) denkt dat hiermee 0-10% van de patiënten gerustgesteld kan worden en verwijzing voorkomen kan worden. Een kwart van de dermatologen (24%) denkt 11-22% van de patiënten gerust te kunnen stellen en een ander kwart van de dermatologen denkt 31-40% van de patiënten gerust te kunnen stellen met teledermatoscopie. Concluderend kun je zeggen dat teledermatoscopie volgens de meeste dermatologen (88%) tot maximaal een derde (0-40%) van de verwijzingen kan voorkomen.

DISCUSSIE

Dit onderzoek laat zien dat weinig (18%) Nederlandse dermatologen ervaring hebben met teledermatoscopie. De meeste Nederlandse dermatologen (70%) staan negatief tegenover teledermatoscopie van gepigmenteerde huidafwijkingen tussen huisarts en dermatoloog. Dermatologen met ervaring met teledermatoscopie zijn minder negatief hierover dan dermatologen zonder ervaring hiermee. Maar het is opvallend te noemen dat een aanzienlijk deel van de dermatologen die ervaring



Figuur 1. Mening van dermatologen met en zonder ervaring met teledermatoscopie over de beoordeling van gepigmenteerde laesies met teledermatoscopie (tussen de huisarts en dermatoloog) in de Nederlandse situatie.

hebben met teledermatoscopie hier negatief tegenover staat (43%).

Ongeveer 15% van de dermatologen vindt teledermatoscopie een positieve ontwikkeling en staat hiervoor open, mits er voldaan wordt aan specifieke criteria.

Er zijn dermatologen die hebben aangegeven dat teledermatoscopie tussen huisarts en dermatoloog zinvol kan zijn bij de beoordeling van gepigmenteerde huidafwijkingen. Daarbij is het belangrijk om zorgvuldig af te wegen welke afwijkingen hiervoor in aanmerking komen en wie de dermatoscopische beelden beoordeelt. Kan dit elke willekeurige dermatoloog zijn of is het wenselijk dat alleen dermatologen die expert zijn in dermatoscopie hiervoor in aanmerking komen. Daarbij is het essentieel om bij de geringste twijfel of verdenking op een melanoom de patiënt laagdrempelig te verwijzen. Sommigen dermatologen geven aan dat teledermatoscopie niet geschikt is voor de diagnostiek van melanoom of dysplastische naevus, maar om het aantal onnodige verwijzingen van seborrhoïsche keratosen en dermale naevi te verminderen. Daarnaast zijn er dermatologen die het belangrijk vinden om de meerwaarde van teledermatologie verder te onderzoeken.

Tijdens de literatuursearch zijn er vijf studies geselecteerd die de waarde van teledermatoscopie onderzoeken in de huisartsenpraktijk.

Bij de literatuursearch gedaan op 4-12-2014 werden er 95 referenties gevonden. Op 27-06-2015 vond er een update van de search plaats waarbij er in totaal 132 referenties werden gevonden. De vijf geselecteerde studies zullen hieronder besproken worden. Een Zweedse studie onderzocht de waarde van smartphoneteledermatoscopie tussen huisarts en dermatoloog. Daarbij werden 772 patiënten verwezen met 816 verdachte afwijkingen met smartphoneteledermatoscopie en 746 patiënten via de traditionele verwijzing. Van de 816 laesies werden er 346 (42%) als benigne beschouwd. De ruime meerderheid 343/346 (99,1%) bleek ook benigne te zijn; drie afwijkingen hiervan waren actinische kera-

tosen. Een minderheid van de afwijkingen 196/816 (24%) werd als maligne beschouwd, hiervan bleek 74% ook maligne, waarvan 62% bevestigd werd met histopathologie. De primaire uitkomstmaat van deze studie was de mediane wachttijd voor excisies van maligniteiten, zoals melanomen, plaveiselcarcinoom en basaalcelcarcinomen. De mediane wachttijd was significant korter bij verwijzingen via teledermatoscopie dan de traditionele papieren verwijzingen. Deze studie laat zien dat de mediane wachttijd bij de dermatoloog verminderd kan worden van 85 naar 36 dagen voor maligne laesies. Dit zou verklaard kunnen worden doordat er potentieel 40% minder verwijzingen zijn na teledermatoscopie en een betere triage van huidmaligniteiten. In tegenstelling tot de Nederlandse situatie, zijn er in Zweden al jarenlang lange wachttijden voor dermatologen. Waardoor de huisarts een grotere verantwoordelijkheid heeft bij de diagnose van huidkanker.¹

Een Britse studie heeft de waarde van teledermatoscopie onderzocht in de huisartsenpraktijk. Tijdens deze studie konden 135 huisartsen laagrisicogepigmenteerde afwijkingen of moedervlekken eerst laten beoordelen door middel van teledermatoscopie. Een verpleegkundige speciaal opgeleide tot fotograaf melanographer leverde het materiaal aan voor de teledermatocopist. Er werden 660 dermatoscopische beelden beoordeeld door een expert dermatocopist. Hiermee konden 493 van de 660 patiënten (75%) gerustgesteld worden. En daarmee een verwijzing naar een specialist voorkomen worden. Dit ging gepaard met forse reductie van de kosten.²

In een Italiaanse studie werd de waarde van dermatoscopie bij de beoordeling van gepigmenteerde afwijkingen door de huisarts onderzocht. Daarnaast werd de effectiviteit en veiligheid van telediagnostiek bepaald. In deze studie werden 197 patiënten met 235 verdachte gepigmenteerde laesies geïncludeerd. Deze studie liet zien dat het aantal verdachte gepigmenteerde laesies van 235 al met het blote oog van de huisarts gereduceerd kon worden met 71%. Na toevoeging van dermatoscopie door de huisarts werd het aantal verdachte laesies van 68 naar 29 verlaagd. Na consultatie van een expert dermatocopist bleven er nog maar 16 van de 29 verdachte laesies over. Deze 16 huidafwijkingen werden verwijderd. Histopathologisch onderzoek toonde 5 melanomen, waarvan 2 in situ, 10 dysplastische naevi en 1 gepigmenteerd basaalcelcarcinoom. Er werd geen maligniteit gemist door de huisartsen, er werd alleen een dysplastische naevus gemist. Deze studie laat zien dat huisartsen na scholing het aantal verdachte gepigmenteerde laesies flink kunnen reduceren met het blote oog en dermatoscopie. Bovendien kan teledermatoscopie dit aantal nog iets verder reduceren. Er was geen histopathologische controle van de als benigne afgegeven huidafwijkingen maar gedurende de dermatoscopische follow-up na 2, 4 en 6 maanden werden er geen klinische veranderingen gezien.³

Tabel 1. Enquête: resultaten van 115 dermatologen.

		n (van 115)	%
Geslacht (% vrouw)		58	51
leeftijd	20-30 jaar	2	2
	31-40 jaar	28	24
	41-50 jaar	34	30
	>50 jaar	51	44
Werkzaam in	Perifeer ziekenhuis	89	77
	Academisch ziekenhuis	18	16
	ZBC	15	13
Ervaring met teledermatologie		92	81
Ervaring met dermatoscopie		21	18
Frequentie teledermatoscopie	0-5 per maand	10	59
	6-10 per maand	4	22
	11-20 per maand	0	0
	21-40 per maand	3	17
	>40 per maand	0	0
Teledermatoscopie	Niet-gepigmenteerde laesies	9	43
	Gepigmenteerde laesies	13	62
	Inflammatoire laesies	4	19
	Haaraandoeningen	3	14
	Overige dermatologische aandoeningen	5	24
Geruststelling/voorkomen verwijzing door teledermatocopie	0-10%	5	29
	11-20%	4	24
	21-30%	2	12
	31-40%	4	24
	41-50%	1	6
	>50%	1	6
Hoelang dermatoscopie³	Mediaan	10 jaar	
	IQR	6.5-15 jaar	
	Range	1-25 jaar	
Scholing dermatoscopie	Geen scholing	2	2
	Cursus binnenland	83	72
	Cursus buitenland	30	26
	Zelfstudie/e-learning/website IDS/atlas	69	60

Tabel 2. Mening over teledermatoscopie.

		n (totaal 115)	%
Wat is uw mening over teledermatoscopie (tussen de huisarts en dermatoloog) voor gepigmenteerde laesies in de Nederlandse situatie?			
Negatief		81	70
Neutraal/geen mening		3	3
Positief		2	2
Positief, met specifieke voorwaarden		17	15
Geen antwoord		12	10
Wat is uw mening over teledermatoscopie in het algemeen?			
Negatief		46	40
Neutraal/geen mening		7	6
Positief		16	14
Positief, met specifieke voorwaarden		26	23
Geen antwoord		14	12

Er werd een pilotstudie gedaan in Spanje, waarbij de waarde van teledermatologie ten opzichte van teledermatologie plus teledermatoscopie werd onderzocht. Patiënten met verdachte gepigmenteerde laesies werden via de huisarts aangemeld voor teledermatologie. Gepigmenteerde laesies werden als verdacht beschouwd als ze veranderd waren volgens de ABCD-criteria, recent waren ontstaan (< 3 jaar), bij multiple gepigmenteerde afwijkingen (> 20 melanocytische naevi), symptomatisch waren (pijn, jeuk of bloeden) of als er ongerustheid was bij de patiënt over de moedervlek. Alle verdachte laesies werden klinisch beoordeeld door een dermatoloog met > 10 jaar ervaring in de beoordeling van gepigmenteerde afwijkingen en door histopathologisch onderzoek. De histopathologie werd beschouwd als de gouden standaard. De teleconsulten werden beoordeeld door 2 dermatologen met 3-5 jaar ervaring in de beoordeling van gepigmenteerde afwijkingen en 2 jaar ervaring met teledermatoscopie. Data van 61 patiënten werden geanalyseerd. Het aantal verwijzingen was significant minder na teledermatoscopie (39,3%) dan na teledermatologie (47,5%). Er werden geen maligniteiten gezien in de groep die niet verwezen zou worden. De specificiteit was significant hoger na teledermatoscopie (0,78) dan na teledermatologie (0,65). Daardoor zouden er minder patiënten onterecht verwezen zijn na teledermatoscopie 41,7% dan na teledermatologie 58,7%. De conclusie van deze studie is dat toevoeging van dermatoscopie aan het teledermatologische consult de specificiteit significant verbetert, waardoor er minder patiënten onterecht verwezen zullen worden. Maar teledermatoscopie bespaart slechts 5 onnodige consulten (van de 235 gepigmenteerde laesies). De auteurs plaatsen nog een kanttekening bij de studie. Het is onwaarschijnlijk dat teledermatoscopie in de huisartsenpraktijk kosteneffectief is. De huisarts is ongeveer anderhalf keer langer bezig met een teledermatoscopisch dan met een teledermatologisch consult en daarbij komen nog de kosten van de implementatie van deze ontwikkeling.⁴

Een Nederlandse studie onderzocht de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van teledermatoscopie, waarbij de huisarts de foto's zelf maakte. De huisartsen kregen een cursus van een uur waarbij ze leerden werken met het teledermatoscopie systeem. Daarnaast kregen ze een instructie over hoe ze foto's van hoge kwaliteit konden maken. Alle patiënten die door de huisartsen aangemeld werden voor teledermatoscopie, werden ook verwezen naar een dermatoloog. De dermatologen hadden minimaal 5 jaar ervaring met dermatoscopie en 3 jaar ervaring met teledermatologie. De huisartsen hadden minstens 3 jaar ervaring met teledermatologie en geen ervaring met dermatoscopie. Alle teledermatoscopische consulten werden door 4 dermatologen beoordeeld. 105 Patiënten kregen een teledermatoscopisch consult, waarvan 70% ook face-to-face werd

gezien. Een histopathologische diagnose was mogelijk bij 33% van de laesies. De overeenkomst tussen de teledermatoscopische diagnose en histopathologie was $k = 0,41-0,63$, tussen teledermatoscopische diagnose en face-to-face diagnose $k = 0,55-0,73$ en tussen face-to-face diagnose en histopathologie $k = 0,90$. De overeenkomst in beleid tussen teledermatoscopie en face-to-face consult was $k = 0,19-0,29$. Er werden 7 maligniteiten gevonden: 2 melanomen, 5 epitheliale tumoren. Hierbij was de concordantie in het beleid 100%. De concordantie tussen de 4 verschillende dermatologen was $k = 0,56-0,78$ voor diagnose en $k = 0,31-0,38$ voor beleid. De kwaliteit van de foto's was in 36% van de gevallen slecht. De overeenkomst tussen teledermatoscopische diagnose en histopathologie, waarbij de foto's van goede kwaliteit waren, was $k = 0,53-1,0$. Van der Heijden et al. laat zien dat de diagnose en het behandelplan na teledermatoscopie minder accuraat en betrouwbaar is dan na een face-to-face consult.⁵

CONCLUSIE

Concluderend kun je zeggen dat het aantal onnodige verwijzingen van huisarts naar dermatoloog in verband met verdachte gepigmenteerde laesies duidelijk verminderd zou kunnen worden. In landen waar de wachttijd voor een dermatoloog lang is, zoals in Zweden, kan dit de wachttijd voor de beoordeling van maligne afwijkingen verminderen van 85 naar 36 dagen.¹

In de genoemde studies werden geen gemiste maligniteiten genoemd na beoordeling door middel van teledermatoscopie. Maar de studies waren niet primair opgezet om de effectiviteit en veiligheid van teledermatoscopie te beoordelen. Dit was alleen het geval in de studie van Van der Heijden et al. Deze liet zien dat de diagnose en het beleid na teledermatoscopie minder accuraat en betrouwbaar was dan na een face-to-face consult.⁵ Deze data suggereren dat het een veilige ontwikkeling zou kunnen zijn, maar de kwaliteit lijkt inferieur ten opzichte van face-to-face consulten. Aangezien de gevolgen van een gemiste maligniteit aanzienlijk kunnen zijn, lijkt terughoudendheid met de implementatie van deze ontwikkeling gepast, totdat er gerandomiseerde studies zijn uitgevoerd, waarbij de veiligheid, maar ook de kosteneffectiviteit van deze toepassing zijn aangetoond.

Een aandachtspunt bij de verdere ontwikkeling van teledermatoscopie is de kwaliteit van de foto's. De betrouwbaarheid van teledermatoscopie is sterk afhankelijk van de kwaliteit van de foto's.⁵ Daarnaast kan het aantal onnodige verwijzingen fors verminderd worden door huisartsen beter op te leiden in de beoordeling van gepigmenteerde afwijkingen.³ Voorlopig zouden we de scholing van huisartsen in de beoordeling van gepigmenteerde afwijkingen kunnen verbeteren om het aantal onnodige verwijzingen te reduceren.

LITERATUUR

1. Borge A, Dahlen GJ, Terstappen K, Johansson BE, Aldenbratt A, Danielsson M, et al. Smartphone teledermoscopy referrals: a novel process for improved triage of skin cancer patients. *Acta Derm Venereol* 2015;95:186-90.
2. Griffiths WA. Improving melanoma diagnosis in primary care--a tele-dermatology project. *J Telemed Telecare* 2010;16:185-6.
3. Grimaldi L, Silvestri A, Brandi C, Nisi G, Brafa A, Calabro M, et al. Digital epiluminescence dermoscopy for pigmented cutaneous lesions, primary care physicians, and telediagnosis: a useful tool? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:1054-8.
4. Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Galdeano R, Camacho FM. Teledermatology as a triage system for pigmented lesions: a pilot study. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:13-8.
5. Heijden JP van der, Thijssing L, Witkamp L, Spuls PI, Keizer NF de. Accuracy and reliability of teledermatology with images taken by general practitioners during everyday practice. *J Telemed Telecare* 2013;19:320-5.

SAMENVATTING

Teledermoscopie wordt, in tegenstelling tot teledermatologie, in Nederland op beperkte schaal toegepast tussen huisarts en dermatoloog. In een enquête vroegen we Nederlandse dermatologen naar hun mening over en ervaringen met teledermoscopie. Weinig dermatologen (18%) bleken ervaring te hebben met teledermoscopie tussen huisarts en dermatoloog. De meerderheid van de dermatologen (70%) staat negatief tegenover deze ontwikkeling. Maar dermatologen met ervaring met teledermoscopie (43%) staan hier minder vaak negatief tegenover dan hun collega's zonder ervaring hiermee (77%). Er zijn verschillende studies die de waarde van teledermoscopie tussen huisarts en dermatoloog hebben onderzocht. Zij concluderen dat met deze ontwikkeling het aantal onnodige verwijzingen van huisarts naar dermatoloog voor beoordeling van gepigmenteerde afwijkingen verminderd zou kunnen worden met 40-75%. In deze studies werden geen gemiste maligniteiten gevonden na beoordeling door middel van teledermoscopie. Maar de studies waren niet primair opgezet om de effectiviteit en veiligheid van teledermoscopie te beoordelen. De enige studie die opgezet was om de effectiviteit en veiligheid van teledermoscopie te beoordelen, liet zien dat de diagnose en het beleid na teledermoscopie minder accuraat en betrouwbaar was dan na een face-to-faceconsult.

Aangezien de gevolgen van een gemiste maligniteit aanzienlijk kunnen zijn, lijkt terughoudendheid met de implementatie van deze ontwikkeling voor met name gepigmenteerde laesies gepast, totdat er gerandomiseerde studies zijn uitgevoerd, waarbij de veiligheid, maar ook de kosteneffectiviteit van deze toepassing zijn aangetoond.

Voorlopig zouden we de scholing van huisartsen in de beoordeling van gepigmenteerde afwijkingen kunnen verbeteren. Hiermee kan het aantal onnodige verwijzingen ook gereduceerd worden.

TREFWOORDEN

dermatoloog – huisarts – dermatoscopie – gepigmenteerde afwijkingen – teledermoscopie

SUMMARY

Teledermatology is in contrast to teledermatology scarcely used as a referral system between primary and secondary care in the Netherlands. A questionnaire was sent to Dutch dermatologists asking them for their opinion and experience with teledermatology. Only a few dermatologists (18%) were experienced with teledermatology. Most dermatologists (70%) considered teledermatology inadequate to assess pigmented lesions. Dermatologists with experience in teledermatology (43%) were less pessimistic than inexperienced dermatologists (77%). Several studies investigated the value of teledermatology between primary and secondary care. The main conclusion is that teledermatology may reduce the number of unnecessary referrals by 40-75%. No missed malignancies were seen in these studies after assessment with teledermatology. However, these studies were not designed to evaluate the efficacy and safety of teledermatology. One study was designed to evaluate the efficacy and safety of teledermatology and showed that the diagnosis and treatment plan after teledermatology was inferior compared to face-to-face consultations. Implementation of teledermatology for analyzing pigmented lesions in daily practice should be limited until randomized studies have been performed that illustrate the safety and cost-effectiveness of teledermatology, because the consequences of a missed malignancy may be considerable.

At this stage, the education of general practitioners in the assessment of pigmented lesions could be improved to reduce the number of unnecessary referrals.

KEYWORDS

dermatologist – primary care physician – dermatoscopy – pigmented lesions – teledermatology

Twee dagen lang hidradenitis suppurativa in de spotlights

E. Prens

Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Prof. dr. E. Prens

Erasmus MC

Afdeling Dermatologie, Gk-218

Postbusx 5201

3008 AE Rotterdam

E-mail: e.prens@erasmusmc.nl

HS of acne inversa is een chronische inflammatoire recidiverende en invaliderende huidziekte van de haarfollikels, die zich meestal presenteert na de puberteit en gepaard gaat met pijnlijke diepliggende ontstoken laesies.¹ Typische laesies bij HS zijn pijnlijke nodules, abscessen, drainerende fistels en in een later stadium verlittekening. De plekken zijn meestal gelokaliseerd in gebieden zoals de oksels, liezen, perianale regio, billen en plooiing onder en tussen de borsten.

IMPACT OP KWALITEIT VAN LEVEN

Het belangrijkste symptoom van HS is pijn, die wordt veroorzaakt door de diepliggende inflammatoire laesies.² Andere symptomen zijn jeuk, een riekende geur en functionele beperkingen. Dit heeft een grote psychosociale impact, waardoor HS-patiënten vaak belemmerd worden bij de uitvoering van hun werk of studie. Bovendien kunnen ze last hebben van het sociale stigma en in een isolement terechtkomen, zo benoemden twee HS-patiënten dat tijdens dit symposium.

EPIDEMIOLOGIE

De cijfers over de prevalentie van HS tonen een spreiding van 0,00033 tot 4% (circa 1% in de algemene bevolking). De leeftijd bij aanvang is gemiddeld 21,8 jaar (spreiding van 20-40 jaar) en de vrouw-man-verhouding is circa 3:1. Er zijn geen bewezen etnische verschillen wat betreft het optreden van HS.^{3,5}

DIAGNOSTISCH DELAY

Patiënten met matige tot ernstige HS rapporteren een diagnostisch delay van gemiddeld maar liefst 8 jaar. Het diagnostisch delay is een wereldwijd pro-

bleem. Een onderzoek in 29 centra uit 24 landen toonde een gemiddelde patient's delay tussen het ontstaan van de klachten en consulteren van een arts van 2,3 jaar voor HS in vergelijking met 1,0 jaar voor psoriasis. De diagnostische delay was 7,2 jaar voor HS en 1,6 jaar voor psoriasis. Verder bleek bij HS de kans op een aanzienlijke delay (meer dan 2 jaar) groter te zijn voor vrouwen en patiënten met matige tot ernstige ziekte.⁶

ETIOLOGIE EN DIAGNOSTIEK

De histologische veranderingen in een HS-laesie bestaan onder andere uit folliculaire plugging, diepe fibrosevorming en de aanwezigheid van gemengde suppuratieve en granulomateuze inflammatoire infiltraten met plasmacellen. De etiologie van HS is nog niet goed begrepen. Waarschijnlijk zijn meerdere inflammatoire mediators, zoals interleukine (IL)-1 β , TNF- α en IL-10⁷, meerdere soorten afweercellen en mogelijk veranderingen in het microbiom betrokken. De bevinding dat neutralisatie van TNF- α het ziekteproces kan verbeteren, wijst erop dat die mediator een rol heeft in het ziekteproces. In HS-laesies is sprake van een massale infiltratie van diverse afweercellen, zoals natural killer (NK)-cellen, neutrofiële granulocyten, mestcellen en eosinofielen, CD68-positieve macrofagen, CD11C-positieve dendritische cellen, CD4- en CD8-positieve T-lymfocyten en B- en plasmacellen. De uitkomsten bij behandeling met anti-TNF worden waarschijnlijk beïnvloed door het TNF-haplotype. Mutaties in de genen voor het gamma-secretasecomplex kunnen voorkomen bij familiale gevallen. Onderzoek in muizen wijst erop dat deze mutaties leiden tot verstopping van de haarfollikels. Deze mutaties leiden echter tot een specifiek fenotype en de overerving vertoont grote mate van heterogeniteit.⁸

Er is een associatie tussen HS en diabetes, metabool syndroom, (centrale) obesitas, rookgedrag in heden en verleden, hypertriglyceridemie en lage HDL-spiegel. Daarnaast is er vaak sprake van een hogere systemische inflammatoire load en mogelijk nierfunctiestoornissen.^{9,10} Bij het vaststellen van HS bestaat een diversiteit aan mogelijkheden voor de differentiele diagnostiek, waaronder stafylokokkeninfectie, een abces, cutane actinomyose, neoplasie, lymphogranuloma venereum en cutane ziekte van Crohn.¹¹

BEHANDELING

De behandeling van HS is primair gericht op het genezen van de bestaande laesies en het voorkómen van nieuwe laesies. De keuze van de arts voor een bepaalde behandeling is over het algemeen afhankelijk van een aantal factoren, te weten de ziekte-ernst, bepaald door het Hurley-stadium en de *Physician Global Assessment* (PGA) (zie kader), de hoeveelheid aangedane plekken op het lichaam en impact van de ziekte op de kwaliteit van leven van de patiënt.¹² Vaak zal een combinatie van medicatie en chirurgie noodzakelijk zijn, om de ziekte onder controle te krijgen. Dit om de ontstekingen te verminderen maar ook sinussen of hardnekkige ontstekingen die steeds op dezelfde plaats terugkomen, te verwijderen.¹³ In 2014 is de Europese richtlijn voor HS gepubliceerd waar zowel medicamenteuze als chirurgische interventies worden besproken (figuur 1).

HS-specifieke Physician Global Assessment¹⁴ en Hurley-stadia.¹⁵

HS-specifieke PGA

Clear: Geen inflammatoire of niet-inflammatoire nodules

Minimaal: Alleen de aanwezigheid van niet-inflammatoire nodules

Mild: < 5 inflammatoire nodules zonder abscessen en drainerende fistels/sinussen of 1 abces of drainerend fistel zonder additionele inflammatoire nodules

Matig: < 5 inflammatoire nodules, of 1 abces of drainerend fistel en ≥ 1 inflammatoire nodules, of 2-5 abscessen of drainerende fistels en < 10 inflammatoire nodules

Ernstig: 2-5 abscessen of drainerende fistels en ≥ 10 inflammatoire nodules

Zeer ernstig: >5 abscessen of drainerende fistels

Hurley-stadia

I: losse abscessen zonder fistels of littekenvorming

II: terugkerende abscessen met verbindingen en littekenvorming

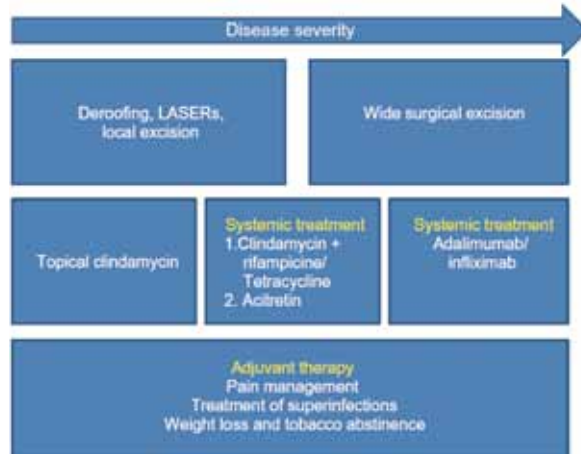
III: uitgebreide abscessvorming over een groter gebied met meerdere onderhuidse verbindingen

Leefstijl

De eerste stap in de behandeling van HS bestaat uit algemene, preventieve maatregelen zoals stoppen met roken en afvallen. Dit omdat roken en obesitas belangrijke risicofactoren zijn voor het krijgen van HS.^{14,16}

Medicatie

In lijn met de Europese richtlijn adviseert de Nederlandse richtlijn om bij de initiële onderhoudsbehandeling van milde HS een tetracycline te gebruiken. Bij de behandeling van episodes van ernstige infecties is het advies om een breedspectrumantibioticum en/of een antibioticum met een werking tegen anaeroben te gebruiken. Ter behandeling van recidiverende en ernstige HS wordt gedurende



Figuur 1. Europese richtlijn over HS uit 2014.¹

2-4 maanden met clindamycine of de combinatie van clindamycine 2 dd 300 mg plus rifampicine 1 dd 600 mg toegepast.

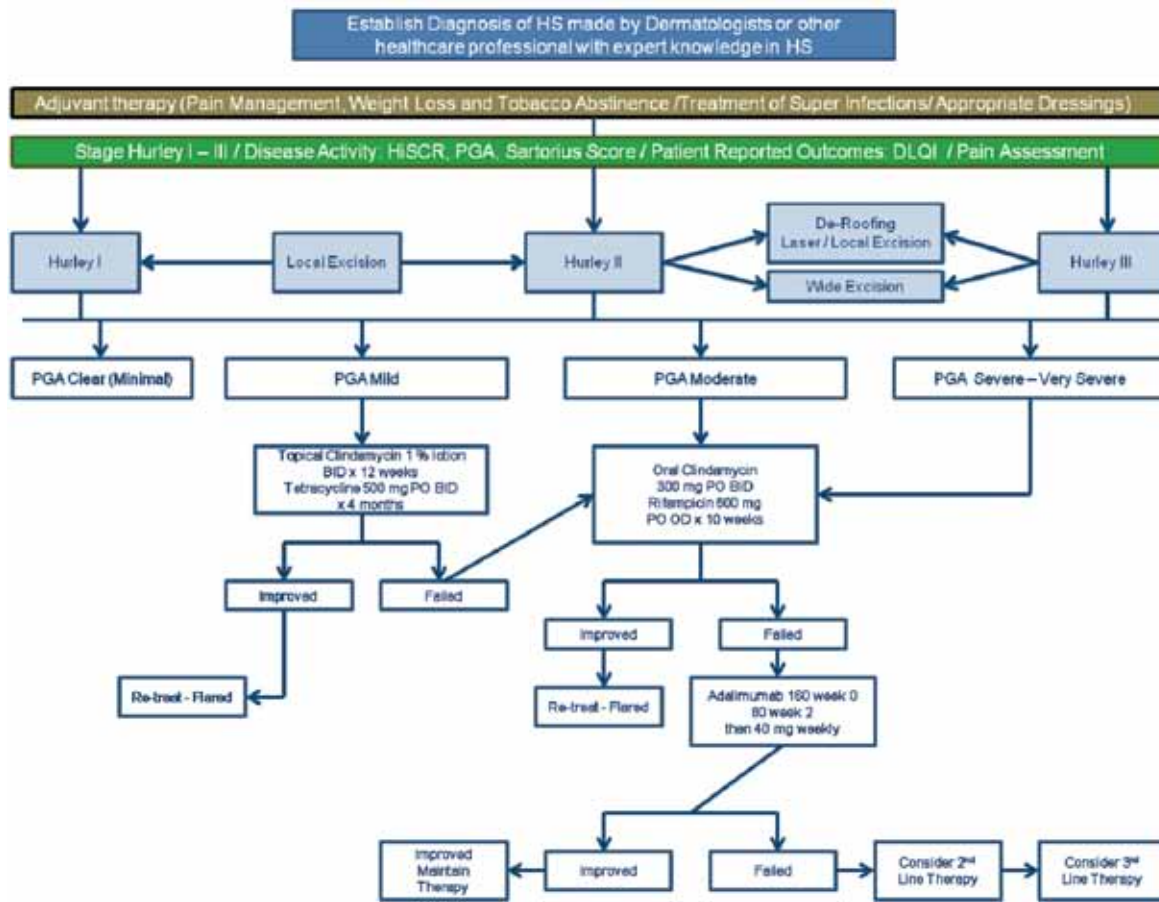
De toenemende kennis over de pathofysiologie van HS geeft aan dat tumornecrosefactor alfa (TNF-alfa) een rol speelt. De toepassing van anti-TNF's adalimumab en infliximab is in de medische literatuur beschreven. Adalimumab is sinds juli 2015 door de EMA en FDA goedgekeurd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige HS bij volwassen patiënten met ontoereikende respons op een conventionele systemische behandeling.¹⁷ Op basis van de Europese richtlijn is een verfijnder en praktischer behandelalgoritme gepubliceerd (figuur 2).²⁰

De behandeling van pijn bij HS omvat topicale analgetica, paracetamol, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) voor pijn en inflammatie, anti-epileptica (bijvoorbeeld gabapentine) voor neuropathische pijn, serotonine-noradrenalineheropnameremmers (bijvoorbeeld duloxetine) of SSRI's voor depressie en pijn, en opiaten als laatste redmiddel. Het advies is om te proberen het opiaatgebruik te vermijden of te beperken.^{1,18}

Operatie

Er zijn goede resultaten geboekt met deroofing in milde tot matige HS.¹⁹ Incisie en drainage zijn acute chirurgische ingrepen, die voornamelijk bedoeld zijn voor tijdelijke pijnverlichting, maar altijd gepaard gaan met recidieven binnen drie maanden. Incisie en drainage worden dan ook – in tegenstelling tot deroofing – niet gezien als curatieve behandeling.¹⁴

Grote excisies zijn noodzakelijk in geval van gevorderde ziekte. Ook grote chirurgische ingrepen geven recidieven en leiden niet altijd tot genezing. Aangezien HS een inflammatoir ziektebeeld betreft, dat lang niet alleen opgelost kan worden met een chirurgische ingreep, is een combinatie van medicamenteuze en chirurgische therapie noodzakelijk. Postoperatieve complicaties omvatten infecties, pijn, paresthesie, contractuurvorming, beperking van de mobiliteit en het optreden van een recidief als



Figuur 2. Evidencebased behandelalgoritme gebaseerd op de Europese guideline.

gevolg van onvoldoende ruime excisie of de aanwezigheid van subklinische ziekteactiviteit.

HOOP VOOR DE TOEKOMST

Een eerste verwachting voor de toekomst is dat de therapeutische adviezen steeds meer gebaseerd kunnen gaan worden op nauwkeurigere klinische assessments. Op basis daarvan zijn duidelijke praktische adviezen mogelijk over wanneer en bij welke patiënt medicamenteus en/of chirurgisch (of beide) moet worden ingegrepen, om in de nabije toekomst deze hardnekkige ziekte onder controle te krijgen. Verder zijn extra onderzoek, onder andere grote studies in samenwerkingsverband, en het standaardiseren van de behandeling en follow-up gewenst. Voor het creëren van awareness onder patiënten en de betrokken zorgverleners is het essentieel om de kennis over de ziekte te verspreiden. Door een vroegtijdige herkenning van de ziekte door de huisarts, SEH-arts of andere specialisten kan de patiënt eerder worden verwezen, bij voorkeur naar de dermatoloog. Hierdoor gaat er minder tijd verloren tot aan de diagnosestelling en kunnen de benodigde interventies eerder uitgevoerd of gestart worden, zodat in de toekomst grote chirurgische procedures wellicht niet meer nodig zijn. Binnen het multidisciplinaire team (MDT), bestaande uit onder andere

een dermatoloog, psycholoog, diëtist, een (plastisch of anorectaal) chirurg en een verpleegkundige, heeft de dermatoloog de rol als coördinator van de zorg rondom de HS-patiënt.

CONCLUSIES

HS is een chronische recidiverende inflammatoire huidziekte, die kan leiden tot irreversibele weefsel-schade zoals fistel- en littekenvorming. HS wordt veroorzaakt door een systemische inflammatie en gaat gepaard met aanzienlijke morbiditeit en diverse comorbiditeit. Het is belangrijk om de verschijnselen van HS tijdig te herkennen en te behandelen. Er is een verscheidenheid aan medicamenteuze en chirurgische behandelingen beschikbaar voor HS. Vaak is een combinatie van verschillende therapeutische benaderingen nodig. Tijdige verwijzing naar de dermatoloog en gezamenlijke behandeling binnen het MDT zullen helpen om optimale behandelresultaten te verkrijgen. Tijdens het afgelopen SHINE-symposium heeft een internationaal gezelschap van behandelaren op interactieve wijze de ontwikkelingen en de huidige state-of-the-art op het gebied van HS met elkaar besproken. Door de getoonde multidisciplinaire en internationale samenwerking zal de zorg voor HS-patiënten hopelijk verbeteren.

LITERATUUR

- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:619-44.
- Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain* 2010;26:435-44.
- Werth JM von der, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:389-92.
- Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:412-9.
- Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012;366:158-64.
- Saunte DM, Boer J, Stratigos A, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* 2015 Jul 21.
- Zee HH van der, Ruiter L de, Broecke DG van den, et al. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol* 2011;164:1292-8.
- Xu H, Xiao X, Hui Y, et al. Phenotype of 53 Chinese individuals with nicastrin gene mutations in association with familial hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol* 2015 Nov 1.
- Riis PT, Søbey K, Saunte DM, Jemec GB. Patients with hidradenitis suppurativa carry a higher systemic inflammatory load than other dermatological patients. *Arch Dermatol Res* 2015;307:885-9.
- Miller IM, Carlson N, Mogensen UB, Ellervik C, Jemec GB. A Population- and Hospital-based Cross-sectional Study of Renal Function in Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2015 Feb 24.
- Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:539-61.
- Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:985-98.
- Blok JL, Boersma M, Terra JB, et al. Surgery under general anaesthesia in severe hidradenitis suppurativa: a study of 363 primary operations in 113 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1590-7.
- NVDV. Richtlijn Acneiforme dermatosen 2013.
- Zee HH van der, Jemec GB. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: Clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5 Suppl 1):S23-6.

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

SAMENVATTING

Hidradenitis suppurativa (HS) is een invaliderende, grotendeels onbekende aandoening. Bij een vroegtijdige herkenning en juiste behandeling kan patiënten echter veel leed bespaard blijven. In november vond in München een tweedaags wetenschappelijk door AbbVie gesponsord symposium over HS plaats, SHINE genaamd. Tijdens dit symposium kregen de toehoorders, die afkomstig waren uit vele Europese landen (en daarbuiten) een overzicht van de herkenning, erkenning en behandeling van dit complexe ziektebeeld. Het voorzitterschap gedurende de tweedaagse bijeenkomst was in handen van prof. dr. E. Prens (Erasmus MC, Rotterdam) en prof. dr. C.C. Zouboulis (Dessau MC, Dessau). In enkele interactieve workshops kwamen bij de bespreking van casuïstiek internationale verschillen en overeenkomsten in het beleid naar voren. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige stand van zaken.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Dit artikel is mede mogelijk gemaakt met een grant van Abbvie.

Propolis

Eigenschappen, toepassingen, samenstelling, contactallergie, de allergenen en plakproeven

A.C. de Groot, M.P. Popova¹, V.S. Bankova¹

¹ Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry, Sofia, Bulgarije

Correspondentieadres:
Dr. Anton C. de Groot
acdegroot publishing
Schipslootweg 5
8351 HV Waperveen
Tel. 0521320332
E-mail: antondegroot@planet.nl
www.patchtesting.info

Propolis is een harsachtige substantie die bijen verzamelen voor de bouw van en aanpassingen aan hun nest. Het heeft diverse nuttige biologische eigenschappen. In sommige landen wordt propolis op grote schaal toegepast in de volksgeneeskunde (traditionele geneeskunde). Het middel is beschikbaar als voedingssupplement en wordt gebruikt in de biofarmacie en in (bio)cosmetica. Ofschoon propolis als 'natuurlijk' product door de meeste consumenten als veilig wordt gezien, kan het wel degelijk bijwerkingen veroorzaken, met name allergisch contacteczeem. Enkele aspecten van propolis worden in dit artikel besproken. Een volledig literatuuroverzicht tot 2013 (met 192 literatuurreferenties) van een onzer (ACdG) verscheen onlangs in *Dermatitis*.¹

WAT IS PROPOLIS?

Propolis (bijenlijm, Engels: bee glue) is een lipofiel harsachtig materiaal dat door honingbijen (*Apis mellifera* L.) wordt verzameld van levende planten. De stoffen, die door de planten afgescheiden worden of uit wonden exsuderen, worden gemengd met het enzym β -glucosidase, dat aanwezig is in het speeksel van de bijen, gedeeltelijk verteerd en toegevoegd aan bijenwas (Engels: beeswax), waardoor ruwe propolis (propolis *in natura*) gevormd wordt. Dit materiaal is wasachtig hard wanneer het koud is, maar wordt zacht en plakkerig in de warmte (vandaar de naam bijenlijm). Ruwe propolis heeft een aangename aro-

matische geur. De kleur kan geel, groen of rood tot donkerbruin zijn, afhankelijk van de bron (de plantenspecies) en de leeftijd van het materiaal.

Bijen gebruiken propolis om hun nest te bouwen, gaten en spleten te dichtten, als isolatiemateriaal, om tocht te weren, om te beschermen tegen indringers door de toegang tot het nest nauw te maken en om dieren, die toch zijn binnengedrongen en die door de bijen gedood zijn, te mummificeren om ontleding te voorkomen. De antibacteriële en antimycotische eigenschappen van propolis zorgen ervoor dat er weinig bacteriën en schimmels in het nest aanwezig zijn, minder dan in de omgeving.

VAN WELKE PLANTEN WORDEN MATERIALEN VOOR PROPOLIS VERZAMELD?

In gematigde klimaten zoals in Europa (met uitzondering van sommige Mediterrane streken zoals het zuiden van Griekenland en Italië, Kreta, Malta en Cyprus), Noord-Amerika, Nieuw-Zeeland, en de niet-tropische delen van Azië, waaronder China, zijn de bestanddelen van propolis afkomstig van het exsudaat van knoppen van species en hun hybriden van het geslacht *Populus* (populieren), vooral *P. nigra* L. (zwarte populier) en in mindere mate *P. deltoides* L. en *P. fremontii*. Dit levert het *poplar type propolis* op, de meest gebruikte propolis-soort, waarvan China de belangrijkste producent is. Ondanks de voorkeur van bijen voor populieren, verzamelen ze ook exsudaat van andere bomen, zoals berken, beuken, eiken, wilgen, kastanjes, pijnbomen, coniferen en fruitbomen. In tropische regionen zijn geen populieren, waardoor de honingbijen andere bronnen voor bijenlijm moeten gebruiken. Die verschillen per regio, bijvoorbeeld *Baccharis*-soorten, vooral *B. dracunculifolia* DC in Brazilië (die groene propolis oplevert) en *Dalbergia* species in Cuba, Brazilië en Mexico, het bronmateriaal van rode propolis. In dit artikel wordt verder onder 'propolis' de van populieren afkomstige propolis verstaan.

EIGENSCHAPPEN EN TOEPASSINGEN VAN PROPOLIS

Ruwe propolis wordt eerst gewassen met water, opgelost in 95% ethanol en vervolgens herhaaldelijk gefilterd om de was en organisch débris te verwijderen. Hierdoor wordt 'propolis balsem' of 'propolis tinctuur' verkregen, dat doorgaans wordt aangeduid als 'propolis'. De balsem heeft bewezen antibacteriële, antimycotische en antivirale eigenschappen en mogelijk andere nuttige biologische activiteiten zoals anti-inflammatoir, lokaal anesthetisch en antitumor (cytotoxisch). Desondanks heeft propolis nooit toepassing gekregen in de officiële westerse geneeskunde. Dit komt deels door de extreme variabiliteit in de samenstelling van propolis, waardoor er problemen zijn met standaardisering. Wel wordt propolis op grote schaal in de volksgeneeskunde gebruikt, vooral in landen in Midden- (Duitsland, Oostenrijk, Zwitserland) en Oost-Europa (Polen, Litouwen, de Balkan, Tsjechië). Ook vindt het toepassing in de zogenoemde apitherapie, die uitgaat van gezondheidbevorderende eigenschappen van producten van bijen: honing, pollen (stuifmeel), propolis, bijenwas, koninginengelei en bijengif. Propolis is ook een bestanddeel in (bio)cosmetica en wordt verkocht als voedingssupplement en als bestanddeel van biofarmaceutica (in de vorm van crème, zalf, tablet, syroop, spray et cetera) voor zelfbehandeling van verschillende ziekten, waaronder huidaandoeningen zoals brandwonden, beenulcera, psoriasis, atopisch eczeem, aften, wratten, herpes labialis en herpes genitalis.² Daarnaast wordt propolis gebruikt om voedsel te conserveren, als lijmstof, om spleten te dichten, om hout te beschermen, als lak voor violen en andere instrumenten en in een groot aantal andere toepassingen.

CHEMISCHE SAMENSTELLING

De samenstelling van propolis kan zeer sterk variëren, zowel kwalitatief als kwantitatief, en is onder meer afhankelijk van de *Populus* species, het seizoen waarin het exsudaat verzameld wordt, zonlicht, hoogte, ras van honingbijen en de wijze van oogsten. Ruwe propolis bestaat voor ongeveer 50% uit hars en plantaardige balsem (die de biologisch actieve stoffen bevatten), 35% was (vooral bijenwas, soms plantaardige wassen), 5-10% etherische oliën, 5% pollen en kleine hoeveelheden andere stoffen waaronder organisch débris. In 2014 waren bijna 350 stoffen geïdentificeerd in propolis van verschillende herkomst.³ De belangrijkste groepen zijn:

- a) vrije aromatische zuren (organische zuren met een ringstructuur);
- b) esters van aromatische zuren;
- c) flavonoïden (flavonen, flavanonen, flavonolen, dihydroflavonolen);
- d) chalconen en dihydrochalconen;
- e) terpenoïden;
- f) andere groepen, bijvoorbeeld acyclische hydrocarbonen en hun esters, alcoholen, aldehyden, ami-

nozuren, aromatische hydrocarbonen, vetzuren, ketonen, sterolen, suikers en suikeralcoholen.

De chemische stoffen die worden aangetroffen in propolis kunnen afkomstig zijn van het exsudaat van populieren (vrije aromatische zuren en esters, flavonoïden), van bijenwas (vetzuren en hun esters, glycerine), van het metabolisme van bijen (aminozuren, glycerylfosfaat), van contaminatie met honing (suikers) of worden gevormd tijdens de 'productie' van propolis of het prepareren en analyseren van propolismonsters (sommige chalconen). Langeketenvetzuren en hun esters (in de wascomponent) en aromatische zuren en hun esters zijn de belangrijkste bestanddelen. Enkele klassen van chemische stoffen in propolis met een aantal voorbeelden zijn opgesomd in tabel 1. Een volledige lijst van mogelijke bestanddelen is te vinden in een pdf-document van de auteurs, dat op internet is te downloaden.³

ALLERGISCH CONTACTECZEEM DOOR PROPOLIS

De eerste beschrijving van allergisch contacteczeem door propolis dateert uit 1915 (bij een imker) en het aantal gerapporteerde gevallen nam sterk toe vanaf de jaren zeventig van de vorige eeuw. Toen werd al voorspeld dat de incidentie zou stijgen met het toenemende gebruik van propolis in biocosmetica en biofarmaceutica voor zelfzorg van diverse aandoeningen. Beroepsmatige contactallergie voor propolis bij imkers is goed bekend en ontstaat door het verzamelen van honing en het schoonmaken van de kasten, waarbij contact met propolis niet te vermijden is. Prevalenties van 3,5% tot 5-6% zijn beschreven in Duitsland en Italië. Ook zijn er diverse gevallen gezien van aërogeen (verspreiding van het allergeen door de lucht) allergisch contacteczeem op het gezicht van bijenhouders en soms zelfs bij hun burens.⁴

Een belangrijke bron van sensibilisatie is het lokale gebruik van propolis voor geneeskundige doeleinden. Zo is propolis een frequent contactallergeen bij patiënten met ulcera cruris en hypostatisch eczeem en bleek > 5% van een groep patiënten met dermatosen aan de anus allergisch voor propolis.⁵ Andere bronnen zijn cosmetica, biocosmetica en natuurcosmetica. Soms kan een positieve plakproef op propolis verklaard worden door het gebruik van farmaceutische preparaten met populierenextract. Kauwen op propolis of kauwgum die propolis bevat en het gebruik van tandpasta, mondspoelvestoffen en diverse andere medicamenten voor gebruik in de mondholte, kan aanleiding geven tot allergische contactstomatitis, zwelling van de lippen en het mondslijmvlies, ulceraties, cheilitis, eczeem rond de mond en dyspnoe.⁶ Orale toediening van honing of propolisbevattende producten (capsules, tabletten, poeders, spray) door patiënten die allergisch reageren op propolis, kan leiden tot gegeneraliseerde exanthenen, *fixed drug eruption* en zelfs erythrodermie.

Prevalentie van allergie voor propolis

Wij hebben de gegevens geanalyseerd van 22 artikelen over epicutaan testen van propolis bij patiënten met eczeem (*routine testing in consecutive patients with dermatitis*), gepubliceerd tussen 1981 en 2012. Prevalenties van positieve plakproefreacties op propolis varieerden van 0,5% in Finland in 1995-1996 tot 15% in een kleine studie in Polen uit 2008. De hogere prevalenties werden doorgegaans gezien in Midden- en Oost-Europese landen zoals Polen, Litouwen, Tsjechische Republiek, Zwitserland, Oostenrijk en Duitsland, waar propolis door de bevolking veel gebruikt wordt voor biofarmaceutische doeleinden.^{7,8} Maar ook zijn hoge prevalenties gerapporteerd in de Verenigde Staten en Canada (4,9% in 2007-2008)⁹ en in het Verenigd Koninkrijk (3,5% in 2007). Van de 13 studies vanaf 2002 hadden er slechts 2 prevalenties lager dan 2%, terwijl 7 (veel) hoger dan 3% scoorden. Op dit moment wordt propolis routinematig getest in Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Canada; sommigen hebben gesuggereerd om propolis aan de Europese basisserie toe te voegen.¹⁰ Helaas ontbreken vaak gegevens over de relevantie van aangetoonde contactallergie. Er zijn geen gegevens uit Nederland over het testen van propolis in groepen patiënten met eczeem bij ons bekend.

Gepubliceerde ziektegeschiedenissen

Wij hebben 34 artikelen gevonden gepubliceerd tussen 1987 en 2012 met de ziektegeschiedenissen van >75 patiënten met allergisch contacteczeem door propolis of propolisbevattende producten (beroepsgebonden contactallergie bij imkers niet meegerekend). De literatuur van vóór 1987 is samengevat door Hausen et al.¹¹ Ook bij deze casuïstieken werd het allergisch contacteczeem in verreweg de meeste gevallen veroorzaakt door het gebruik van propolis voor medicinale doeleinden; cosmetica met propolis vormden slechts een kleine minderheid.

DE ALLERGENEN IN PROPOLIS

Sensibilisatie in experimenteel onderzoek

Al in 1977 bleek propolis een krachtig contactallergeen te zijn: in een maximisatietest met cavia's werden 19 van de 25 proefdieren gesensibiliseerd.¹² Hausen et al. bevestigden deze bevinding met een ander type dierproef en ontdekten dat een stof, die zij 'LB-1' noemden, het sterkste contactallergeen in propolis was. LB-1 bleek te bestaan uit cafeïnezuur (1,3%) en een aantal esters daarvan: 3-methyl-2-butenylcaffeaat (54%), 3-methyl-3-butenylcaffeaat (28%), 2-methyl-2-butenylcaffeaat (4%), fenethylcaffeaat (7,9%), en benzylcaffeaat (1,0%).¹³ Ook in ander onderzoek bleken cafeëaten de sterkste contactallergenen. De belangrijke flavonoiden in propolis hebben experimenteel geen of zwakke sensibiliserende eigenschappen.

Tabel 1. Enkele klassen van chemische stoffen in propolis met voorbeelden^a

Alcoholen

Benzylalcohol, isobutylalcohol, isoprenylalcohol, kaneelalcohol, fenethylalcohol, 1-tetracosanol

Aldehyden

p-Anijsaldehyde, benzaldehyde, decanal, 3,4-dihydroxybenzaldehyde, hexaldehyde, 2-hexenaldehyde, *p*-hydroxybenzaldehyde, kaneelaldehyde, nonanal, octanal, propionaldehyde, vanilline

Alifatische vetzuren en hun esters

Vetzuren: arachidezuur, caprinezuur, cerotinezuur, hydroxypalmitinezuur, laurinezuur, linoleenzuur, myristinezuur, oliezuur, palmitinezuur, pelargonzuur, stearinezuur

Esters: ethyllinoleaat, ethylmyristaat, ethyloleaat, ethylpalmitaat, ethylstearaat

Aminozuren

Alanine, arginine, aspartaamzuur, cysteïne, glutaminezuur, glycine, histidine, hydroxyproline, leucine, lysine, methionine, ornithine, fenylalanine, proline, sarcosine, serine, threonine, tryptofaan, tyrosine

Aromatische zuren

p-Anijszuur, benzoëzuur, cafeïnezuur, coumarinezuur, dihydrokaneelzuur, ferulinezuur, gentisinezuur, *p*-hydroxybenzoëzuur, isoferulinezuur, kaneelzuur, *p*-methoxykaneelzuur, salicyllzuur, vanillinezuur

Aromatische esters

Benzyl-, butyl-, cinnamyl-, ethyl-, methylbutenyl- (prenyl-, isoprenyl-), methyl-, pentenyl-, pentyl- en fenethylesters van aromatische zuren

Chalconen en dihydrochalconen

Chalconen: alpinetine-, isosakuranetine-, naringenine-, pinobanksine- en pinocembrinechalcon

Dihydrochalconen: dihydroxydimethoxy-, dihydroxymethoxy- en trihydroxydihydrochalcon

Flavanonen^b

Isosakuranetine, naringenine, pinobanksine (-acetaat, -butyraat, -hexanoaat, -pentanoaat, -propionaat), pinocembrine, pinostrobine, sakuranetine

Flavonen en flavonolen^b

Acacetine, apigenine, chrysin, dimethylquercetine, fisetine, galangine, isorhamnetine, izalpinine, kaempferide, kaempferol, methylgalangine, methylkaempferol, pectolinarigenine, quercetine, rhamnetine, tectochrysin

Suikers en suikeralcoholen

Fructose (D- en DL-), glucose (α - en β -), glycerine, inositol, sorbitol, sucrose

Terpenoiden

Bisabolol, cadineen, cadinol, calacoreen, caryofylleen, cerrol, 1,8-cineol (eucalyptol), curcumeen, *p*-cymeen, eudesmol, α -humuleen, limoneen, linalool, linalylacetaat, menthol, muuroleen, α -pineen, β -selineen, thymol

^a Het is niet uitgesloten dat sommige namen foutief zijn, omdat de Nederlandse nomenclatuur niet altijd gevonden kon worden

^b Flavanonen, flavonen en flavonolen worden gezamenlijk flavonoiden genoemd.

Testen met bestanddelen bij voor propolis allergische patiënten

In enkele studies werden patiënten, die eerder allergisch waren gebleken voor propolis, getest met een (beperkt) aantal bestanddelen daarvan. Daaruit is gebleken dat de belangrijkste allergenen in propolis de aromatische esters van cafeïnezuur (een gesubstitueerd kaneelzuur) zijn zoals methylbutenyl-, fenethyl-, benzyl- en geranylcaffeaat.¹⁴ Kaneelzuur (cinnamic acid) zelf en zijn esters (cinnamyl-, benzyl-, methyl-) gaven een beperkt aantal malen positieve reacties en dat gold ook voor andere gesubstitueerde kaneelzuren zoals ferulinezuur, isoferulinezuur, coumarinezuur en hun esters. Benzoëzuur, eveneens een belangrijk gesubstitueerd kaneelzuur in propolis, bleek geen belangrijk allergeen en datzelfde geldt voor de terpenoïden en de flavonoiden.¹⁴

EPICUTANE TESTEN MET PROPOLIS

Propolis 10% in petrolatum is beschikbaar van Chemotechnique, Brial/Allergeaze en Almirall Hermal (Trolab). De exacte samenstelling daarvan is niet bekend. Helaas zijn de belangrijkste allergenen in propolis, de cafeëaten, niet verkrijgbaar voor plakproeven. Wel zijn diverse andere (mogelijke) bestanddelen van propolis commercieel verkrijgbaar en kunnen getest worden bij patiënten die op propolis reageren, zoals benzoëzuur, benzylalcohol, benzylbenzoaat, benzylcinnamaat, benzylsalicylaat, kaneelalcohol, eugenol, hydroquinon, limoneen, methylsalicylaat, α -pineen, salicylzuur en vanilline. Dit zijn evenwel niet erg frequente allergenen in propolis.

Andere positieve plakproefreacties bij voor propolis allergische patiënten (coreactiviteit)

De associatie tussen positieve plakproefreacties op propolis en op *Myroxylon pereirae* (perubalsem) is al lang bekend. Tussen de 10 en 90% van voor propolis allergische patiënten reageert ook op perubalsem, met (in 11 studies) een gemiddelde van 54% en een mediaan van 55%. Beide substanties zijn zeer complexe materialen en plakproeven met bestanddelen zijn zelden uitgevoerd. Propolis en perubalsem hebben ten minste 26 gemeenschappelijke bestanddelen^{11,15} en 9 hiervan hebben zowel in propolis als in perubalsem contactallergie veroorzaakt: benzoëzuur, benzylbenzoaat, benzylcinnamaat, benzylisoferulaat, benzylsalicylaat, coniferylbenzoaat, kaneelcinnamaat, kaneelalcohol en kaneelzuur. Gemeenschappelijke bestanddelen zouden dus in een aantal gevallen de reacties op beide stoffen kunnen verklaren. Anderzijds zijn de cafeëaten, esters van cafeïnezuur, de belangrijkste allergenen in propolis. Cafeïnezuur is een gesubstitueerd kaneelzuur (3,4-dihydroxykaneelzuur), zodat deze patiënten ook kruisreactiviteit zouden kunnen vertonen op andere kaneelzuren (kaneelzuur, ferulinezuur, isoferulinezuur) en hun aromatische esters zoals benzylcinnamaat, benzylferulaat, benzylisoferulaat of kaneelcinnamaat. Inderdaad zijn cinnamaten de belangrijkste allergenen in *Myroxylon pereirae*.¹⁵

Andere stoffen, die vaak coreageren bij mensen met allergie voor propolis zijn colofonium, bijenwas (beeswax, cera flava), extracten van knoppen van populieren, sommige etherische oliën en eugenol. Positieve reacties op extracten van knoppen van populieren zijn te verwachten, omdat dit immers de belangrijkste bron van propolis is. In het geval van bijenwas is er misschien sprake van contaminatie met propolis (bijenlijm) en de andere coreacties worden mogelijk veroorzaakt door gemeenschappelijke bestanddelen.

CONCLUSIE

Propolis (bijenlijm) is een frequent contactallergeen in landen in Midden- en Oost-Europa, het Verenigd Koninkrijk en de VS/Canada. Gegevens uit Nederland ontbreken. Wij suggereren de leden van de Domeingroep Allergie – Eczeem van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie om propolis 10% in petrolatum aan de Europese basisserie toe te voegen om te onderzoeken hoe vaak contactallergie voor propolis voorkomt bij patiënten met eczeem in Nederland en de relevantie van de positieve reacties vast te stellen.

LITERATUUR

1. Groot AC de. Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis* 2013;24:263-82.
2. Zedan H, Hofny ER, Ismail SA. Propolis as an alternative treatment for cutaneous warts. *Int J Dermatol* 2009;48:1246-9.
3. Groot AC de, Popova MP, Bankova VS. An update on the constituents of poplar-type propolis. Wapserveen, The Netherlands: acdegroot publishing, 2014, 11 pages. ISBN/EAN: 978-90-813233-0-7 Kan worden gedownload van https://www.researchgate.net/profile/Anton_De_Groot2/publications
4. Tobin AM, Kirby B. Airborne contact dermatitis induced by a neighbour's beehives. *Contact Derm* 2003;49:214-5.
5. Bauer A, Oehme S, Geier J. Contact sensitization in the anal and genital area. *Curr Probl Dermatol* 2011;40:133-41.
6. Garrido Fernández S, Lasa Luaces E, Echechipiá Modaz S, et al. Allergic contact stomatitis due to therapeutic propolis. *Contact Derm* 2004;50:321.
7. Hegewald J, Uter W, Aberer W, et al. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *JEADV* 2008;22:174-81.
8. Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC, et al. Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007-2008. *Contact Derm* 2012;67:9-19.
9. Fransway AF, Zug KA, Belsito DV, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for 2007-2008. *Dermatitis* 2013;24:10-21.
10. Rajpara S, Wilkinson MS, King CM, et al. The importance of propolis in patch testing: a multicentre survey. *Contact Derm* 2009;61:287-90.
11. Hausen BM, Wollenweber E, Senf H, Post B. Propolis allergy (I). Origin, properties, usage and literature review.

- Contact Derm 1987;17:163-70.
12. Petersen HO. Hypersensitivity to propolis. *Contact Derm* 1977;3:278-9.
 13. Hausen BM, Wollenweber E. Propolis allergy. Part III. Sensitization studies with minor constituents. *Contact Derm* 1988;19:296-303.
 14. Hausen BM. Evaluation of the main contact allergens in propolis (1995 to 2005). *Dermatitis* 2005;16:127-9.
 15. Hausen BM. Contact allergy to balsam of Peru. II. Patch test results of 102 patients with selected balsam of Peru constituents. *Am J Contact Derm* 2001;12:93-102.

SAMENVATTING

Propolis (bijenlijm, Engels: bee glue) is een lipofiel harsachtig materiaal dat door honingbijen (*Apis mellifera* L.) wordt verzameld van levende planten en gebruikt wordt om hun nest te bouwen en aan te passen. De stof heeft antibacteriële, antimycotische en antivirale eigenschappen en mogelijk vele andere nuttige biologische effecten. Het is beschikbaar als voedingssupplement, in producten die de gezondheid beschermen en ziekten voorkomen, in biofarmaceutica en als bestanddeel van (bio)cosmetica. Contactallergie voor en allergisch contacteczeem door propolis is goed gedocumenteerd, zowel als beroepsziekte bij imkers als bij consumenten, vooral door het gebruik van propolis voor medicinale doeleinden. In groepen van patiënten die vanwege verdenking op contacteczeem epicutaan getest worden, werd in recent onderzoek meestal een prevalentie van > 2% positieve reacties gevonden. In Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en de VS/Canada is propolis 10% in petrolatum derhalve aan de basisserie toegevoegd. Cijfers uit Nederland ontbreken. Ongeveer de helft van de mensen met propolisallergie reageert ook op *Myroxylon pereirae* (perubalsem), hetzij vanwege gemeenschappelijke bestanddelen (pseudokruisreactiviteit), hetzij door kruisreactiviteit tussen gesubstitueerde kaneelzuren. De belangrijkste allergenen in propolis zijn esters van cafeïnezuur zoals methylbutenyl-, fenethyl-, benzyl- en geranylcaffeaat.

TREFWOORDEN

propolis – bijenlijm – contactallergie – biocosmetica – biofarmaceutica – cafeïnezuur – caffeaten

SUMMARY

Propolis (bee glue) is the resinous substance that bees collect from living plants for the construction and adaptation of their nests. It has antibacterial, antifungal and antiviral properties and may have a wide range of other beneficial biological activities. Propolis is available as dietary supplement, in products for the protection of health and prevention of diseases, in biopharmaceuticals, and as a constituent of (bio)cosmetics. Contact allergy to and allergic contact dermatitis from propolis has been well-documented, both as occupational disease in beekeepers and in consumers, especially from the use of propolis and propolis-containing products for medicinal purposes. In groups of patients routinely patch tested for suspected contact dermatitis, prevalence rates in recent studies were mostly 2% or higher. In Germany, the UK, USA and Canada, therefore, the propolis test material (10% in petrolatum) has been added to the baseline series. No data from the Netherlands are available. About half of the patients reacting to propolis also have a positive patch test to *Myroxylon pereirae* (balsam of Peru), either from common ingredients (pseudo-cross-reactivity) or from true cross-sensitivity to (substituted) cinnamic acids. The most important sensitizers in propolis are esters of caffeic acid such as methylbutenyl, phenethyl, benzyl and geranyl caffeate.

KEY WORDS

propolis – bee glue – contact allergy – biocosmetics – biopharmaceuticals – caffeic acid – caffeates

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Allergisch contacteczeem door propolis in een cosmeticum

Het nut van aanvullende epicutane tests met een cosmeticareeks

B.A. Jagtman¹, A.C. de Groot, M. Bakker²

¹ Dermatoloog VieCurie MC, Venlo

² RIVM, Bilthoven

Correspondentieadres:

Berend A. Jagtman, dermatoloog

VieCurie MC

Postbus 1926

5900 BX Venlo

E-mail: bjagtman@viecuri.nl

Propolis is een harsachtige substantie die wordt verzameld door bijen voor de bouw van hun nest.¹ Contactallergie voor propolis komt regelmatig voor en wordt vooral veroorzaakt door het gebruik van lokale preparaten voor geneeskundige doeleinden (biofarmaceutica) en (bio)cosmetica. In dit artikel wordt een patiënte beschreven met uitgebreid eczeem door contactallergie voor propolis en diazolidinylureum in cosmetische producten. De diagnose kon gesteld worden, doordat patiënte niet alleen getest werd met de Europese basale reeks, maar ook met haar eigen cosmetische producten en een cosmeticareeks.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 71-jarige dame gebruikt al jaren cosmetica van het merk Forever, zowel op haar gezicht als op de rest van haar lichaam. Zij heeft sinds een aantal maanden in toenemende mate jeukende huidafwijkingen in het gelaat, hals, op de bovenzijde van de romp (vooral rond de oksels), op de billen en op de labia majora. Omdat patiënte de Forever producten al zo lang gebruikt, verdenkt zij deze producten niet. Zij schrijft haar exantheem toe aan het gebruik van Fosavance® (alendronine en colecalciferol). Het stoppen van Fosavance leidde echter niet tot resolutie van haar eczeem. Haar atopieanamnese is volledig blanco.

Bij onderzoek zag de eerste auteur (BJ) uitgebreide eczematuze afwijkingen op de hierboven genoemde lokalisaties. De diagnose allergisch contacteczeem werd vermoed. Patiënte kreeg het advies om het gebruik van al haar cosmetische producten te staken. Zij werd behandeld met topische corticosteroiden. Hierop verdwenen de eczematuze laesies binnen enkele weken.

EPICUTAAN ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

Na genezing van het eczeem werd patiënte epicutaan getest met de Europese basale reeks, een cosmeticareeks, een textielallergenenreeks en haar eigen cosmetica. Met de Europese basale reeks werden de volgende positieve epicutane tests gevonden (tabel 1): parafenyleendiamine, nikkelsulfaat en *Myroxylon pereirae* (perubalsem). In de cosmeticareeks werden positieve epicutane tests gevonden op diazolidinylureum, imidazolidinylureum en propolis. Een textielallergenenreeks was negatief. Bij epicutane tests met de eigen cosmetica (onverdund getest) werden positieve reacties gevonden op Aloe vera gelly Forever, Aloe propolis crème Forever, Aloe first Forever en Aloe vera moisturizing cream Forever. Epicutane tests met de andere cosmetica die patiënte gebruikte waren negatief. Alle producten van Forever bleken bij het nalezen van de ingrediëntenlijsten op de cosmetica diazolidinylureum als conserveermiddel te bevatten. Aloe propolis crème Forever en Aloe first Forever hadden bovendien propolis als bestanddeel.

DISCUSSIE

Patiënte had een sterke contactallergie voor haar cosmetica van Forever. Na het stoppen ervan zijn de eczeemlaesies verdwenen. Patiënte gebruikte de Aloe propolis crème in de hals en in het gelaat. Na het douchen bracht ze met een spuitbus Aloe first

op haar lichaam aan. Patiënte had ook een contactallergie voor het conserveermiddel dat in de Forever producten wordt gebruikt, namelijk diazolidinylureum. Zij gebruikte de Forever producten al jaren. De importeur kon niet aangeven of het conserveermiddel recent gewijzigd was. De reactie op imidazolidinylureum bij de epicutane tests is waarschijnlijk het gevolg van een kruisreactie op diazolidinylureum.

Tabel 1. Uitslagen van de epicutane tests.

	D ₂	D ₃
Europese basale reeks		
Parafenyleendiamine	-	+
Nikkelsulfaat	+	+
Myroxylon pereirae (Perubalsem)	-	+
Quaternium-15	+	-
Cosmeticareeks		
Diazolidinylureum	-	+
Imidazolidinylureum	+	+
Propolis	++	++
Textielreeks	-	-
Eigen cosmetica		
Aloe vera gelly Forever	++	++
Aloe propolis crème Forever	++	++
Aloe first Forever	++	++
Aloe vera moisturizing cream Forever	+	+?

De reactie op parafenyleendiamine bleek niet relevant. Patiënte heeft nooit problemen met haarverven ondervonden en is ook niet bekend met een contactallergie voor kleding.

De eerste auteur (BJ) heeft medio 1999 propolis 10% in petrolatum toegevoegd aan zijn cosmeticareeks (tabel 2). In de periode tot en met 2015 werden 1505 patiënten getest met deze cosmeticareeks. 184 patiënten hadden één of meerdere reacties op allergenen in deze cosmeticareeks. Er werd tot eind 2015 bij 27 patiënten een positieve plakproefreactie op propolis gevonden. Twaalf patiënten hadden een +++-reactie, 15 een +-reactie op propolis. Op Amerchol® L 101 na gaf propolis het meest frequent een positieve reactie.

Acht van de twaalf (67%) patiënten met een +-reactie op propolis hadden ook een reactie op *Myroxylon pereirae* (perubalsem) en/of parfummix I (tabel 3). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat perubalsem en parfummix I ingrediënten bevatten die ook in propolis voorkomen zoals kaneelaldehyde en eugenol (zie hiervoor ook het overzichtsartikel van De Groot et al. in ditzelfde nummer).^{1,2} De hier gepresenteerde patiënte reageerde wel op perubalsem, maar niet op parfummix I.

Bij deze patiënte was de reactie op propolis relevant, ze gebruikte propolisbevattende cosmetica. Het is echter vaak lastig om de relevantie van een positieve reactie op propolis vast te stellen. Veel gevallen worden veroorzaakt door het gebruik van propolisbevattende producten voor geneeskundige doeleinden, minder vaak door (bio)cosmetica.¹ Soms is er een onvermoede oorzaak. Zo kan propolis als

Tabel 2. Aantal positieve reacties (in aflopende frequentie) op de allergenen in een cosmeticareeks getest tussen 1999 en 2015 bij 1505 patiënten die verdacht werden van een cosmeticumallergie.

	Cosmeticareeks	Test conc.	Aantal pos. reacties	Soort stof/functie in cosmetica
1	Amerchol® L 101	50% pet.	45	wolvetderivaat
2	Propolis	10% pet.	27	huidverzachter, vochtinbrengend middel
3	Cocamidopropylbetaine	1% aqua	22	surfactans
4	Imidazolidinylureum	2% pet.	22	conserveermiddel
5	Oleamidipropyldimethylamine	0,1% aqua	20	emulgator
6	Diazolidinylureum	2% pet.	19	conserveermiddel
7	Cetylstearyl alcohol	20% pet.	18	emulgator, verzachtend middel
8	2-Hydroxyethylmethacrylaat (2-HEMA)	1% pet.	16	acrylaatlijm
9	2-Broom-2-nitropropaan-1,3-diol (Bronopol®)	0,5% pet.	14	conserveermiddel
10	3-(4-Methylbenzylideen)kamfer (Eusolex 6300®)	10% pet.	10	UV-filter
11	Tosylamide-formaldehyde hars	10% pet.	9	nagellakhars
12	Benzofenon-3 (oxybenzon)	10% pet.	6	UV-filter
13	Chlooracetamide	0,2% pet.	5	conserveermiddel
14	Propyleenglycol	5% pet.	4	oplosmiddel, vochtvasthoudende stof
15	Jasmijn synthetisch	2% pet.	4	parfumgrondstof

pet. : petrolatum (= vaseline)

Tabel 3. Coreactiviteit op colofonium, de parfummix I en perubalsem bij patiënten met een ++ reactie op D3 op propolis.

nr.	M/V	Colofonium	Parfummix I	Perubalsem
1	V	++	++	++
2	M			++
3	V		+++	
4	V			
5	M			++
6	V		++	++
7	V			
8	M			
9	M		++	
10	V			++
11	V			
12	V			+

verontreiniging in unguentum leniens aanwezig zijn.³ Irritatieve en dubieus-positieve (?+)-reacties op propolis worden door BJ regelmatig gezien bij epicutaan allergologisch onderzoek in de perifere praktijk. In de periode medio 1999-2015 werden negentien ?+-reacties op propolis gevonden. Onbekend is of dit zwakke allergische reacties waren of een uiting van irritatie (fout-positieve reacties).

Uit onderzoek van de IVDK (Duitstalige universitaire contactallergiecentra) blijkt dat contactallergie voor propolis meer voorkomt bij senioren dan in de jongere populatie.⁴ In het bestand van de IVDK werd bij 3,7% van de geteste senioren een contactallergie voor propolis gevonden. Onze patiënte is ook een senior. In de (Nederlandse) database van de eerste auteur waren er echter slechts drie senioren met een ++-reactie op propolis.

In de plakproefdatabase van BJ werden in zijn cosmeticareeks (samengesteld op basis van vergelijkbare reeksen in universitaire centra en literatuuronderzoek) op de volgende tien contactallergenen de meeste positieve reacties gevonden: Amerchol®

LI01, propolis, cocamidopropylbetaine, imidazolidinylureum, oleamidopropyl dimethylamine, diazolidinylureum, cetylstearylalcohol, 2-hydroxyethylmethacrylaat, 2-broom-2-nitropropan-1,3-diol en 3-(4-methylbenzylideen)kamfer (tabel 2). Het testen van een aanvullende reeks met –minimaal– deze tien stoffen kan nuttig zijn voor de perifere praktijk bij verdenking op een cosmeticumallergie.

CONCLUSIE

Wanneer bij patiënte alleen de Europese basale reeks en haar eigen cosmetica waren getest, was de contactallergie voor propolis, diazolidinylureum en imidazolidinylureum niet boven water gekomen. Er zou dan geen adequaat advies aan patiënte gegeven kunnen worden om allergisch contacteczeem door andere cosmetica of propolisbevattende producten te voorkomen. Het is bij verdenking op een allergische reactie op cosmetica zinvol om naast de Europese basale reeks en de eigen cosmetica van de patiënt ook een cosmeticareeks mee te testen, die onder andere propolis bevat.

LITERATUUR

- Groot AC de, Popova MP, Bankova VS. Propolis. Eigenschappen, toepassingen, samenstelling, contactallergie, de allergenen en plakproeven. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2016;26:333-7.
- Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R. The significance of fragrance mix, balsam of Peru, colophony and propolis as screening tools in the detection of fragrance allergy. *Br J Dermatol* 2001;145:268-73.
- Wagner E, Becker D, Dickel H, Geier J, John SM, Lessmann H, et al. Bewertung der MdE bei einer Propolisallergie als Folge einer BK 5101. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2009;57:77-80.
- Mahler V. Kontaktallergien bei Senioren. *Hautarzt* 2015;66:665-73.

SAMENVATTING

Een patiënte met een uitgebreid eczeem door contactallergie voor propolis, aanwezig in twee cosmetische crèmes, wordt beschreven. Het is belangrijk om een cosmeticareeks te testen bij verdenking op cosmeticumallergie om de diagnose niet te missen.

TREFWOORDEN

propolis – contactallergie – cosmeticareeks

BELANGENVERSTRENGELING

Dit artikel is geschreven in het kader van CESES (Consumer Exposure Skin Effects and Surveillance), het registratiesysteem van allergische reacties op cosmetica in Nederland, dat wordt uitgevoerd door het RIVM in opdracht van en gefinancierd door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Alle auteurs participeren in dit project.

SUMMARY

A contact allergy due to propolis in two cosmetic creams in a female patient is described. It is important to test with a cosmetics series when an allergy to cosmetics is suspected.

KEYWORDS

propolis – contact allergy – cosmetics series

Unilaterale gynaecomastie als bijwerking van isotretinoïne

M.J. Inklaar¹, R.L. van Leeuwen²

¹ *Semi-arts Dermatologie, Alrijne ziekenhuis locatie Leiden, thans anios Dermatologie, Bravis Ziekenhuis, Bergen op zoom*

² *Dermatoloog, Alrijne ziekenhuis locatie Leiden*

Correspondentieadres:

Dr. R.L. van Leeuwen

E-mail: rlvvanleeuwen@alrijne.nl

Een 23-jarige man werd door de huisarts verwezen met klachten van acne vulgaris sinds het veertiende jaar, met name in het gelaat en op de borst. Lokale therapeutica (benzoylperoxide, adalapeen gel, clindamycine lotion, tretinoïne en salicylzuur in resorcine-crème), orale antibiotica (doxycycline, erythromycine en minocycline) en diverse combinaties hiervan hadden onvoldoende effect. Patiënt was gezond en gebruikte geen andere medicatie. Bij lichamelijk onderzoek werd een beeld gezien passend bij acne vulgaris, met in het gelaat en op de borst en de rug uitgebreide papulopustels en comedonen.

Er werd besloten te starten met isotretinoïne 20 mg 1dd. Bij de daaropvolgende controles bleek de isotretinoïne goed effect te hebben en laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien in nierfunctie, leverfunctie en cholesterol. Vier maanden na het starten van de isotretinoïne ontwikkelde patiënt linkszijdig gynaecomastie (figuur 1); er was sprake

van een week elastische zwelling, klinisch niet verdacht voor een maligniteit. De acne was inmiddels volledig onder controle. Besloten werd te stoppen met de isotretinoïne en de bijwerking werd gemeld bij Lareb. Bij een aanvullende mammografie werd links een grote hoeveelheid klierweefsel gezien, de klierschijf was 6,2 cm, zonder maligne kenmerken. Op de controleafspraak enkele maanden later was nog steeds sprake van unilaterale gynaecomastie, patiënt zag vooralsnog af van een consult bij de plastisch chirurg.

BESPREKING

Isotretinoïne wordt veelvuldig gebruikt voor de behandeling van acne vulgaris. De bijwerkingen zijn een belangrijke beperking voor het voorschrijven van isotretinoïne, de voornaamste zijn teratogeniteit, droge huid en slijmvliezen, vermoeidheid, spierpijn, stemmingsstoornissen en leverenzym- en cholesterolafwijkingen. Voor zover bij ons bekend is dit de vierde casus met gynaecomastie als bijwerking van isotretinoïne in de literatuur.¹⁻³

Gynaecomastie is een benigne proliferatie van klierweefsel van de borst. Wanneer dit bij mannen ontstaat, is het bij ongeveer de helft klinisch unilateraal.⁴ Het ontstaat door een toename van de oestrogeen-androgeenratio. Bij volwassen mannen kan dit fysiologisch zijn door de geleidelijk afname van testosteron en door toename van de omzetting van testosteron in oestrogeen.¹ Bij jongens rond de leeftijd van 13-14 jaar (een belangrijke doelgroep voor isotretinoïne) komt gynaecomastie regelmatig voor doordat de testosteronproductie nog niet op volwassen niveau is en de testes dus relatief meer oestrogeen produceren. Mogelijke pathologische oorzaken van gynaecomastie zijn testiculaire, adrenocorticale of ectopische hCG-producerende tumoren, hypogonadisme, hyperthyroïdie, lever- en nierziekten, androgeen ongevoeligheid, klinefeltersyndroom en excessieve aromatase activiteit.⁴ Daarnaast kunnen medicamenten de oestrogeen-androgeenratio verhogen door de androgeenproductie te verlagen, door het blokkeren van androgeenreceptoren of door concurrerend te binden aan sex-hormone binding globulins waardoor er relatief meer vrij oestrogeen ontstaat. Het eerste lijkt het geval te zijn bij isotretinoïne.¹ Het is tevens belangrijk gynaecomastie te onderscheiden van pseudogynaecomastie, een



Figuur 1. Unilaterale gynaecomastie als bijwerking van isotretinoïne.

toename van subareolair vet zonder toename van klierweefsel, meestal veroorzaakt door overgewicht. Dit onderscheid kan worden gemaakt bij lichamelijk onderzoek, waarbij er bij gynaecomastie een elastische klierschijf onder het tepel-areolacomplex wordt gevoeld. Deze is bij pseudogynaecomastie afwezig. Ook door middel van echografie kan dit onderscheid worden gemaakt.⁴

Androgenen hebben behalve bij het ontstaan van gynaecomastie ook een belangrijke rol in de pathogenese van acne. Androgeen ongevoelige personen die geen functionele androgeen-receptoren hebben, produceren geen sebum en ontwikkelen geen acne. Daarentegen zijn condities die gepaard gaan met een hoge androgeenactiviteit, zoals PCOS bij vrouwen, juist geassocieerd met acne. Ook is behandeling van acne met oestrogenen effectief gebleken door het verlagen van androgenen. Het is daarom aannemelijk dat veel androgenen of overgevoeligheid van talgklieren voor androgenen een onderliggende oorzaak is van acne.⁵ Androgenen stimuleren de sebumproductie en folliculaire keratose.¹ Isotretinoïne (vitamine A-zuurderivaat) grijpt hierop in door de activiteit, differentiatie en proliferatie van basale sebocyten te verminderen en apoptose te stimuleren, wat leidt tot remming van comedonen en normalisatie van keratinisatie.⁶ Er is een aantal studies gedaan die het effect van isotretinoïne op het androgeen metabolisme laten zien.^{5,7,8}

Een eerste studie liet een afname van testosteron en van androgeen precursor androstenedione zien in 6 van de 9 acnepatiënten na 12 weken isotretinoïne 0,5 mg/kg/dag. Er was echter geen significante verandering in LH-waarden.⁷ In een andere studie waarin 47 patiënten met acne vulgaris werden behandeld met isotretinoïne 0,5-0,75 mg/kg/dag werd na 3 maanden een daling van LH en van totaal testosteron gezien, maar niet van oestradiol. Wanneer de data echter voor mannen apart werden geanalyseerd waren ook de daling van LH en totaal testosteron niet meer significant.⁵ Een volgende studie analyseerde 105 acne vulgaris-patiënten verdeeld in 3 groepen; high dose (0,5-1 mg/kg/dag), low dose (0,2-0,5 mg/kg/dag) en intermitterend (0,5-1mg/kg/dag, gedurende 1 week/maand). Na 3 maanden was het totaal testosteron in alle groepen gedaald. De LH-daling was alleen in de intermitterend-groep

niet significant.⁸ De testosterondaling die uit deze studies naar voren komt, kan een deel van het werkingsmechanisme als ook de hierboven beschreven bijwerking verklaren.

Bij een patiënt die zich presenteert met gynaecomastie is laboratoriumonderzoek, bestaande uit hCG, LH, totaal testosteron en oestradiol, enkel noodzakelijk wanneer er geen oorzaak voor de ontstane gynaecomastie gevonden wordt. Daarbij moet worden vermeld dat veel testosteronbepalingen een beperkte nauwkeurigheid en precisie hebben en dat laboratoriumonderzoek bij volwassenen met gynaecomastie zonder suspecte anamnese of lichamelijk onderzoek zelden een aanknopingspunt oplevert.⁴ Bij medicamenteus geïnduceerde gynaecomastie mag worden verwacht dat het klierweefsel één maand na het staken van het geneesmiddel soepeler en minder gevoelig is geworden. Wanneer de gynaecomastie echter langdurig aanwezig is (>1 jaar) komt het in een fibroserend stadium en is er weinig kans op regressie.⁴

LITERATUUR

1. Ustun I, Rifaioglu EN, Sen BB, Inam MU, Gokce C. Gynecomastia: a rare complication of isotretinoin? *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32:93-4.
2. Flückiger R. A case from practice (256). 1. Right-sided gynecomastia possibly drug-induced (Roaccutan). 2. Status following excision and covering of a B-cell non-Hodgkin lymphoma of the skull. 3. Lumbar irritation syndrome of unclear origin. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992;81:1370-2.
3. Zeller A. Gynecomastia in a young man with acne. *Praxis*;2000;89:1967-9.
4. Braunstein GD. Clinical Practice, Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007;357:1229-37.
5. Karadag AS, Ertugrul DT, Tutal E, Akin KO. Isotretinoin Influences Pituitary Hormone Levels in Acne Patients. *Acta Derm Venereol* 2011;91:31-4.
6. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatologic Therapy* 2013;26:337-46.
7. Palatsi R, Ruokonen A, Oikarinen A. Isotretinoin, tetracycline and circulating hormones in acne. *Acta Derm Venereol* 1997;77:394-6.
8. Karadag AS, Takci Z, Ertugrul DT, Bilgili SG, Balahoroglu R, Takir M. The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones. *Dermatology* 2015;230:354-9.

SAMENVATTING

Isotretinoïne is een veel toegepast geneesmiddel bij de behandeling van acne. Deze casus beschrijft de vierde patiënt in de literatuur met gynaecomastie als bijwerking. Gynaecomastie ontstaat door een disbalans in de oestrogeen-androgeenratio. Androgenen hebben ook een belangrijke rol in de pathogenese van acne. Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat isotretinoïne het totale testosteron verlaagt. Dit mechanisme zou een verklaring kunnen zijn voor het ontstaan van gynaecomastie bij gebruik van isotretinoïne.

TREFWOORDEN

isotretinoïne – bijwerking – gynaecomastie

SUMMARY

Isotretinoin is a widely used medicine in the treatment of acne. This case reports the fourth patient in literature with gynecomastia as a side-effect. Gynecomastia is caused by an imbalance in the estrogen/androgen-ratio. Androgens also have an important role in the pathogenesis of acne. There are indications in literature that isotretinoin reduces total testosterone. This mechanism could be an explanation for the development of gynecomastia during isotretinoin treatment.

KEYWORDS

isotretinoin – side effect – gynecomastia

Syndroom van Buschke-Ollendorff

K.A. Gmelig Meijling¹, M. van Geel², R. van Doorn³

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

² Moleculair geneticus, afdeling Dermatologie, Maastricht Universiteit Medisch Centrum, Maastricht

³ Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Drs. K.A. Gmelig Meijling

E-mail: K.A.Gmelig_Meijling@lumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Wij zagen een 9-jarig meisje, dat werd verwezen voor een second opinion, in verband met sinds drie jaar ontstaan van symptoomloze huidafwijkingen op de romp en benen. Haar voorgeschiedenis vermeldde een accessoire duim (polydactylie) en henocho-schönleinpurpura. Geen van de familieleden had soortgelijke huidafwijkingen.

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij verspreid over de rug, flanken, nates en benen huidkleurige tot gele, licht verheven papels, confluerend tot tiental ongeveer 10 cm grote, ronde en ovale plaques (met pen omcirkeld).

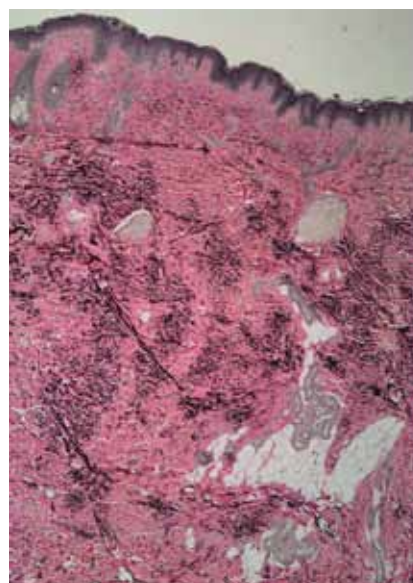
Aanvullend onderzoek

Elders was een ponsbiopsie afgenomen van laesies op de natis en pretibiaal. Bij histopathologisch onderzoek hiervan werden geen duidelijke afwijkingen opgemerkt. Onder de differentiële diagnose bindweefsel naevus (collageenoom, elastoom), leiomyoom, epidermale naevus en xanthoma plana, namen wij een incisiebiopsie van een plaque op de natis af. Dit toonde in de HE-kleuring enige homogenisatie van het collageen. In de elastinekleuring werden in de reticulair dermis toegenomen en verdikte elastinevezels waargenomen, die plaatselijk het collageen leken te compartimentaliseren. Hierop werd de diagnose elastoom gesteld.

Elastomen kunnen solitair voorkomen, multipele elastomen kunnen familiair voorkomen, of in het kader van het syndroom van Buschke-Ollendorff. Vanwege bezwaren van ouders tegen stralenbelasting werden er geen röntgenfoto's gemaakt om kenmerkende botafwijkingen die bij het syndroom van Buschke-Ollendorff voorkomen aan te tonen. Er werd mutatieanalyse van het *LEMD3*-gen verricht op DNA verkregen uit leukocyten. Dit gen bevat kiembaanmutaties in de meeste gevallen van het syn-



Figuur 1A en 1B. Huidkleurige tot gele, licht verheven papels, confluerend tot ongeveer 10 cm grote, ronde en ovale plaques (met pen omcirkeld).



Figuur 2. Toegenomen en verdikte elastinevezels in reticulair dermis, die plaatselijk het collageen lijkt te compartimentaliseren (VvG x40).

droom van Buschke-Ollendorff. Inderdaad bleek er sprake van een inactiverende mutatie in het *LEMD3*-gen, hetgeen de diagnose bevestigde.

Diagnose

Elastomen in het kader van het syndroom van Buschke-Ollendorff.

BESPREKING

Het syndroom van Buschke-Ollendorff is een bindweefselziekte waarbij sprake is van bindweefselnaevi en osteopoikilosis, dat autosomaal-dominant overerft. De associatie tussen bindweefselnaevi en osteopoikilosis werd in 1928 voor het eerst beschreven door Buschke en Ollendorff. Er zijn ongeveer honderd casus beschreven en de incidentie wordt geschat op 1:20.000.

De meest beschreven casus zijn geassocieerd met een functieverliesmutatie in het *LEMD3*-gen (ook wel *MAN1*-gen genoemd), dat codeert voor een kernmembraaneiwit dat TGF-beta en BMP-siginaaltransductie remt. De expressie is klinisch variabel, zodat in een aangedane familie verschillende individuen verschillende fenotypen kunnen vertonen, en huid- en skeletafwijkingen los voorkomen. Familiäre juveniele elastomen zouden een *forme fruste* van het syndroom kunnen zijn.

Bindweefselnaevi in het syndroom van Buschke-Ollendorff zijn bij de geboorte aanwezig of kunnen later (meestal voor de puberteit) ontstaan en vertonen toegenomen elastine (elastomen) dan wel collageen (collagenomen). Er zijn twee patronen beschreven. Allereerst asymptomatische, solide huidkleurige of gele papels en noduli, confluerend tot plaques, meestal asymmetrisch op romp en extremiteiten, die in de plooiën 'streaks' kunnen vormen. Daarnaast asymptomatische, kleine, lichenoid papels, die symmetrisch over het lichaam verdeeld voorkomen. De bindweefselnaevi kunnen met het kind meegroeien en in aantal toenemen.

Osteopoikilosis is een skeletdysplasie met osteosclerotische foci in de metafysen en epifysen van de lange beenderen, pelvis en handen. Osteopoikilosis presenteert zich meestal in de tweede decade en wordt vaak per toeval op röntgenfoto's ontdekt, aangezien het doorgaans symptomloos is. Ongeveer 15% van de patiënten heeft last van pijn. Röntgenfoto's tonen kleine, rond tot ovale discrete foci van sclerose aan van enkele mm tot 1 cm in diameter, symmetrisch verspreid in de epifysen en metafysen. De afwijkingen zijn stabiel en 'koud' bij scintigrafie. De laesies kunnen op röntgenfoto's verward worden met osteoblastische metastasen, met duur en onnodig aanvullend onderzoek als gevolg.

Er zijn in de literatuur meerdere inactiverende mutaties in het *LEMD3*-gen beschreven. Bij onze patiënte was sprake van elastomen en een nonsense mutatie in exon 8 van *LEMD3* (NCBI RefSeq: NM_014319.4). Deze mutatie, een C- naar T-transitie op positie 2032 (c.2032C>T), verandert het aminozuur op positie 678 van arginine naar een stopcodon (p.(Arg678*)), waarschijnlijk resulterend in een getrunkeerd eiwit. Deze mutatie is eerder beschreven bij families met osteopoikilosis op de Azoren en uit Ierland.

Mogelijk is er bij onze patiënte ook sprake van osteopoikilosis, of zal zij dit in de toekomst ontwikkelen. Er werd echter in overleg met ouders besloten om geen aanvullend radiografisch onderzoek te doen, aangezien dit geen klinische consequenties heeft en onnodige stralenbelasting zou betekenen. Toevalligerwijs werd in verband met een verzwikte enkel een röntgenfoto van de rechterenkel gemaakt, waar geen osteopoikilosis werd gezien.

Haar ouders hebben geen huidafwijkingen en derhalve zou er sprake kunnen zijn van een de novo-mutatie. Vanwege de variabele penetratie is het niet uitgesloten dat een van de ouders toch dragers is van de pathogene *LEMD3*-mutatie, ondanks afwezigheid van zichtbare huidafwijkingen.

CONCLUSIE

Het syndroom van Buschke-Ollendorff is een goedaardige aandoening, die overwogen moet worden bij patiënten met multipel elastomen of collagenomen. De geassocieerde osteopoikilosis heeft doorgaans geen klinische consequenties voor de patiënt. De diagnose kan sinds kort bevestigd worden met mutatieanalyse van het *LEMD3*-gen.

LITERATUUR

1. Buschke A, Ollendorff H. Ein fall von dermatofibrosis lenticularis disseminate und osteopathia condensans disseminate. *Dermatol Wochenschr* 1928;86:257-62.
2. Couto AR, et al. A novel *LEMD3* mutation common to patients with osteopoikilosis with and without melorheostosis. *Calcif Tissue Int* 2007;81:81-4.
3. Gass K, et al. Buschke-Ollendorff syndrome: a manifestation of a heterozygous nonsense mutation in the *LEMD3* gene. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5):S103-4.
4. McCuaig C, et al. Connective tissue nevi in children: institutional experience and review. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):890-7.
5. Schena D, et al. Buschke-Ollendorff syndrome. *Int J of Dermatol* 2008;47:1159-61.

Bandvormige horizontale impressies aan de onderbenen bij een baby

Een bijzonder geval van semicirculaire lipoatrofie

P.J.M. Berretty

Dermatoloog, Cosmetische Kliniek Perfect Skin, Eindhoven

*Correspondentieadres:
Dr. P.J.M. Berretty
E-mail: p.berretty@perfect-skin.nl*

Een gezond meisje van 8 maanden oud werd gezien in verband met het tot ontwikkeling komen van huidveranderingen aan de onderbeentjes. Bij onderzoek werden bandvormige horizontale impressies boven de enkels aangetroffen. Ter plaatse werden geen andere afwijkingen gezien, met name geen roodheid of verharding van het onderliggende weefsel. Patiëntje gaf geen pijn aan. De huid voelde soepel aan. De overige huid vertoonde eveneens geen pathologische veranderingen. De verdere anamnese leerde dat de veranderingen zich hadden ontwikkeld tijdens het langdurig (maanden) dragen van een pavlikbandage die werd voorgeschreven voor een vastgestelde heupdysplasie. Op het moment van onderzoek was het dragen van de bandage een maand gestopt (figuur 1). De enkelbandjes van de bandage hadden ter hoogte van de impressies gezeten (figuur 2). Na stoppen met het dragen van de voorgeschreven bandage trad een langzaam herstel van de afwijking op. De impressies in de huid vervlakten geleidelijk, maar bleven gedurende meer dan een half jaar zichtbaar. Na een jaar waren de afwijkingen niet meer waar te nemen. Bij palpatie werd nog wel een horizontale delle gevoeld in het subcutane vet.

DIAGNOSE

Op grond van het feit dat de aangetroffen bandvormige impressies werden aangetroffen op de plaats waar de onderste beenmanchet van de pavlikbanda-



Figuur 1. Bandvormige impressie aan de enkel. Bevinding een maand na het stoppen met het dragen van de pavlikbandage.

Pavlikbandage



Figuur 2. De pavlikbandage. Beenband ter hoogte van de enkel.

ge tegen de huid had gedrukt als de knietjes werden gestrekt, werd de diagnose semicirculaire lipoatrofie gesteld.

BESPREKING

De diagnose semicirculaire lipoatrofie wordt sinds enkele decennia gemeld. De afwijking wordt veroorzaakt door wisselende druk tegen de huid waardoor subcutaan vet wordt beschadigd en verdwijnt. Dit verdwijnen van subcutaan vet door (micro)traumata uit zich in impressies in de huid. De diagnose wordt bijna altijd bij vrouwen gesteld. In de literatuur wordt deze vorm van vetverlies vooral aan de bovenbenen beschreven. Als oorzaak van semicirculaire lipoatrofie wordt vaak de werksituatie genoemd. Druk van de rand van een bureau tegen de bovenbenen is een voorbeeld van de oorzaak van semicirculair vetverlies. Microscopisch kunnen afwijkingen aangetroffen worden passend bij een traumatische panniculitis.¹ De voor een heupdysplasie voorgeschreven pavlikbandage brengt de beentjes in een spreidstand en zorgt ervoor dat de heupkop in de heupkom wordt gedrukt. In deze stand wordt steeds als de beentjes gestrekt worden druk op de huid uitgeoefend via de onderbeenmanchet.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Bij het vaststellen van de oorzaak van bandvormige impressies in de huid moet voor de differentiële diagnose gedacht worden aan bandvormige veranderingen in het bindweefsel (vast aanvoelende sclerodermiforme veranderingen) of het verdwijnen van onderliggend vetweefsel door een panniculitis. Een voorbeeld is het ontstaan van een panniculitis door subcutane insuline-injecties waardoor vetver-

lies optreedt.² Bij kinderen wordt annulaire lipoatrofie ter hoogte van de enkels beschreven als gevolg van een panniculitis in combinatie met een auto-immuunafwijking zoals een hashimotothyreoiditis.³ De afwijking komt vooral bij meisjes voor. Het is niet duidelijk waarom de enkels de predilectieplaats zijn voor deze vetontstekingen. Een zeldzame aangeboren afwijking, waarbij zich symmetrisch (ringvormige) groeven ter hoogte van de extremiteiten en romp hebben gevormd, staat bekend als het 'michelinbandsyndroom'. Deze groeven ontstaan door overmatige vetvorming (naevus lipomatosis).⁴

BEHANDELING

Behandeling van semicirculaire lipoatrofie zal vooral moeten bestaan uit het nemen van preventieve maatregelen en het verminderen van repeterende drukmomenten op de huid. Voorkomen of verminderen van (langdurige) druk op de huid is noodzakelijk omdat volledig herstel van de semicirculaire lipoatrofie niet altijd optreedt.

LITERATUUR

1. Gómez-Espejo E, Pérez-Bernal B, Camacho-Martinez M. A new case of semicircular lipoatrophy associated with repeated external microtraumas and review of the literature. *JEADV* 2005;19:459-61.
2. Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB. Insulin induced lipoatrophy: evidence for an immune pathogenesis. *Br Med J* 1980;280:1500-3.
3. Kerns MJ, Stinehelfer S, Mutasim DF en Zalla MJ. Annular lipoatrophy of the ankles: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2011;28:142-5.
4. Ross CM. Generalised folded skin with an underlying lipomatous nevus: "The Michelin tire baby". *Arch Dermatol* 1969;100:320-3.

SAMENVATTING

Semicirculaire lipoatrofie aan de bovenbenen bij vrouwen is meerdere malen gemeld. De afwijking berust op het verdwijnen van subcutaan vetweefsel ten gevolge van repeterende druk op de huid. Beschreven wordt het tot ontwikkeling komen van semicirculaire lipoatrofie ter hoogte van de enkels bij een baby als gevolg van het dragen van een pavlikbandage.

TREFWOORDEN

semicirculaire lipoatrofie – enkels – baby – pavlikbandage

SUMMARY

Semi-circular lipoatrophy of the thighs in women has been reported several times. The disorder is based on the disappearance of subcutaneous adipose tissue as a result of repetitive pressure on the skin. Described is the development of semi-circular lipoatrophy of the ankles in a baby wearing a Pavlik bandage.

KEYWORDS

semicircular lipoatrophy – ankles – baby – Pavlik bandage

Type 1-segmentale morbus Darier

R.J. de Jonge¹, A.H.A.G. Ooms², R. Torenbeek³, M.C.G. van Praag⁴

¹ Destijds oudste co-assistent, afdeling dermatologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam, momenteel anios Chirurgie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Destijds aios Pathologie, Pathan B.V., Rotterdam, momenteel aios Pathologie, afdeling pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Patholoog, Pathan B.V., Rotterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

Dr. M.C.G. van Praag

Franciscus Gasthuis

Afdeling Dermatologie

Kleiweg 500

3045 PM Rotterdam

E-mail: m.vanpraag@franciscus.nl

Morbus Darier (MD), ook bekend als dyskeratosis follicularis is een autosomaal dominant overervende huidaandoening veroorzaakt door een mutatie in het ATP2A2-gen.¹ Klinisch worden typische symmetrisch gerangschikte rode tot bruine hyperkeratotische papels en plaques gezien. Mozaïcisme is beschreven bij MD, veroorzaakt door postzygotische mutaties, waarbij gelokaliseerde huidafwijkingen ontstaan in een segmentale distributie volgens de lijnen van Blaschko.² Bij deze gelokaliseerde vorm is het aangedane gebied klinisch en histologisch identiek aan gegeneraliseerde MD. Er zijn twee verschillende typen gelokaliseerde MD bekend, die zich op elkaar onderscheiden op basis van klinische expressie en pathogenese.³ Wij presenteren een casus met unilaterale segmentale MD, gezien op de polikliniek Dermatologie, in het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam en bespreken de pathologie en therapeutische mogelijkheden van segmentale MB.

CASUS

Anamnese

Op de polikliniek Dermatologie presenteerde zich een 64-jarige patiënte met persisterende, mild jeukende en irriterende rode huidafwijkingen aan de linkerflank, die enkele maanden aanwezig was. Haar klachten leken bij warmte toe te nemen. Behandeling met clobetasol propionaat crème gedu-



Figuur 1. Linkerflank: unilateraal gelokaliseerde matig scherp begrensde erythemateuze en hyperkeratotische papels.



Figuur 2. Linkerflank: distributie volgens de lijnen van Blaschko.

rende twee weken had weinig effect. Haar voorgeschiedenis vermeldt ruim tien jaar recidiverende huidafwijkingen in het aangedane gebied: dit is echter nooit geobserveerd door een dermatoloog. Daarnaast vermeldt haar medische voorgeschiedenis psoriasis, atriumfibrilleren en atriumflutter, waarvoor ze geen medicatie gebruikt. De dermatologische familieanamnese was blanco.

Lichamelijk onderzoek

De linkerflank toonde matig scherp begrensde erythemateuze en hyperkeratotische papels (figuur 1). De laesies hadden een unilaterale lokalisatie en verliepen volgens de lijnen van Blaschko (figuur 2). Er waren geen nagel- of slijmvliesafwijkingen.

Differentiële diagnose

Segmentale MD, epidermale naevus met hyperkeratose, blaschkitis, herpes simplex of herpeszosterinfectie.

Histologisch onderzoek

Een biopt van een erythemateuze hyperkeratotische papel toonde aan de randen normale epidermis. Centraal in het biopt was er verlenging van de retelijsen met suprabasale acantholyse in de epidermis met dyskeratose zichtbaar. Hierbij tevens overliggende hyperkeratose met parakeratose. In de oppervlakkige dermis werd er een weinig uitgesproken perivasculair lymfocytair infiltraat met pigmentincontinentie gezien. Dieper in de dermis waren geen afwijkingen. Concluderend: acantholytische dyskeratose passend bij MD (figuur 3 en 4).

Diagnose

Unilaterale segmentale morbus Darier.

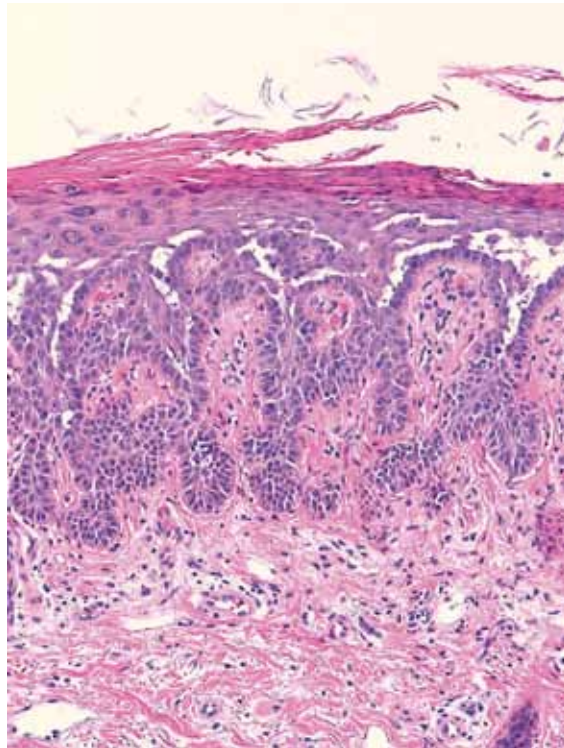
Therapie en beloop

Als behandeling werd gestart met tretinoïne 0,02% crème en ureum 10% crème. Tevens werd geadviseerd goede zonprotectie te gebruiken en hitte te vermijden. Bij de laatste poliklinische controle na vier weken behandeling was er sprake van een geringe verbetering.

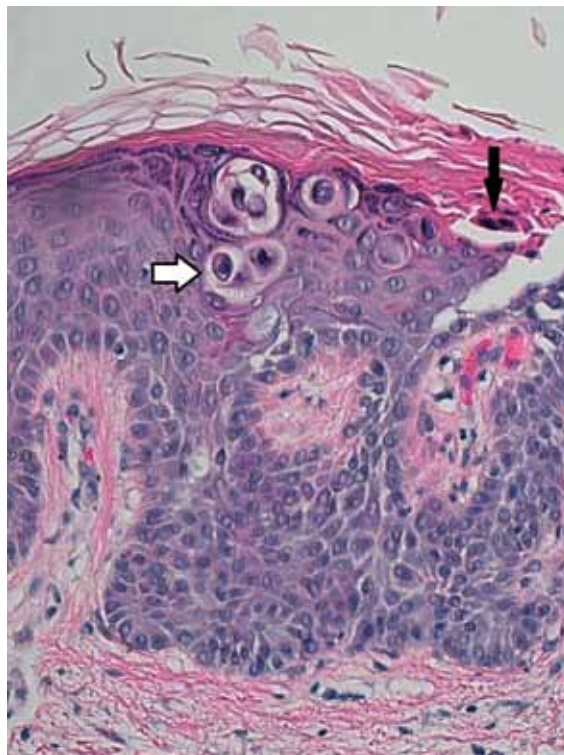
BESPREKING

MD is een autosomaal dominant overervende aandoening veroorzaakt door een mutatie in het ATP2A2-gen, gelokaliseerd op chromosoom 12q23-24.1¹, coderend voor een sarco/endoplasmatisch reticulum Ca²⁺-ATPase isoform 2-pomp (SERCA2).⁴ Als gevolg van een defect in de Ca²⁺-pomp is er een verstoorde adhesie tussen keratinocyten resulterend in histologische veranderingen zoals dyskeratose en acantholyse.¹ De prevalentie wordt geschat op 1:30000-100000.⁵ De ziekte presenteert zich vaak op 6- tot 20-jarige leeftijd.⁶ Klinisch worden symmetrisch gerangschikte rode of bruine hyperkeratotische papels en plaques gezien, met name in de seborroïsche regionen. Expositie aan warmte, zweet en zonlicht kunnen de klachten verergeren.⁶ Naast huidafwijkingen kunnen ook nagelafwijkingen⁵ (fragiliteit, splijting, onychorrexie en subunguale hyperkeratose) en mucosa-afwijkingen⁷ voorkomen. Spontane regressie is zeldzaam.

De gelokaliseerde vorm van MD werd in 1906 voor het eerst beschreven door Kriebich.⁸ De prevalentie van segmentale Darier is onbekend maar wordt geschat op ongeveer 10% van alle gevallen van MD.⁹ Momenteel wordt er onderscheid gemaakt tussen twee segmentale varianten van autosomaal dominante huidafwijkingen met genetisch mozaïcisme.¹⁰ Bij type 1 ontstaat mozaïcisme door een somatische postzygotische mutatie in het ATP2A2-gen in een gezond embryo, waardoor heterozygositeit voor de mutatie ontstaat.¹⁰ De aanwezigheid van mozaïcisme voor de ATP2A2-mutatie bij deze variant is op



Figuur 3. Lesionaal huidbiopt (H & E-kleuring 10x): hyperkeratose en suprabasale acantholyse met dyskeratose.



Figuur 4. Lesionaal huidbiopt (H & E-kleuring 20x): corps grains (zwarte pijl) en ronds (witte pijl).

moleculair niveau bevestigd.² Klinisch vertonen deze patiënten unilaterale segmentale huidafwijkingen volgens de lijnen van Blaschko waarbij de omliggende huid geheel normaal is en er geen nagelafwijkingen worden gezien. Tevens betreft het meestal een blanco familieanamnese voor de aandoening. Sartori-Valinotti et al. hebben recent meerdere casus

beschreven met late presentatie van deze huidaandoening uiteenlopend van 29 tot 67 jaar.¹¹

Type 2 ontstaat in een embryo met een al bestaande heterozygote ATP2A2-kiembaanmutatie, waarbij een extra postzygotische mutatie door bijvoorbeeld mitotische recombinatie of non-disjunctie, optreedt. Dit leidt tot verlies van heterozygositeit met als gevolg homozygositeit dan wel hemizygositeit voor de onderliggende mutatie.¹⁰ Klinisch toont dit type, naast het symmetrische fenotype van gegeneraliseerd MD, segmentaal getroffen gebieden met een toegenomen ernst van het ziektebeeld.³ Soms is deze vorm de eerste uiting van gegeneraliseerd MD.

De diagnose segmentale MD wordt gesteld op basis van het typische klinische en histologische beeld. In onze casus betreft het een type 1 MD vanwege de beperkte unilaterale aangedane huid op de romp volgens de lijnen van Blaschko zonder andere huid-, nagel- en slijmvliesafwijkingen in combinatie met de bevindingen in het histologisch beeld. Voor de differentiële diagnose moet er gedacht worden aan segmentale morbus Grover en segmentale ziekte van Hailey Hailey.^{12,13}

Behandeling van segmentale MD is gelijk aan die van gegeneraliseerde MD. Een curatieve therapie is vooralsnog niet voorhanden. De behandeling is moeilijk en berust voornamelijk op symptoombestrijding en het voorkomen van een secundaire bacteriële infectie. Patiënten dienen uitleg te krijgen over de uitlokkende factoren. Het advies aan patiënten met MD is om de huid koel te houden en transpireren te verminderen door middel van lichte kleding, vermijding van zonlichtexpositie, goede zonprotectie gebruiken en afzien van een verblijf in warme klimaten.

Patiënten met een milde of segmentale vorm van MD kunnen vaak goed behandeld worden met een emolliens zoals ureum 10% crème, lokale corticosteroiden (klasse 2 of 3) of topicale retinoiden zoals tretinoïne en adalapeen. Patiënten met een ernstige of uitgebreide vorm van MD wordt geadviseerd te starten met orale retinoiden zoals acitretine of isotretinoïne.

SAMENVATTING

Morbus Darier (MD) is een zeldzame autosomaal dominant overervende huidaandoening. Karakteristieke huidafwijkingen zijn symmetrisch gerangschikte rode tot bruine hyperkeratotische papels en plaques. Mozaïcisme is beschreven bij MD waarbij de huidafwijkingen een segmentale distributie tonen. In dit artikel beschrijven wij een 64-jarige patiënte waarbij op basis van het klinisch en histopathologisch beeld de diagnose type 1-segmentale MD werd gesteld. Tevens bespreken we de pathogenese en therapeutische modaliteiten bij segmentale MD.

TREFWOORDEN

morbus Darier – segmentale morbus Darier – ATP2A2

LITERATUUR

1. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 1999;21:271-7.
2. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovmanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier disease. *J Invest Dermatol* 2000;115:1144-7.
3. Itin PH, Buchner SA, Happle R. Segmental manifestation of Darier disease. What is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology* 2000;200:254-7.
4. MacLennan DH, Rice WJ, Green NM. The mechanism of Ca²⁺ transport by sarco (endo) plasmic reticulum Ca²⁺-ATPases. *J Biol Chem* 1997;272:28815-28.
5. Munro CS. The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992;127:126-30.
6. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:40-50.
7. Bernabé DG, Kawata LT, Beneti IM, Crivelini MM, Biasoli ER. Multiple white papules in the palate: oral manifestation of Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e270.
8. Kreibich K. Zum wesen der psorospermosis Darier. *Arch Dermatol Syphilol* 1906;80:367.
9. Griffiths WAD, Leigh IM, Judge MR: Disorders of keratinization. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM: eds. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific, 1998;1483-588.
10. Happle R. A rule concerning the segmental manifestation of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. *Arch Dermatol* 1997;133:1505-9.
11. Sartori-Valinotti JC, Peters MS, Wieland CN. Segmental type 1 Darier disease: a case series highlighting late-onset disease. *Br J Dermatol* 2015 Feb 1.
12. Asahina A, Ishiko A, Saito I, Hasegawa K, Sawamura D, Nakano H. Grover's disease following multiple bilateral Blaschko lines: a rare clinical presentation with genetic and electron microscopic analyses. *Dermatology* 2012;225:183-7.
13. Hwang LY, Lee JB, Richard G, Uitto JJ, Hsu S. Type 1 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:712-4.

SUMMARY

Darier Disease (DD) is a rare autosomal dominant genetic skin disorder. Characteristic skin changes consist of symmetrically distributed red to brown hyperkeratotic papules and plaques. Mosaicism has been described in DD in which the skin disorder shows a segmental distribution. In this article we report a 64-year-old patient diagnosed with type 1 localized Darier disease based on the clinical and histopathological features. In addition, we review the pathogenesis and therapeutic modalities of localized DD.

KEYWORDS

Darier's disease – localised Darier's disease – ATP2A2

PLANTEN EN HUID

EEN BOTANISCHE FEUILLETON

Deel 5: klimop, het groene behang

C.J.W. van Ginkel

Dermatoloog, voorheen Deventer Ziekenhuis en UMC Utrecht

*Correspondentieadres:
Dr. C.J.W. (Kees) van Ginkel
Tel.: 06-51075168
E-mail: cjginkel@xs4all.nl*

De gewone klimop (*Hedera helix*; Engels *common ivy*; figuur 1) wordt vanouds veel gebruikt als grondbedekker in grote tuinen, als treurig element op oude begraafplaatsen en als muurbekleding van al dan niet met riet gedekte villa's. Tegenwoordig is de klimop populair als aankleding van de schuttingen tussen rijtjeshuizen. Vooral de schutting bestaande uit gevlochten betonijzer met daarover klimop is erg trendy. Naast de bekende volledig groene klimop komen er ook allerlei bonte varianten voor. Minder bekend is het gebruik van klimop als struik (*Hedera helix arborescens*). Vogels, vooral houtduiven, mogen in de wintermaanden graag de zwarte bessen van de klimop eten. Doordat de klimop nog laat bloeit tot in november, is de plant ook aantrekkelijk voor hommels en bijen. Tegenover al die positieve

eigenschappen (snel en gemakkelijk groeiend, bedekkend, warmte-isolatie, schuilplaats voor vogels, insecten en kleine zoogdieren) staat het vrij sterk sensibiliserend vermogen van de klimop.

CONTACTALLERGIE DOOR KLIMOP

Doordat klimop een uitgesproken snelle groeier is, zal er vaak gesnoeid moeten worden. Hierbij vindt er intensief huidcontact plaats met de klimop. Door kneuzing en bij het afknippen komt sap vrij met daarin vooral falcarinol als matig sterk allergeen. Opvallend is de heftigheid van het klinisch beeld (bullae/natten, forse induratie, algehele malaise) na een middagje snoeien van de schutting. Soms is zelfs klinische opname geïndiceerd (DZ, 1x 2009). De perceptie van een heftig klinisch beeld kan natuurlijk deels bepaald zijn door de bias van verwijzing naar de dermatoloog. In 1997 is reeds in dit tijdschrift het klinisch beeld van 6 patiënten met een contactallergie voor klimop uitgebreid gepresenteerd.¹ Het eczeem manifesteert zich vooral op de contactplaatsen: handen, onderarmen en gelaat. Het falcarinol, een polyacetyleenverbinding, is als allergeen helaas niet commercieel beschikbaar voor plakproeven. De diagnose kan eventueel wel bevestigd worden met een ROAT: 2x per dag gedurende maximaal 7 dagen een gekneusd blaadje klimop in de elleboogholte wrijven.² Over de incidentie van allergie voor klimop kan weinig meer gezegd worden dan dat deze in ieder geval erg laag is. Zelf heb ik in ongeveer 25 jaar dermatologiepraktijk niet meer dan circa 10 clear-cut cases gezien. In een grote Deense studie³ zijn gedurende 16 jaar plakproeven met falcarinol uitgevoerd bij in totaal 127 opvolgende patiënten, allen anamnestic verdacht van een plantenallergie: een score van slechts 10 positieve reacties waarvan 7 beroepsmatig te verklaren zijn; kortom een zeer lage incidentie. Wanneer eenmaal een allergie voor klimop is vastgesteld, is het niet nodig om tuin en huis geheel van klimop te ontdoen; strikt gebruik van nitril handschoenen, bedekkende kleding en vermijden van contact met het gezicht bij het snoeien moet afdoende zijn. Kruisallergie met andere planten is



Figuur 1. Gewone klimop (*Hedera helix*), vaak gebruikt om huismuren, schuttingen en de bodem in de tuin te bedekken.

nauwelijks relevant. Het falcarinol zou met name ook voorkomen in andere leden van de klimopfamilie (Araliaceae) zoals de kamerplanten Schefflera en Fatsia; daarnaast in bepaalde schermbloemigen als selderij en wortel (figuur 2). Botanisch is er dan ook nauwe verwantschap tussen de klimopfamilie en de familie van de schermbloemigen (Umbelliferae of Apiaceae). In ons tijdschrift is in 1996 een patiënt met allergie voor klimop beschreven waarbij het eten van wortel leidde tot peri-oraal eczeem en stomatitis.⁴ Problemen met genoemde kamerplanten heb ikzelf nooit gezien.

POISON IVY

Bijna reflexmatig denkt iedere dermatoloog bij klimop (ivy) aan *poison ivy* (figuur 3,4). Er bestaat evenwel geen enkele relatie tussen 'onze' klimop en de *poison ivy* uit de VS. De tabel laat zien dat beide soorten 'klimop' verschillen qua allergeen, botanische verwantschap, allergeen en geografische verspreiding.

Doordat in de VS *poison ivy* veel voorkomt, zowel in tuin als vrije natuur, vaak gesnoeid en verwijderd wordt en de plant zo sterk sensibiliserend is, zou wel 60-80% van de bevolking in het oosten van de VS ervoor allergisch zijn.

Het allergeen blijft onverminderd aanwezig in afgestorven plantmateriaal. Bij het verbranden ervan komt het allergeen en masse vrij met een eventuele airborne allergische contactdermatitis (ACD) tot gevolg. Zelf heb ik eenmaal een medewerker van de botanische tuin van Utrecht gezien met een forse ACD in het gelaat en op de armen na verbranden van takken en blad van de *poison ivy* (figuur 5). Patiënt wist dat hij uitslag kreeg bij contact met de *poison ivy* maar in het verbranden van snoeiafval ervan had hij geen problemen gezien.

Direct verwant aan de *poison ivy* is de *poison oak* (*Toxicodendron diversilobum*). Deze meer struik dan boom komt zowel in het oosten als in het westen van de VS voor en veroorzaakt huidproblemen

Tabel. Verschillen tussen gewone klimop en *poison ivy*.

	Gewone klimop	Poison ivy
Botanische naam	<i>Hedera helix</i>	<i>Toxicodendron radicans</i>
Plantenfamilie	Araliaceae	Anacardiaceae
Allergeen	falcarinol	urushiol*
Verspreiding	Europa/VS	Oosten VS
Kruisallergie	niet relevant	mango

* urushiol: het gaat hier om meerdere (pentadecyl-) catecholderivaten die gezamenlijk aangeduid worden als urushiolen.



Figuur 2. Plakproeven bij een patiënt met allergie voor klimop laat fraai een kruisallergie zien met verschillende umbelliferae zoals anijs, selderij, wortel en komijn (UMC, 1998).



Figuur 3. *Poison ivy* (*Toxicodendron radicans*) in de Botanische Tuin Fort Hoofddijk in Utrecht.



Figuur 4. Detail van figuur 3 laat de achtergrond zien van het adagium voor Amerikaanse padvindende als waarschuwing voor Poison Ivy: "Leaves in three, let it be".

bij mensen die veel in de vrije natuur verblijven, hetzij beroepsmatig dan wel voor recreatie. De *poison ivy* behoort tot de anacardiaceae familie waartoe onder andere ook behoren de cashewnootboom, mangoboom en Japanse lakboom (*Toxicodendron verniciflua*). Vaak wordt verondersteld dat patiënten gesensibiliseerd voor urushiol ook allergisch zouden reageren op schil van de mango, bolster van de cashewnoot en Japans lakwerk (houten voorwerpen als doosjes, meubels, wc-bril enzovoorts, voorzien van een laagje lak). In de literatuur evenwel wordt alleen de relatie *poison ivy*-allergie en mango dermatitis enigszins onderbouwd.⁵ De in Nederland niet zeldzame voedselallergie voor cashewnoten heeft met deze problematiek niets te maken en berust op een type I-allergie voor een eiwit in de noten zelf.

LITERATUUR

1. Groot AC de, Ginkel CJW van. Contactallergie voor klimop (*Hedera helix*): zeker niet zeldzaam. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1997;7:150-4.
2. Ginkel CJW van. De ROAT (elleboogplooi-test) als eenvoudig en breed toepasbare screeningstest voor het bestaan van contactallergie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2004;10:382-4.
3. Paulsen E, Christensen LP, Andersen KE. Dermatitis from common ivy (*Hedera helix* L. subsp. *helix*) in Europe: past, present, and future. *Contact Dermatitis*. 2010;62:201-9.
4. Vleuten CJM van der, Valk PGM van der. Allergisch contacteczeem na contact met klimop en wortel: geen



Figuur 5. Een airborne allergisch contacteczeem bij medewerker botanische tuin. Hij was bekend met allergie voor *poison ivy* (*Toxicodendron radicans*). Dit ernstig eczeem is ontstaan na verbranden van gedroogd snoeimateriaal van de *poison ivy*.

kruisreactie maar contactallergie voor het gemeenschappelijke allergeen *falcarinol*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1996;6:195-9.

5. Hershko K, Weinberg I, Ingber A. Exploring the mango-poison ivy connection: the riddle of discriminative plant dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005;52:3-5.

PRAKTIJKVOERING

E-dermatologie: hoe digitaal is uw praktijk?

D. Appelen¹, R.I.F. van der Waal², H. Martens^{1,3}

¹ Masterstudent, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht, thans anios, Huidcentrum Limburg/dr. Kolbach Kliniek, Maastricht

² Dermatoloog, Tergooi, Blaricum/Hilversum

³ Dermatoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Correspondentieadres:

Diebrecht Appelen

E-mail: diebrechtappelen@gmail.com

De medisch-technologische vooruitgang verloopt tegenwoordig in een snel tempo, vaak in de vorm van medische platforms of applicaties waar patiënten graag gebruik van maken. Dit heeft als gevolg dat er steeds meer e-healthtoepassingen ontstaan waarmee de dermatologen vroeg of laat in aanraking zullen komen. Deze ontwikkelingen kunnen beangstigend lijken maar kunnen ons ook juist een geweldige kans bieden om de patiëntenzorg een boost te geven. Door meer gebruik te maken van e-health en door ons op die manier als dermatologen meer te ontwikkelen binnen dit gebied, kunnen we toch de regie blijven houden en onze patiënten specialistische kwaliteit bieden. Praktisch gezien gaat dit echter niet overal even snel of eenvoudig. We willen u daarom graag wat meer inzicht bieden in wat zich in Nederland afspeelt op gebied van e-health.

E--HEALTH: WAAR STAAN WE NU?

Recent publiceerde de KNMG online en in *Medisch Contact* de resultaten van haar jaarlijkse e-healthmonitor¹ die door Nictiz² en Nivel³ is uitgevoerd naar de stand van zaken rondom e-health in Nederland. Hoewel er met ICT vorderingen worden gemaakt binnen e-health, blijken er nog steeds drempels en obstakels te bestaan. Primaire wensen van patiënten op dit gebied zijn onder andere het online maken van afspraken, herhaalrecepten aanvragen en zelf medische gegevens bijhouden.

INFORMATIEVOORZIENING DIGITALISEREN

Naast digitaliseren van papieren dossiers richting EPD proberen we in onze dermatologiepraktijken de digitale informatievoorziening te optimaliseren.

Daarbij willen we graag papieren folders -met bijkomende kosten en milieubelasting- zoveel mogelijk vervangen door up-to-date-informatie via de website van onze beroepsvereniging en onze klinieken. We proberen tegenwoordig ook om patiënten direct aansluitend aan het consult de besproken informatie per e-mail toe te sturen. Dit kan in de vorm van PDF-bestanden van een besproken folder of uitleg over een geplande ingreep, zoals in Tergooi al kan met instructies rondom de topicale behandeling van actinische keratose.

ONLINE TOEGANG TOT BEHANDELTRAJECT EN BEHANDELAAR

De Digitale Poli (via www.digitalepoli.nl) is een initiatief dat nu op de afdeling Dermatologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum+ wordt uitgetoetst. Het achterliggende idee is een eenvoudige en snelle online communicatie tussen patiënt en zorgverlener te faciliteren. In Maastricht gebruikt men dit momenteel vanuit twee gedachten: service en kwaliteit.

Voor een patiënt kan het consult met de dermatoloog op drie wijzen worden gedigitaliseerd. Vooraf, achteraf en tijdens de rest van het behandeltraject. Patiënten hebben zelf de mogelijkheid informatie aan te leveren voorafgaand aan het consult (anamneselijst), die vervolgens als pdf in het elektronisch patiëntendossier (EPD) komt. Deze informatie kan de dermatoloog gebruiken en bewerken. Na afloop van het consult is er voor de patiënten enerzijds de mogelijkheid informatie over de diagnose te vinden op de site van de Digitale Poli, anderzijds kunnen zij ook terugzien wat er voor advies mee naar huis gegeven is (in het online behandelplan). Mochten er dan gedurende het hele behandeltraject vragen of onduidelijkheden zijn, dan is hun behandelaar rechtstreeks te benaderen via de berichtenmodule in het platform. Deze methode werkt goed om korte vragen snel te beantwoorden.

Initiatiefnemer van deze Digitale Poli is dermatoloog Herm Martens, en het succes overtreft eigenlijk zelfs zijn verwachting. "Wij waren op zoek naar een verbetering van onze klanttevredenheid

en dachten dit hiermee te kunnen bereiken. Het is bekend dat digitalisatie niet voor iedereen in de dermatologische populatie is weggelegd, bijvoorbeeld vanwege leeftijd en gebrek aan ervaring met computers. Echter, de reacties van patiënten op deze ontwikkeling op onze poli zijn overweldigend! Iedereen die dit tot nu toe heeft geprobeerd is enthousiast, ongeacht de leeftijd, hetgeen mij wel wat verbaasde. Vooral de flexibiliteit van de tijdsbesteding en de korte lijn naar de behandelaar zijn de grootste pluspunten volgens patiënten.”

LIVECONTACT MET DE DERMATOLOOG

Webcamtechnologie heeft zichzelf inmiddels bewezen via onze collegae van Webcamconsult.nl en kan worden toegepast voor onder andere het voeren van controleconsulten. Intussen zijn er ook alternatieven met bijvoorbeeld PatiëntHub bijgekomen. Videoconsultatie wordt op verschillende manieren toegepast, onder andere in Tergooi tussen arts en patiënt, of tussen artsen onderling op verschillende locaties. Videoconsulting biedt ook de mogelijkheid om PA-besprekingen of ander multidisciplinair overleg op deze wijze locatieonafhankelijk te laten plaatsvinden. Dit bespaart niet alleen reistijd voor bijvoorbeeld werkende patiënten of reisbelasting voor oudere patiënten, maar geeft ook tijdswinst voor artsen. Zo draagt videoconsulting tevens bij aan efficiëntie in de zorg. Een andere mogelijkheid is om videoconsulten te houden tussen huisarts en dermatoloog. Bijvoorbeeld als de patiënt bij de huisarts zit en de huisarts ons advies wil vragen.

OPROEP

Hoe staat u als dermatoloog tegenover e-health? Deze nieuwe serie artikelen over e-dermatologie is

bedoeld om u op de hoogte te houden van actuele ontwikkelingen en toekomstperspectieven binnen de zorg, en in het bijzonder in de dermatologie. Het is tevens een aanzet om nog beter na te denken over e-health en de positie van de toekomstige dermatoloog. Graag horen wij ook van nieuwe digitale initiatieven in uw praktijk of ideeën die hier nog niet besproken zijn. Stuur dus gerust een e-mail naar onderstaand adres en wij trachten dit te inventariseren en vervolgens te bespreken in een volgend artikel. Ter structurering willen wij u vragen om uw reactie te stroomlijnen volgens onderstaande vragen.

VRAGEN AAN DEELNEMERS E-HEALTH

- Wat maakte dat u dit idee uit bent gaan werken?
- Wat is het voordeel voor de patiënten?
- Hoe zijn de reacties van patiënten en artsen (dermatologen en huisartsen)?
- Waar liep u tegenaan bij de implementatie van dit geheel?
- Merkt u duidelijke voordelen (of nadelen) van uw initiatief?
- Is het kosteneffectief voor de zorg?
- Waarom zou de rest van dermatologisch Nederland dit ook moeten doen?
- Hebt u nog een advies voor andere dermatologen die digitaal willen innoveren?

LITERATUUR

1. KNMG. *Artsen steeds positiever over e-health*. Medisch Contact 2015;70:1948-9.
2. Nictiz: *Nationaal ICT Instituut in de Zorg, landelijk expertisecentrum dat ontwikkeling van ICT in de zorg faciliteert*
3. Nivel: *Nederlands Instituut voor onderzoek naar effectiviteit en kwaliteit van de gezondheidszorg*.

KENNISQUIZ

Dermatopathologie

T. Middelburg¹, A.M.R. Schrader², P.K. Dikrama³, V. Noordhoek Hegt⁴

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Zorggroep Twente, Hengelo.
² Aios, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden.
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.
⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

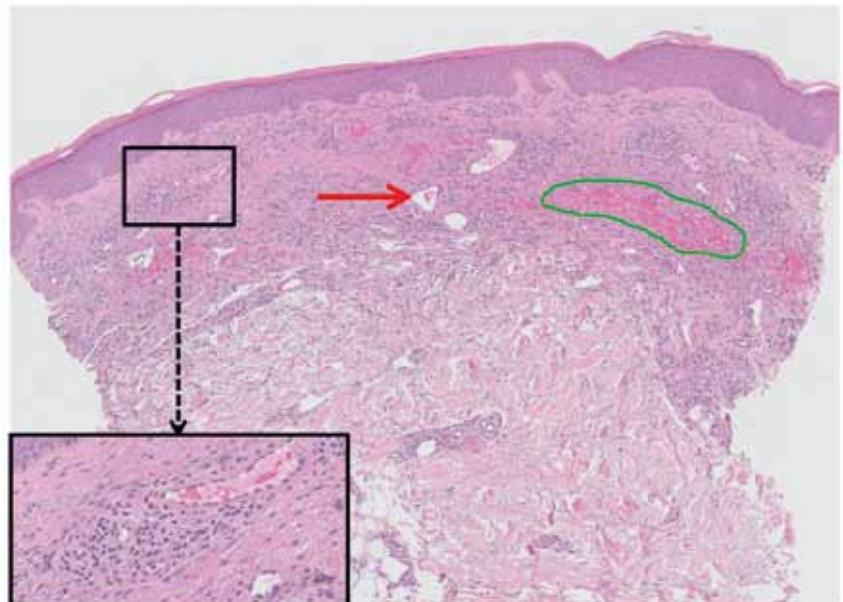
Correspondentieadres:
 P.K. Dikrama
 E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl

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

1. De afwijking is gelokaliseerd in de:
- epidermis
 - adnexen
 - dermis
 - subcutis
2. Van welke locatie is dit biopt meest waarschijnlijk afkomstig?
- behaarde hoofd
 - onderbeen
 - voetzool
 - slijmvlies

3. Wat wordt aangegeven met de rode pijl?
- bloedvat
 - lymfefaat
 - verwijde zweetklier
 - vetcel
4. Wat wordt aangegeven binnen het zwarte kader (zie ook vergrote inzet)?
- gefragmenteerde elastinevezels
 - mucine
 - perivasculair infiltraat
 - granuloom
5. Wat wordt aangegeven binnen het groene kader?
- erythrocyten
 - fibrine
 - amyloïd
 - kalk
 - exogeen pigment
6. De histopathologische bevindingen passen het beste bij:
- solaire elastose
 - calcinosis cutis
 - granulomateuze reactie op exogeen pigment
 - amyloïdose
 - ziekte van Schamberg

De antwoorden vindt u op pagina 376.



GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

OUDE PROEFSCHRIFTEN

Van pemphix tot pemphigus: historische Groningse proefschriften over blaarziekten

J.M. Meijer¹, M.F. Jonkman²

¹ Aios dermatologie, lid Werkgroep Geschiedenis van de Dermatologie, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres :

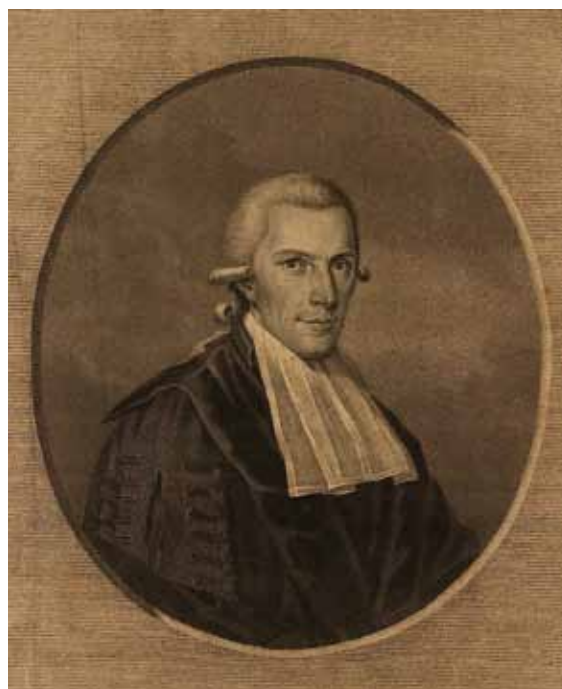
Joost Meijer

E-mail: j.m.meijero1@umcg.nl

Evert Jan Thomassen à Thuessink (1762-1832), hoogleraar aan de geneeskundige faculteit in Groningen, publiceerde in zijn *Geneeskundige Waarnemingen* enkele gevallen van pemphigus in het Academisch Ziekenhuis in Groningen rond 1800.¹ Pemphigus, of *blaasziekte*, verdiende volgens hem nader onderzoek. Het was een zeldzame, onbekende en ernstige ziekte, waarover voor zover bekend niet door anderen in ons land over geschreven was. De oorsprong van de term pemphigus komt van het Griekse woord 'pemphix' (blaar), echter werd de term pemphigus tot begin 1700 algemeen gebruikt om symptomen van vesikels en blaaren te beschrijven en niet om te verwijzen naar een specifieke ziekte.² Thomassen à Thuessink spoorde zijn ijverige en meest ervaren leerling Christoffel Wilhelm Eekhout (1785-1850) uit Zwolle aan om pemphigus tot onderwerp te maken van zijn proefschrift.

C.W. EEKHOUT - DISSERTATIO MEDICA INAUGURALIS DE PEMPHIGO – 1810 GRONINGEN

Tussen 1780 en 1850 begon de dermatologie zich als een aparte tak van de medische wetenschap te ontwikkelen op basis van klinisch-morfologische waarnemingen. Het proefschrift van Eekhout



Figuur 1. Portret van Evert Jan Thomassen à Thuessink, 1807. Hoogleraar aan de geneeskundige faculteit in Groningen en promotor van C.W. Eekhout. Foto: Universiteitsmuseum Groningen.

bestond uit ongeïllustreerde Latijnse teksten, waarin de geobserveerde gevallen van pemphigus in het Academisch Ziekenhuis in Groningen rond 1800 werden gestructureerd en beschreven.³

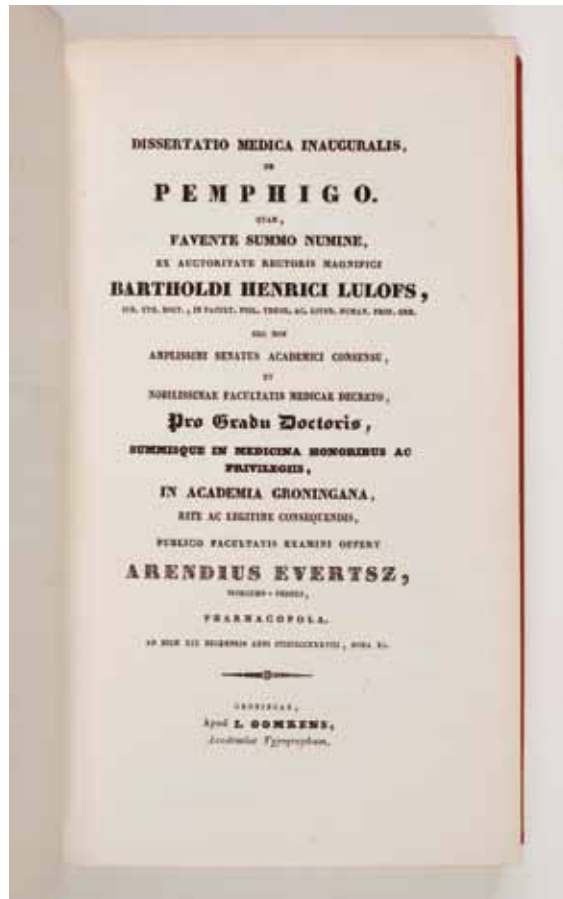
Volgens Eekhout en Thomassen à Thuessink behoorde pemphigus tot de 'niet besmettelijke uitslagen'. Een uitslag die bovendien niet uit een bijzondere smetstof voortkwam, maar waarschijnlijk geboren zou worden uit een bijzondere samenloop van omstandigheden. In deze periode werd pemphigus grofweg ingedeeld in twee vormen: een acute, benigne vorm en een chronische, letale vorm. Acute

pemphigus ging gepaard met koorts en multiple kleine blaren, maar behoefte in tegenstelling tot chronische pemphigus slechts eenvoudige verzorging.

In het proefschrift werd uitgebreid ingegaan op de eerste accurate beschrijving van een patiënt met een bulleuze dermatose waarbij de diagnose pemphigus gesteld werd, door Wichmann (1740-1802) in 1791 in zijn monografie *Beytrag zur Kenntnis des Pemphigus*.⁴ Hij beschreef de ziekte in opmerkelijk detail: "aanwezigheid van slappe blaren in sommige delen van het lichaam, en loslating van de epidermis zonder blaarvorming in andere delen, resulterend in grote erosieve gebieden van de huid, ernstig aangedane orale mucosa met uitbreiding naar de lippen, en met een fatale afloop. Zelfs zonder loslating van de epidermis was de huid slap en rimpelig, zodat het kon worden afgeschoven". In 1896 zou dit fenomeen van afschuiven van de huid door Nikolsky (1858-1940) beschreven worden en tegenwoordig wordt het gebruikt als klinisch teken voor pemphigus.⁵ De vele beschrijvingen van pemphiguspatiënten door Eekhout gaven tevens suggesties over de mogelijke oorzaak. Zoals de beschrijving dat chronische pemphigus heviger was bij een hoge luchtvochtigheid. Volgens Eekhout zou de ziekte zich vooral ontwikkelen bij armen en daklozen die slecht aten, diefstal pleegden en in grote groepen leefden met slechte hygiëne. Eekhout citeert en commentarieert andere publicaties over de mogelijke oorzaken van pemphigus. Zo beschreef Braune gevallen van pemphigus waarbij nierstenen en nierfalen aanwezig waren. De blaren verdwenen echter wanneer de urine weer goed uitgescheiden werd, dit was op dat moment een belangrijke discussie over het ontstaan van de ziekte. Eekhout observeerde pemphigus zelf in Groningen bij kinderen, waarbij de urine donker gekleurd en sterk geurend was. Hij plaatste echter de kanttekening dat niets bekend was over de urine voor het uitbreken van de ziekte. Uiteindelijk concludeerde Eekhout dat bij de ernstige en chronische vormen van de ziekte er zich een bepaald defect in de onderbuik voor zou doen. "Vanaf het begin van de ziekte was de pisafscheiding gebrekkig, de blaarvorming vervangt als het ware de afscheiding van de nieren." Over de behandeling kon men nog niets zeggen, maar men was zich ervan bewust dat collega's foutief schreven over pemphigus in het geval van andere ziekten. Het proefschrift werd afgesloten met een gedicht van D. François uit Leiden, gericht aan "zijn veel waarden vriend Eekhout" ter ere van zijn bevordering tot doctor in de geneeskunde.

A. EVERTSZ - DISSERTATIO MEDICA INAUGURALIS, DE PEMPHIGO - 1838 GRONINGEN

In navolging van Eekhout maakte Arend Evertsz (1805-1846) uit Workum in 1838 pemphigus ook tot onderwerp van zijn proefschrift.⁶ Hij behandelde daarin veel onderwerpen die volgden op het proefschrift van Eekhout, zoals de aandacht voor belette afscheidingen. De vele voorgestelde indelingen van



Figuur 2. Titelpagina van de dissertatie van A. Evertsz, 1838. Collectie: Universiteitsbibliotheek Groningen.

pemphigus waren vaak niet gebaseerd op het ontstaan van de ziekte, maar gerelateerd aan toevallige verschillen of complicaties. Evertsz bracht voor het overzicht de indeling terug tot pemphigus met en zonder koorts, in benigne en maligne pemphigus, in hysterische, ulceratieve, symptomatische en kritieke pemphigus. Thomassen à Thuessink stelde vervolgens voor om pemphigus in te delen in simpele en gecompliceerde pemphigus.

De etiologie van de ziekte was nog steeds in nevelen gehuld, pemphigus werd beschouwd als een gevaarlijke ziekte. Hoe langer de ziekte voortduurde, hoe meer interne verstoringen in het lichaam konden leiden tot de dood. In de zoektocht naar de oorzaak van pemphigus werden de symptomen zorgvuldig bestudeerd. Zo bespreekt Evertsz een publicatie van Osiander, waarin twee pasgeborenen met pemphigus worden beschreven waarvan de moeders tijdens de zwangerschap opvallend veel haring hadden gegeten. Hiervan werd gedacht dat in de lang bewaarde haring de concentratie fosforzuur toenam, deze gedachte kwam voort uit observaties van fosforescentie in vis en leek letterlijk een nieuw licht te schijnen op de mogelijke oorzaak van pemphigus. Osiander onderzocht dit verder door zelf grote hoeveelheden fosfor te introduceren in haring en zo pemphigus bij patiënten uit te lokken, zonder hinder van ethische bezwaren en ook zonder resultaat.

Evertsz concludeerde dat er drie aanleidingen waren voor pemphigus: 1) een afwijkende urine-excretie, 2) pemphigus die volgde op andere huiduitslagen en 3) een buitensporig gebruik van fosforzuur. De beste methode om de symptomen te behandelen, was volgens hem het wegnemen van de oorzaak. De apotheker Evertsz stelde voor om pemphigus met een afwijkende urine-excretie te behandelen met alkali en water met calcium, soda en zwavel tegen nierstenen, eventueel kon digitalis of belladonna toegevoegd worden. De verzorging en therapie bestonden verder uit het behandelen van wonden en indien de mond en oesofagus waren aangedaan, een pemphigusdieet zonder zuren.

In de periode volgend op het proefschrift van Evertsz werd de indeling van dermatosen beter gefundeerd en slonk de groep van huیداandoeningen die onder pemphigus ingedeeld was. De term 'pemphigus', dat oorspronkelijk een symptoom aan-

gaf, heeft zich in de loop der tijd ontwikkeld tot de naam van een ziektebeeld; een auto-immuunziekte van de huid en slijmvliezen.

LITERATUUR

1. Thomassen à Thuessink, EJ. *Geneeskundige Waarnemingen*. Groningen: J.W. van Leeuwen; 1818.
2. Jonkman MF, Verhoef P (red). *Vallen en opstaan. 100 jaar leerstoel Dermatologie Rijksuniversiteit te Groningen (1913-2013). Historie van pemphigus in Nederland aan de hand van proefschriften*. Erasmus Publishing, 2013.
3. Eekhout CW. *Dissertatio medica inauguralis de pemphigo [proefschrift]*. Groningen: J. Oomkens; 1810
4. Wichmann JE. *Beytrag zur Kenntnis des Pemphigus*. Erfurt: G.A. Keyser; 1791.
5. Nikolsky PV. *Materiali k ucheniyu o pemphigus foliaceus Cazenavi [thesis]*. Kiev: V. I. Zavadzki; 1896.
6. Evertsz A. *Dissertatio medica inauguralis, de pemphigo [proefschrift]*. Groningen: J. Oomkens; 1838.

REFERAAT

Acrodermatitis chronica atrofi- cans: vaak niet of laat herkend?

M.M. Hulshof¹, H.H. van der Zee², D.C.A. Schijf¹, M.C.G. van Praag³

¹ Dermatoloog, Reinier de Graaf Groep, Delft

² Aios Dermatologie, Reinier de Graaf Groep, Delft en Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Correspondentieadres:

M.M. Hulshof

E-mail: m.hulshof@rdgg.nl

Acrodermatitis chronica atroficans (ACA) is een late manifestatie van Lymeziekte.

KLINISCH BEELD

ACA wordt gekenmerkt door een chronisch progressief beloop. Het begint gelokaliseerd op de strekzijde van een extremitet, meestal onderbeen of voet. Er is dan een vroeg inflammatoir stadium aanwezig met blauwrode verkleuringen met onscherp begrensd oedeem van de huid en met een soms deegachtige consistentie (figuur 1 en 2). In deze vroege fase kunnen de roodheid en het oedeem komen en gaan.

Een typische klacht is het niet meer passen van een schoen.¹

Na verloop van tijd vindt meestal uitbreiding naar andere extremiteiten plaats, en zeldzaam naar de romp.² Er kan regionale lymfadenopathie zijn. Na een periode van weken tot maanden ontwikkelt zich een atrofisch stadium, waarin de huid dun wordt door verlies van dermale en epidermale structuren. De huid verliest haar elasticiteit en krijgt een rimpelig aspect, ook wel 'sigarettenpapierachtig' genoemd. Hierna wordt de huid droog en haarloos door afname van adnexen. Daarnaast worden de onderliggende structuren, zoals bloedvaten, duidelijk zichtbaar, en veel teleangiëctastieën ontstaan. Uiteindelijk kan een extremitet bij ACA voor een groot deel verkleurd of oedemateus zijn. Naar dit late beeld is de naam ACA is genoemd (figuur 3,4,5,6).^{3,5}

Er kunnen plaques of koepelvormige noduli nabij een gewricht ontstaan.⁴ Fibreuze noduli komen bij 15% van de ACA-patiënten voor, solitair of multipel, vast aanvoelend, huidkleurig tot blauwrood (figuur 7).



Figuur 1. Patiënte met ACA onder andere gelokaliseerd op de linker knie.



Figuur 2. Patiënte met een combinatie van ACA en chronisch veneuze insufficiëntie.



Figuur 3. Patiënte met ACA op handruggen.



Figuur 4. Patiënte met ACA aan linkerenkel.



Figuur 5. Patiënte met ACA op handrug.



Figuur 6. Patiënte met ACA op handrug.



Figuur 7. Patiënte met noduli op de ellebogen (bij ACA op de handen).

Koepelvormige noduli, nabij het gewricht gelegen, zijn vooral aan de strekzijde van de ellebogen, maar ook op de knieën aanwezig.

Bovendien komen bij 5-10% van de ACA-patiënten sclerodermiforme veranderingen voor in of naast de ACA-huidafwijkingen.⁶ Dit zijn geïndureerde, glanzend wittige, scherp begrensde plaques of strengen van wisselende grootte en deze kunnen leiden tot bewegingsbeperking.⁶ Deze plaques en strengen kunnen sterke gelijkenis vertonen met morfea.

Extra cutane manifestaties

De meest frequente extracutane manifestatie van ACA is perifere neuropathie. Dit komt bij ongeveer 60% van de patiënten voor.^{7,8} Het betreft meestal een sensorische mono- of polyneuropathie die correspondeert in distributie met de cutane ACA-laesies, hoewel extremiteiten zonder tekenen van ACA ook aangedaan kunnen zijn. Typisch voor ACA is hyperalgesie die voorkomt bij ongeveer 50% van de patiënten.⁷ Patiënten hebben vaak last van mild tot matige spierzwakte, dysesthesiën, spierkrampen en pijn.⁷ Daarnaast komt bot- en gewrichtsbetrokkenheid voor, met name bij lang bestaande ACA. Het betreft meestal (sub)luxaties van de kleine hand- en voetgewrichten, artritis van de grotere gewrichten, bursitis, achilles tendinitis en periostale botverdikking.⁶

Niet-specifieke symptomen van ACA-patiënten zijn onder andere hoofdpijn, moeheid en gewichtsverlies.³

STADIA LYMEZIEKTE

Lymeziekte is een infectieziekte, veroorzaakt door de spirocheet *Borrelia Burgdorferi* s.l., die wordt overgedragen door een beet van een besmette teek, de *Ixodes Ricinus*.⁹

Lymeziekte wordt in de richtlijn *Lymeborreliose* ingedeeld in de volgende stadia:⁹

Vroeg gelokaliseerde lymeziekte;

- Erythema migrans (EM)
- *Borrelia* lymfocytom

Vroeg gedissemineerde lymeziekte;

- Multipele EM
- Vroege neuroborreliose
 - (meningo) radiculitis
 - meningitis
 - perifere facialis parese
 - uitval andere hersenzenuwen
- Lyme carditis
- Lyme artritis
 - andere manifestaties zoals uveïtis, panophthalmitis, hepatitis, myositis en orchitis

Late lymeziekte;

- Acrodermatitis chronica atroficans
- Chronische neuroborreliose
- Chronische artritis

GESCHIEDENIS

De relatie tussen ACA en Lymeziekte werd pas in 1984 bewezen. Het klinisch beeld van ACA werd echter al eind negentiende eeuw beschreven¹⁰, en werd 'atrophia cutis idiopathica diffusa' genoemd. Later, in 1902 noemden Herxheimer en Hartman deze dermatose Acrodermatitis chronica atroficans.¹¹ In een dermatologisch leerboek uit 1917 (figuur 8) werd het klinisch beeld beschreven en geïllustreerd.¹² In 1949 kon worden vastgesteld dat ACA een infectieziekte is, door succesvolle behandeling van 57 patiënten met penicilline.¹³ Twee jaar later werd middels implanteren van huidbiopten van patiënten met ACA naar gezonde mensen aangetoond dat de ziekte overdraagbaar was.¹⁴ In 1982 isoleerden Burgdorfer en Barbour in New York een tot dan toe onbekende spirocheet, *Borrelia burgdorferi* genaamd, uit *Ixodes Dammini* (nu *Ixodes Scapularis*) teken. Uiteindelijk werd in 1984 *B. burgdorferi* voor het eerst uit de huid van een ACA-patiënt geïsoleerd.¹⁵

PATHOFYSIOLOGIE

De borreliabacterie bevindt zich in de darm van de besmette teek. Zodra de besmette teek zich voedt op een gastheer, ontstaan er veranderingen in genetische expressie van de bacterie, die nodig zijn om de gastheer te infecteren. Na de tekenbeet verplaatsen een aantal spirocheten zich van de darm naar de speekselklieren in de teek, en komen zo via de tekenbeet in de dermis van de gastheer terecht. Dit hele proces duurt langer dan 24 uur. Gedurende de transmissie binden de spirocheten zich aan een eiwit uit het speeksel van de teek, om zo beschermd te worden tegen antilichamen en complement van de gastheer. In de dermis vermeerderen de spirocheten zich en dissemineren vanuit de plek van de beet. Daarbij voorkomt antigene variatie van een eiwit op het oppervlak van de spirocheet antilichamemedieerde klaring van spirocheten. Vervolgens dringen de spirocheten weefsels binnen via hun beweeglijkheid en de expressie van adhesines en eiwitten die aan proteases van de gastheer binden. Bovendien induceren spirocheten ook productie van metalloproteïnasen, waardoor weefsels meer ontvankelijk zijn voor invasie van pathogenen. Bij progressie van de infectie, kunnen de borreliabacteriën de expressie van lipoproteïnen aan hun oppervlak verminderen, waardoor immunologische klaring verder verhinderd wordt. Toxinen worden niet geproduceerd door borreliabacteriën. De klinische verschijnselen van Lymeziekte zijn het resultaat van de door de infectie geïnduceerde immuunrespons.^{16,17}

EPIDEMIOLOGIE

De algemene term voor het genospeciescomplex is *B. burgdorferi* 'sensu lato' ('in bredere zin'). Het type dat in de VS voorkomt is *B. burgdorferi* sensu stricto en in Europa komen onder andere *B. afzelii*, *garii*,



Figuur 8. Illustratie in een boek uit 1917 met het klinisch beeld van ACA.

bavariensis, *spielmannii* en *sensu stricto* voor.

In de VS wordt *B. burgdorferi* overgedragen door de tekensoort *Ixodes scapularis*. De Europese borreliasppecies worden echter overgedragen door *Ixodes ricinus*.¹⁸

ACA komt voor in Europa.¹⁹ Het is daarentegen zeer zeldzaam in de VS, en de beschreven ACA-patiënten in de VS waren Europese immigranten.²⁰ ACA wordt vooral veroorzaakt door *B. afzelii*, doch *B. garii* en *sensu stricto* zijn ook geïsoleerd uit ACA-patiënten.²¹

B. afzelii komt voor in Europa en Azië (met name Noord-Japan), maar niet in de VS.²²

B. afzelii geeft vooral huidmanifestaties, terwijl *B. garii* wordt geassocieerd met neurologische manifestaties. *B. Burgdorferi* sensu stricto is vooral de veroorzaker van gewrichtsaandoeningen.⁹

LEEFTIJD EN GESLACHT

Weinig ACA-patiënten herinneren zich een tekenbeet op de aangedane huid, maar de meeste patiënten met ACA hebben wel jaarlijks tekenbeten of zijn 'buitenwerkers' in endemische gebieden. In < 10-20% van de patiënten wordt ACA voorafgegaan door een erythema migrans op dezelfde lokaliteit.^{3,6} De tijd tussen een tekenbeet en het ontstaan van ACA varieert van een half jaar tot meer dan 10 jaar. ACA komt vaker voor bij (oudere) vrouwen dan bij mannen en wordt heel soms bij kinderen gediagnosticeerd.^{4,23,24}

INCIDENTIE

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat ACA voorkomt bij 1-3% van alle Lyme-patiënten in Europa.

In Nederland is ongeveer 20% van de teken besmet met de lymespoerochete. De seroprevalentie in Nederland bedraagt 4-8%.²⁵

Ixodes ricinus is de meest voorkomende tekensoort in Nederland.²⁶ In Nederlandse teken wordt *B. afzelii* het meest gerapporteerd.²⁷

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

In de differentiële diagnose van ACA wordt het meest frequent aan een vasculaire oorzaak gedacht, bijvoorbeeld chronische veneuze insufficiëntie (CVI). Bij ACA ontbreken echter andere verschijnselen van CVI zoals corona flebectatica paraplantaris, atrofie blanche en dermatoliposclerose. Aangezien ACA vaak bij vrouwen op middelbare leeftijd voorkomt die meestal ook varices en/of CVI hebben, is de combinatie van ACA en CVI niet zeldzaam. Dit bemoeilijkt zeer waarschijnlijk de herkenning van ACA.

De differentiële diagnose bestaat verder uit superfiële tromboflebitis, diep veneuze trombose, arteriële occlusieve vasculaire aandoening, acrocyanose, erytromelalgie, livedo reticularis, lymfoedeem, perionies, seniele atrofie, erysipelas, bursitis en artritis.

Bovendien kan bij een ACA met noduli nog het volgende aan de differentiële diagnose worden toegevoegd: reuma noduli, jicht, erythema nodosum, maligne lymfoom, diepe mycose en een atypische mycobacteriële huidinfectie.

Daarnaast moet bij een ACA met plaques gedifferentieerd worden van eosinofiele fasciitis en beginnende morfea.²⁸

DIAGNOSTIEK

Histopathologisch onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt is niet diagnostisch, maar wel karakteristiek genoeg om de ervaren patholoog aan een mogelijkheid van ACA te doen denken, zelfs zonder kennis van het klinisch beeld en het serologisch onderzoek.¹⁹

In de initiële afwijking is er een specifiek perivasculair infiltraat met granulocyten, histiocyten, lymfocyten, plasmacellen, mestcellen en soms dilatatie van vaten; in sommige gevallen is er in het vroege stadium al een bandvormig ontstekingsinfiltraat. In de vroege atrofische fase zijn er de volgende histologische bevindingen: atrofie van de epidermis met afwezigheid van retelijsten. Net onder de epidermis is een dunne laag bindweefsel, die het infiltraat van de epidermis scheidt. Daarbij is er verspreid in de dermis een ontstekingsinfiltraat, met name rondom bloedvaten, en in het subcutane vet. Het infiltraat bestaat uit lymfoïde cellen, maar ook uit histiocyten. Soms zijn er veel plasmacellen. De hele dermis toont interstitieel oedeem die de collageenbundels in vezels verdeelt. Er is ook een afgenomen hoeveelheid collageen. Uiteindelijk heeft de dermis maar een half of een kwart van zijn

oorspronkelijke dikte. Er is een verlies van elastine vezels, totdat die uiteindelijk volledig verdwenen zijn.

De haren en talgklieren ondergaan al in de vroege fase atrofie en zijn in de atrofische fase afwezig. De zweetklieren echter blijven tot in de late fase behouden.

Als ACA al meerdere jaren bestaat, wordt een atrofische fase bereikt waarin de veranderingen niet meer diagnostisch zijn: men ziet een atrofische epidermis, en atrofie van de dermis en subcutaan vet zonder een ontstekingsinfiltraat.

De fibreuze noduli bestaan uit grove gehyaliniseerde collageenbundels, soms in een 'uenschil' rangschikking.²⁹

De geïndureerde banden en plaques bestaan uit verdikte collageenbundels, zodat dit beeld niet te onderscheiden is van sclerodermie.

Serologisch onderzoek

Bij 100% van de ACA-patiënten zijn *Borrelia*-IgG-antistoffen detecteerbaar in het serum en een klein percentage heeft ook *Borrelia*-IgM-antistoffen. Daarnaast is de antistoftiter hoog bij alle ACA-patiënten.⁸ Alleen bij een vroege borrelia-infectie kan de serologie negatief zijn omdat het 6-9 weken duurt voor er antistoffen zijn gevormd. Negatieve serologie maakt een vroeg gedissemineerde en met name late Lymeziekte onwaarschijnlijk. Bij de late uitingsvormen van Lymeziekte zoals ACA is de serologie in 100% van de gevallen positief.⁹ Na behandeling blijven de *Borrelia*-IgG-antistoffen gedurende vele jaren aantoonbaar in het serum.³⁰ Zie hiervoor ook de richtlijn *Lymeboreliose*. Er is dus geen daling van de antistoftiter parallel aan genezing. Het herhalen van serologisch onderzoek na behandeling is dan ook niet geïndiceerd.

PCR

PCR op DNA van weefsel of vloeistoffen is mogelijk voor confirmatie van een borrelia-infectie. Het wordt echter meestal voor onderzoeksdoeleinden gebruikt. Er is nog geen gestandaardiseerde methode. De resultaten tussen de laboratoria die dit onderzoek toepassen, verschillen veel.²² De sensitiviteit varieert van 68-92%.¹⁸ Daarbij sluiten negatieve bevindingen de diagnose Lymeziekte niet uit.²⁶

Indien de diagnose ACA is gesteld, is de vaak al eerder afgenomen tractusanamnese belangrijk. Er kunnen immers specifieke en niet-specifieke andere symptomen van de Lymeziekte aanwezig zijn. Daarbij is het van belang te vragen naar hoofdpijn, vermoeidheid, pijnklachten, gewrichtsklachten, cardiale klachten (hartritme stoornissen), oogklachten, gewrichtszwellingen, en spierzwakte/krachtsverlies. Bij het lichamenlijk onderzoek dient de hele huid geïnspecteerd te worden en de sensibiliteit onderzocht. Bij enige verdenking op betrokkenheid van andere organen dient de patiënt te worden verwezen

naar de desbetreffende medisch specialist (neuroloog, reumatoloog, cardioloog of oogarts).

THERAPIE VOLGENS DE RICHTLIJN LYMEBORRELIOSIS⁹

De therapie is afhankelijk van het voorkomen van extracutane manifestaties. Indien deze afwezig zijn is de eerstekeusbehandeling van ACA doxycycline 2dd 100 mg gedurende 4 weken. Tweede keus bestaat uit amoxicilline 3dd 500 mg gedurende 4 weken, Cefuroxim acetyl 2dd 500 mg gedurende 4 weken³¹ of Ceftriaxon iv. 2 gram gedurende 14 dagen.³ Bij langer bestaande ACA kunnen restafwijkingen blijven zoals teleangiëctasieën en atrofie.⁹ De pijnklachten (gewrichtsklachten en/of neuropathische pijnklachten) verdwijnen niet altijd na behandeling.

Adviezen ten aanzien van preventie van re-infectie

Geadviseerd wordt om de hele huid te controleren op dezelfde dag na bezoek aan gebieden waar teken voor kunnen komen; ook als onderstaande maatregelen werden toegepast:

- Vermijden van contact met lage vegetatie, struikgewas en de bladerlaag op de bodem bij het betreden van bos, heide, duin, park en tuin.
- Dragen van kleding met lange mouwen, broekspijpen (broekspijpen in de sokken).
- Gebruik van insectenwerend middel.¹⁷

BESPREKING

Meer bekendheid met het klinisch beeld onder alle artsen, maar vooral bij huisartsen, chirurgen, internisten, neurologen, flebologen en dermatologen kan tot meer herkenning en tijdige behandeling leiden. In een retrospectieve studie van 221 ACA-patiënten bleek dat 82% van de patiënten -voor een mediane periode van 9 maanden- een onjuiste diagnose kreeg of dat de huidafwijkingen over het hoofd werden gezien. De behandelend artsen waren van verschillende aandachtsgebieden, waaronder dermatologie.³² Deze onjuiste diagnose of het niet herkennen van ACA was bij 108 patiënten van huisartsen, bij 54 patiënten van dermatologen en 19 patiënten van artsen van andere disciplines.³²

De klachten en symptomen bestaan bij het stellen van de diagnose ACA meestal al meerdere jaren en vaak werden al uiteenlopende onderzoeken verricht voordat de diagnose ACA werd gesteld.⁴

Pijnlijke gewrichten kunnen de reden zijn waarom een patiënt medisch advies zoekt. De huidafwijkingen kunnen op zich vaak weinig klachten geven of wisselend in intensiteit zijn. Het is niet ongewoon dat de patiënt zich niet realiseert dat er iets met de huid aan de hand is. Dit kan deels verklaard worden door het verraderlijk beloop van de huidafwijkingen en de soms verminderde zichtbaarheid ervan. Het is daarbij niet ongewoon dat de huidafwijkingen gezien worden als fysiologisch bij deze vaak oudere patiëntengroep.

Chronisch veneuze insufficiëntie werd in 21% van de ACA-patiënten per abuis gediagnosticeerd.³² De

behandelend artsen waren met name huisartsen, maar ook dermatologen en andere medisch specialisten.

Verschillende oorzaken kunnen een rol spelen bij het niet of laat herkennen van ACA, zoals:

- Onbekendheid met het zeldzame ziektebeeld, dat afhankelijk van de duur van ACA een variabele klinische expressie kan hebben.
- Het tegelijkertijd voorkomen aan de onderbenen met chronisch veneuze insufficiëntie, hetgeen het klinisch beeld maskeert.
- Ook wordt deze diagnose vaak in de differentiële diagnoses verworpen aangezien met veronderstelt dat ACA maar aan één extremiteit kan voorkomen.

Diagnose en behandeling zijn belangrijk om progressie van de ziekte en extracutane complicaties te voorkomen.

De incidentie van ACA bij lymepatiënten zou hoger kunnen zijn dan tot nu toe bekend is omdat ACA vaak niet wordt herkend en ondergerapporteerd. Daarbij neemt de incidentie van Lymeziekte in Europa en de VS toe. Factoren die dit mogelijk kunnen verklaren zijn onder andere verhoogde alertheid op deze ziekte, klimaatverandering; teken kunnen meer dagen per jaar actief zijn dan voorheen, verandering in natuurbeheer en gebruik van land, de mogelijkheid dat meer mensen langer in de natuur recreëren en de mogelijkheid van vals-positieve diagnoses.^{26,33}

Bij patiënten met Lymeziekte is aangetoond dat ondanks antibiotische therapie, sommige patiënten niet succesvol zijn behandeld en persisterende Lymeziektesymptomen ontwikkelen.³⁴ Een mogelijke verklaring hiervoor is de aanwezigheid van verschillende morfologische vormen van *B. burgdorferi* met verschillen in sensitiviteit voor antibiotische therapie.³⁴⁻³⁶ Daarnaast zijn recent in in-vitrostudies *B. burgdorferi* met biofilmvorming aangetoond.³⁷ De huidige antibiotica zoals doxycycline en amoxicilline laten in vitro een goede activiteit zien op de groeiende spirocheetvorm van *B. burgdorferi*, terwijl een beperkte activiteit op verschillende andere vormen en op *B. burgdorferi* met biofilmvorming werd gezien. Om vast te stellen of dit de onderliggende oorzaak van persisterende symptomen bij patiënten na standaardtherapie kan zijn³⁵, is verder onderzoek nodig.

CONCLUSIE

Het is van belang bij niet-acute, blauwrode verkleuring en eventueel oedeem aan een of meer extremiteiten ACA in de differentiële diagnose te plaatsen. Zodra de diagnose ACA wordt overwogen is serologisch onderzoek geïndiceerd.

Herhalen van serologisch onderzoek na behandeling geeft geen informatie over het effect van de behandeling, kan zelfs verwarring geven bij de patiënt en moet derhalve achterwege worden gelaten. Een tijdige herkenning en behandeling is van groot belang

om verdere progressie van Lymeziekte en ernstige extracutane manifestaties te voorkomen.

LITERATUUR

1. Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1986;263:253-61.
2. Asbrink E, Brehmer-Andersson E, Hovmark A. Acrodermatitis chronica atrophicans—a spirochetosis. Clinical and histopathological picture based on 32 patients; course and relationship to erythema chronicum migrans Afzelius. *Am J Dermatopathol* 1986;8:209-19.
3. Mullegger RR. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol* 2004;14:296-309.
4. Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:4-15.
5. Asbrink E, Hovmark A, Weber K. Acrodermatitis chronica atrophicans. In: Weber K, Burgdorfer W, editors. *Aspects of Lyme borreliosis*. New York: Springer; 1993:193-204.
6. Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of Ixodes ricinus-borne Borrelia spirochetes. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985;118:1-63.
7. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans - a late Borrelia manifestation. *Acta Neurol Scand* 1997;95:338-45.
8. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379(9814):461-73.
9. CBO. Richtlijn Lymeziekte. Utrecht: CBO, 2013:38-42.
10. Buchwald A. Ein Fall von diffuser idiopathischer Hautatrofie. *Vjschr Derm* 1883(15):553-6.
11. Herxheimer K, Hartman K. Über acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dermatol (Berlin)* 1902(61):57-76.
12. Riecke E. *Lehrbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten*. Jena: Verlag von Gustav Fisher, 1923:4022.
13. Thyresson N. The penicillin treatment of acrodermatitis atrophicans chronica (Herxheimer). *Acta Derm Venereol* 1949;29:572-621.
14. Gotz H. [Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer as an infectious disease]. *Dermatologica* 1955;110:312-4.
15. Asbrink E, Hovmark A, Hederstedt B. The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. *Acta Derm Venereol* 1984;64:506-12.

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

SAMENVATTING

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), een manifestatie van late Lymeziekte, wordt vaak laat of niet herkend. Diagnose en behandeling zijn van belang om progressie van Lymeziekte te voorkomen.

ACA wordt met name veroorzaakt door *Borrelia afzelii*, en komt voor in Europa. De tijd tussen een tekenbeet en het ontstaan van ACA varieert van een half jaar tot meer dan 10 jaar. ACA komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. 1-3% van alle Lyme-patiënten in Europa heeft ACA. Het klinisch beeld begint met een vroeg inflammatoir stadium aan één extremiteit, meestal een onderbeen of voet. Later vindt uitbreiding naar andere extremiteiten plaats. Na weken tot maanden ontstaat een atrofisch stadium met een 'sigarettenpapierachtige' huid. De meest frequent voorkomende extracutane manifestatie van ACA is perifere neuropathie.

Voor de differentiële diagnose wordt er onder andere gedacht aan chronisch veneuze insufficiëntie, superficiële tromboflebitis, diepveneuze trombose, pernionen en seniele atrofie.

Het histopathologisch patroon van een huidbiopt is niet diagnostisch, maar wel karakteristiek genoeg om de ervaren patholoog aan de mogelijkheid van ACA te doen denken. Bij 100% van de ACA-patiënten zijn *Borrelia*-IgG-antistoffen detecteerbaar in het serum, en de antistoftiter is hoog bij alle patiënten. De eerstekeusbehandeling is doxycycline 200 mg gedurende een maand.

Het is van belang bij niet-acute, blauwrode verkleuring en eventueel oedeem aan een of meer extremiteiten ACA in de differentiële diagnose te plaatsen.

TREFWOORDEN

acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) – Lymeziekte – differentiële diagnose

SUMMARY

The diagnosis of Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), a manifestation of late Lyme disease, is often delayed or not recognised. Diagnosis and therapy are important to prevent progression of Lyme disease. ACA is mainly caused by *Borrelia afzelii*, and has been reported primarily in Europe. The time between the tick bite and the development of ACA varies between 6 months to more than 10 years. ACA affects women more than men and is diagnosed in 1-3% of Lyme patients in Europe. ACA starts with an early inflammatory phase of one extremity. With progression of ACA, the skin changes also affect other extremities. After weeks to months, an atrophic phase develops with a typical "tissue-paper" like skin. Peripheral neuropathy is the most frequent extracutaneous manifestation in patients with ACA. The differential diagnosis includes, amongst others, chronic venous insufficiency, superficial thrombophlebitis, deep vein thrombosis, pernionen and senile atrophy. The histopathological picture of a skin biopsy is not diagnostic, but characteristic enough for the experienced pathologist to consider the possibility of ACA. A significantly high *Borrelia*-IgG antibody titer in the serum is found in 100% of ACA patients. The treatment of choice is doxycycline 100 mg twice daily for one month. In the case of a non acute, red to blue discoloration -with or without oedema- of one or more extremities, it is important to include ACA in the differential diagnosis.

KEYWORDS

acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) – Lyme disease – differential diagnosis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

QUIZ

Dermatoscopie

K.M. Mulder¹, L.E. Vos², N.A. Kukutsch³

- ¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden & Medisch Centrum Haaglanden – Bronovo, Den Haag
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden – Bronovo, Den Haag
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:
 Dr. Nicole Kukutsch
 E-mail: n.a.kukutsch@LUMC.nl

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



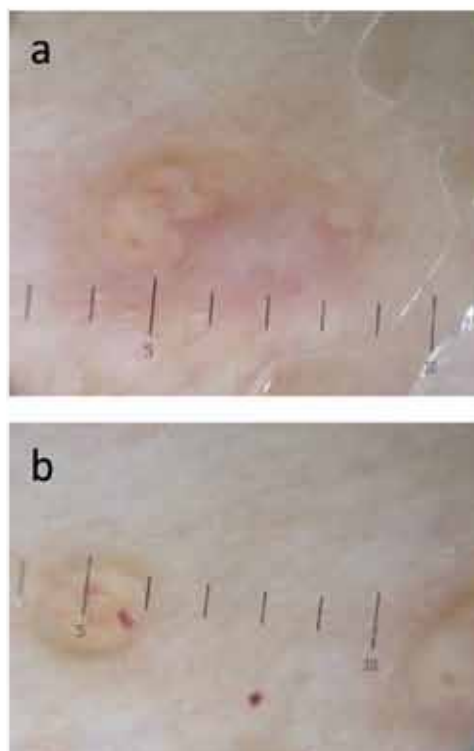
Figuur 1. Klinisch beeld.

CASUS 6

Een vrouw van 53 jaar zagen wij op de polikliniek vanwege sinds 3 jaar bestaande papulovesikels in haar linkeraxilla. Zij was 9 jaar eerder behandeld voor een mammacarcinoom links, waarvoor zij een lumpectomie met okselklierdissectie had ondergaan, gevolgd door radiotherapie. De laesies lagen parallel aan het litteken van de okselklierdissectie.

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

De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina 377.



Figuur 2a,b. Dermatoscopisch detail.

VERENIGING

BESTUUR

Het Bureau (in één aflevering)

Birgitte Maessen-Visch

Penningmeester NVDV

Correspondentieadres:

Dr. Birgitte Maessen-Visch

E-mail: birgittemaessen@kpnplanet.nl

Na de publicatie van de roman *Bij nader inzien* overpeinsde de auteur J.J. Voskuil een mogelijk ander project: “Je zou een slavensysteem moeten beschrijven, waarin de mensen zich als marionetten gedragen en waarin een enkeling af en toe wat moedig is. Ik heb wel eens gespeeld met het idee een heel abstract instituut te scheppen waar krankzinnige handelingen worden verricht. Het zou een sterk parodistisch karakter hebben.” Dit vervolgproject realiseerde hij tientallen jaren later, en resulteerde in de zevendelige romanreeks *Het bureau*, dat een minutieuze beschrijving is van zijn kantoorwerkervaring tussen 1957 en 1987, in maar liefst 5.100 pagina’s. Wat doen de mensen op dat kantoor: “Iedereen leeft in een schijnwereld, waarin mensen hun behoefte aan aandacht, erkenning of macht verbergen achter schijnbaar zinvolle maar in werkelijkheid zinloze werkzaamheden.”

NA DE PREHISTORIE

Babs van Hussen-Brok was aan het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw de laatste bestuurssecretaris die geen secretariële ondersteuning had. Toen Peter Steijlen de voorzittershamer in 2007 overnam van Roland Koopman, had de NVDV één secretaresse in dienst: Shirley Kwee. Zij was in dienst van de VVAA en had als belangrijkste taak de bestuursondersteuning. Dat was niet meer te doen toen ook de visitatierapportages via het bureau gingen lopen en, behalve de visitatiecommissie, ook het consilium secretariële ondersteuning kreeg. Zo kwam Heleen de Vries erbij, als tweede bureaumedewerker.

Kort daarna kwam Jannes van Everdingen in dienst van de NVDV, als dermatoloog n.p. Jannes werd aangesteld voor twee dagen per week als directeur met als opdracht om een kwaliteitsbeleid op poten te zetten rond de richtlijnontwikkeling. Die aanstelling had hij te danken aan een langjarige loopbaan

in richtlijnontwikkeling bij het CBO. Hij was kort daarvoor voor drie dagen per week aangesteld als algemeen secretaris van de Regieraad, een adviesorgaan dat minister Klink had ingesteld en zijn opvolger Edith Schippers na drie jaar weer ontmantelde. Eb en vloed, dit natuurverschijnsel keert vaker terug in de politiek.

MEERWERK

Het bureau groeide in de daaropvolgende jaren gewoon door. Wat heeft die groei een extra zetje gegeven? Ik geef hier enkele bepalende factoren met korte toelichting.

De omvorming van een zelfstandige en autonome wetenschappelijke vereniging naar een vereniging met samenwerkingspartners.

Net als andere wetenschappelijke verenigingen was de NVDV gedurende vele decennia een gesloten vereniging, inwaarts gericht, op de eigen belangenbehartiging en de eigen ontwikkeling van het vakgebied. Maar enkele stelselmaatregelen en overheidsbesluiten deden dit bastion scheuren. Door die scheuren heen keek de vereniging naar de buitenwereld en zag – vooral – oprukkende horden patiënten (ik zeg het met een kwinkslag). De autonomie van de vereniging bleef weliswaar bestaan, maar kon niet langer het enige bestaansrecht zijn.

Groeiend takenpakket en verantwoordelijkheden bestuur

Wat is het klassieke beeld van een klassiek bestuur? Een bijeenkomst van ‘heeren’ die met koffie en bolknak eens in de zoveel tijd genoeglijk bijeenkomen. Dat is allang verleden tijd. Bestuursleden moeten steeds meer dossiers beheersen en strategisch hun ‘mannelijke’ staan. Zie dit vooral in het licht van het eerste punt, waarbij de NVDV zich actief moet mengen in de dynamische wereld van de zorg, met veel bondgenoten, en even zo vele concurrenten. De domeinstrijd is van alle tijden!

Waar de bestuurstaken groeien, moet dit bestuur ook investeren in de ondersteuning van het bestuur. Zo is momenteel één secretaresse (Lies Rijksen) voor een groot deel van haar aanstelling in dienst voor bestuursondersteuning. Dat is broodnodig.

De uitbouw van het kwaliteitsbeleid en de groei in richtlijnontwikkeling

Op 27 september 2007 werd de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) opgericht. De SKMS beheert de gelden voor het kwaliteitsbeleid medisch specialisten. Het geld van de SKMS van ruim tien miljoen werd verdeeld over een centraal budget, waarvoor gemeenschappelijke projecten in aanmerking kwamen en een gealloceerd budget waar elke wetenschappelijke vereniging een deel van kreeg. Voor de NVDV is dat op jaarbasis € 150.000. Door de SKMS-gelden die in die jaren vrijkwamen, konden er jaarlijks drie richtlijntrajecten van start gaan, waarop twee bureaumedewerkers konden worden aangesteld als arts-onderzoeker. Dat zijn pas afgestudeerde artsen met veel belangstelling voor dermatologie. Dat was (en is nog steeds) een win-winsituatie: de NVDV kon gebruikmaken van zeer gemotiveerde arts-onderzoekers, die zich in the picture konden plaatsen, om zodoende een promotiebaan of een plek in de opleiding tot dermatoloog te krijgen. Anno mei 2016 kunnen we zeggen: daarin zijn alle arts-onderzoekers tot op heden geslaagd, zij het dat sommigen van hen gekozen hebben voor een andere carrière.

Om voorbereid te zijn op de toekomst – Jannes is namelijk niet onsterfelijk – hebben we Kim Geelen-Korenberg aangetrokken, begin 2016. Kim is afkomstig van Qualicura en is dus goed onderlegd wat kwaliteitsvisitaties betreft. Haar opdracht is om het kwaliteitsbeleid (vooral richtlijnen en visitatie, van oudsher de belangrijkste poten van de SKMS-bestedingen) vorm te geven. Ook zal zij zich voor een deel bekwamen in richtlijnontwikkeling.

Het toetreden tot de FMS

Per 1 januari 2015 is de NVDV toegetreden tot de Federatie Medisch Specialisten. Hierover heeft collega-bestuurslid Bert Oosting eerder een boekje opengedaan.¹ Voor nu wil ik erop wijzen dat de FMS

voor veel goede dingen heeft gezorgd, maar ook voor... meer bureaucratie. Neem alleen al het aantal structurele overlegvormen dat nodig is, of nodig schijnt te zijn (zie kader), zonder dat ik de pretentie heb een volledig overzicht te kunnen geven.

DYNAMIEK

Beleidskeuzes van het bestuur

Het vorige bestuur maakte een duidelijke keuze voor een meer prominent PR-beleid. Dat kreeg een vliegende start bij het EADV-congres in Amsterdam, onder de bevlogen leiding van Bibi van Montfrans. Haar opvolger Jorrit Terra is er in betrekkelijk korte tijd in geslaagd om het PR-beleid structureel vorm te geven, samen met Frans Meulenberg die, onder andere, een PR achtergrond heeft.

Uitbreiding directie

Frans kwam begin 2015 in dienst, nadat Jannes aangaf zijn uren terug te willen brengen. Sindsdien voeren zij gezamenlijk de directiefunctie uit, in een duobaan. Net als Jannes heeft hij een rijke ervaring in richtlijnontwikkeling. Hij was tien jaar lang hoofd van de afdeling Standaardontwikkeling van het NHG, in het tijdperk dat de NHG-Standaarden tot volle wasdom kwamen. Echter, als niet-medicus (want 'Neerlandicus n.p.', zoals hij het zelf uitdrukt) is hij veel meer een manager dan Jannes. Zo heeft Frans nu de taak gekregen om de organisatie op het bureau op orde te brengen en te houden. Dat de beide directeuren goed met elkaar overweg kunnen, zal niemand verbazen die weet dat ze al 25 jaar nauw samenwerken. Al blijven, zelfs na 25 jaar, stijlverschillen bestaan.

Innovatie en digitalisering

Ook de NVDV ontkwam niet aan de digitale revolutie. Het ledenbestand werd geautomatiseerd, de financiën verdienden stroomlijning, en het ont-

Overlegvormen FMS waar dermatologen in participeren

Voorzittersoverleg + voorzittersweekend	K-P de Roos
Ledenvergadering	K-P de Roos
Raad Kwaliteit	Bert Oosting, Jannes van Everdingen
Raad Opleiding	Vigfús Sigurdsson, Peter van de Kerkhof (reserve)
Raad Beroepsbelangen	Saskia de Mare, Thuy-My Le
Adviescommissie Geneesmiddelen	Heike Rockmann
Commissie Registratie	Marjolein de Bruin
Commissie Privacy	Frans Meulenberg
Commissie centraal budget SKMS	Jannes van Everdingen
Directeuren Overleg	Frans Meulenberg
Federatie Platform Communicatie	Frans Meulenberg
Bureauoverleg WV'en kwaliteit	Jannes van Everdingen
Werkgroep Substitutie	Frank Bruins
Adviescommissie Kwaliteitsvisitatie	André van der Willigen
Bureauoverleg WV'n en BBC	Saskia de Mare

werpen en bijhouden van de twee websites van de NVDV noodzakelijk (de D-Page en www.nvdv.nl). Dit alles is onder de hoede van onze Mariska van Bruggen.

Ledenservice en ledenondersteuning

Hoe men het wendt of keert: het bureau is er voor de leden, en niet andersom. Dat geldt voor individuele leden en ook voor het aantal commissies die al of niet ondersteuning behoeven, waaronder de nascholingscommissie, de accreditatiecommissie, de autorisatiecommissie, de normencommissie en de registratiecommissie. De ontwikkeling van de vereniging – en dus van het bureau – blijft doorgaan. Zo kregen we recent twee verzoeken: het opzetten van een registratiesysteem voor mohschirurgie en ondersteuning voor het op de kaart zetten en de ontwikkeling van cosmetische dermatologie.

Waar voorheen Jannes, min of meer als ambtelijk secretaris-annex-directeur, met zijn deeltijdaanstelling het hele speelveld overzag en in de hand hield, blijkt dat niet langer houdbaar.

AFRONDING

Het zou mooi zijn als alle energie die we in het bureau stoppen, positieve uitkomsten zouden opleveren. Helaas is dat niet altijd het geval – net als in het gewone leven, trouwens. Zo wil ik de groeiende samenwerking rond de ‘huidgang’ memoreren. De bureaus van NDVD, Huidfonds en HPN (Huidpatiënten Nederland) werden samengevoegd

en ondergebracht in een nieuwe stichting. Het was een oude wens van het Huidfonds om dat zo in te richten. Het pakte helaas verkeerd uit. Met als gevolg een trieste aftocht van het Huidfonds, dat HPN meenam naar zijn nieuwe behuizing in Nieuwegein.

Ik keer terug naar de roman van Voskuil met een typerende scène: “De Bruin schonk hen allebei een kop koffie in en verliet de kamer. Beerta nam een klein slokje, bladerde met één hand in het boek dat op zijn bureau lag en trok toen zijn stoel wat dichterbij naar zijn bureau om weer aan het werk te gaan. Maarten zat aan tafel, achter zijn machine, met de kaart uitgerold naast zich. Hij was opgehouden met tikken en dronk zijn thee.” Veel spannender is het boek niet, en toch is het verslavend lezen, deze mengeling van kantoorhumor, venijn, achterdocht, jaloezie, pesterijen en saaiheid. Honderdduizenden exemplaren zijn er verkocht. Het leest als de beschrijving van een absurd bureau maar het is de werkelijkheid, althans de literaire variant ervan. Geldt voor ons NVDV-bureau hetzelfde als voor *Het bureau* van Voskuil? Ik hoop van niet. Daarvoor zijn onze medewerkers ook te springerig, opgewekt en toegewijd. En gelukkig is het werk dat er toe doet.

LITERATUUR

1. Oosting B. ‘Pietertje’. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2015;11:619-20.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Huiduitslag in het luiergebied en op de wangen

J. van Rhenen¹, C.A. Lasham¹, R.I.F. van der Waal²

- ¹ Aios huisartsgeneeskunde, afdeling Kindergeneeskunde, Tergooi, Blaricum/Hilversum
- ² Kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Tergooi, Blaricum/Hilversum
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Blaricum/Hilversum

Correspondentieadres:

Dr. R.I.F. van der Waal

E-mail: RvanderWaal@Tergooi.nl

Een veertien maanden oud meisje kwam op de spoedpoli van de kindergeneeskunde wegens snel uitbreidende uitslag in het luiergebied en op de wangen. Vijf dagen geleden was de dermatose begonnen met een klein rood plekje op de billen. De voorafgaande periode was patiënte niet ziek geweest.

Bij presentatie was naast vurig, schilferende roodheid in het luiergebied en op de wangen (figuur 1+2) ook enig maculair exantheem op de extremiteiten zichtbaar. Het meisje was koortsvrij en leek geen last van jeuk te hebben.

Op basis van het klinisch beeld stelden wij de diagnose gianotti-crostisyndroom. Deze dermatose komt voor bij kinderen tussen de zes maanden en twaalf jaar en is een huidreactie op een virusinfectie. Het gelaat en de nates zijn vaak primair aangedaan, waarbij de romp meestal niet mee doet. Het syndroom kan ontstaan na een verkoudheid of een vaccinatie. De diagnose kan op klinisch beeld worden gesteld en behoeft geen extra diagnostiek. De laesies verdwijnen spontaan na twee tot acht weken. Er kan dan ook worden volstaan met symptomatische behandeling zoals antihistaminica en/of lokale corticosteroiden. Aan de moeder van het meisje hebben we uitleg en een recept voor hydrocortisoncrème volgens afbouwschema gegeven. De huidafwijkingen zijn in enkele weken restloos geregredieerd.

Diagnose

Gianotti-crostisyndroom



Figuur 1. Erythematosquameuze lesies op beide wangen.



Figuur 2. Nates met papels geconflueerd tot plaques.

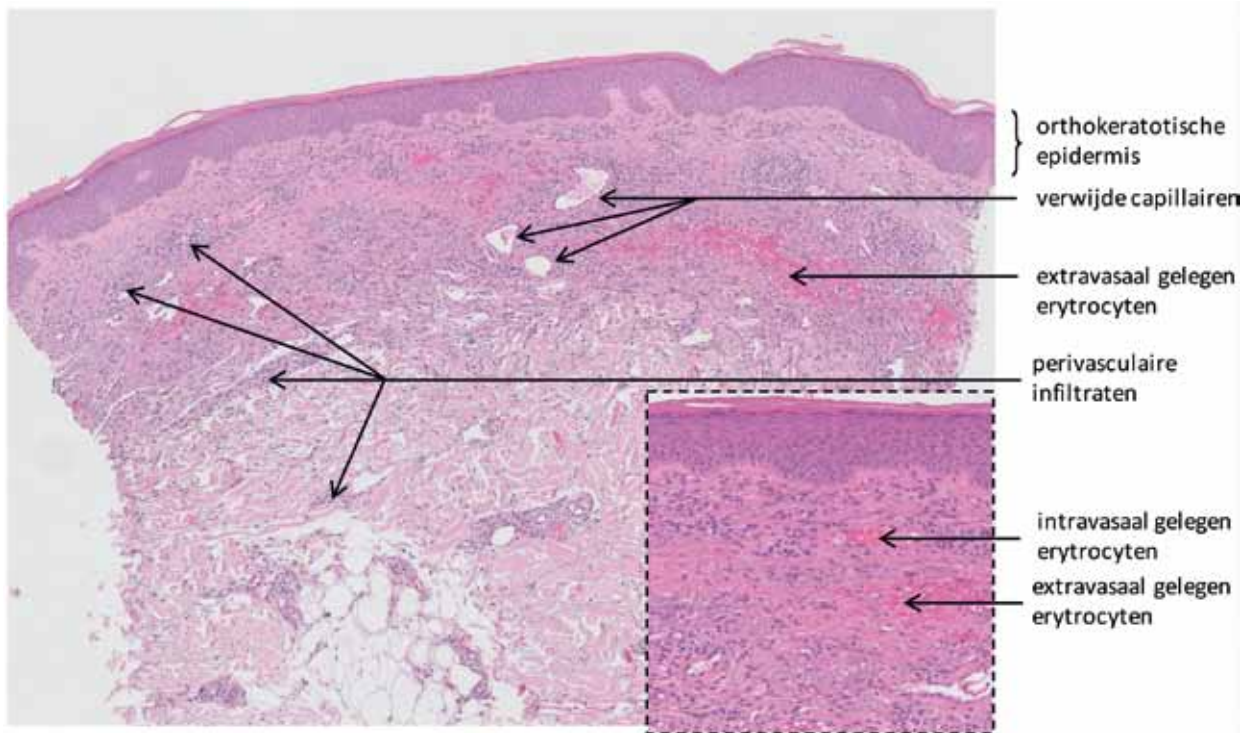
ANTWOORDEN

DERMATOPATHOLOGIE

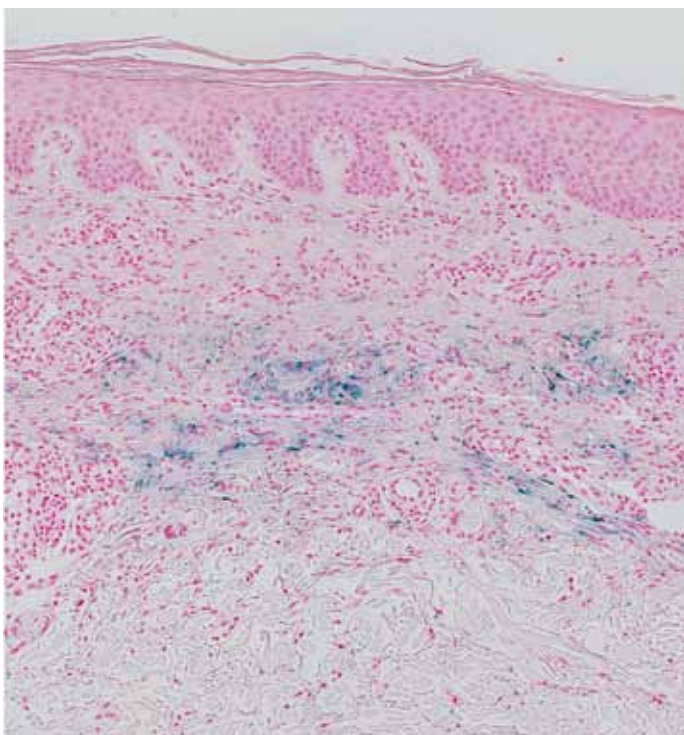
1c, 2b, 3a, 4c, 5a, 6e

Histopathologische beschrijving (figuur 2)

De epidermis toont een normale opbouw en uitrijping van de keratinocyten met een orthokeratotische hoornlaag. In de dermis ligt een voornamelijk perivascularair gelegen infiltraat met verwijde capillairen en deposities van extravasaal gelegen erythrocyten. Met een ijzerkleuring kleurt het hemosiderinepigment blauw aan (figuur 3).



Figuur 2.



Figuur 3.

Diagnose

Ziekte van Schamberg.

Bespreking

De ziekte van Schamberg is een subtype van een groep aandoeningen onder de naam **purpura pigmentosa progressiva (PPP)**. Hoewel er klinische en histologische verschillen zijn tussen de subtypes van PPP, hebben ze als gezamenlijk kenmerk dat er bij lichamelijke onderzoek rode tot roestkleurige, niet wegdrubbare pigmentaties van de huid te zien zijn. Het histologisch substraat dat deze kleur veroorzaakt bestaat uit extravasaal gelegen erythrocyten en hemosiderinedeposities in macrofagen (siderofagen). De extravasatie van erythrocyten is het gevolg van een capillaritis, bij afwezigheid van een leukocytoclastische vasculitis.

De meest voorkomende vorm van PPP is de **ziekte van Schamberg**. De huidafwijkingen zijn vooral gelokaliseerd aan de (onder)benen en zijn meestal asymptomatisch. Een veel gebruikte analogie is dat het pigment verspreid ligt alsof iemand cayennepeper over de huid heeft gestrooid. Histologisch wordt een beeld gezien zoals in deze casus met een oppervlakkig perivascularair

infiltraat en erythrocytenextravasatie met siderofagen.

Andere subtypen van PPP zijn purpurische dermatose van Gougerot en Blum, lichen aureus, purpura annularis teleangiectodes van Majocchi, purpura van Doucas en Kapetanakis en itching purpura. Bij de **gepigmenteerde purpurische dermatose van Gougerot en Blum** worden klinisch erythemateuze en schilferende vlakke papels gezien met een lichenoid aspect. De afwijkingen zijn ook hierbij meestal op de onderbenen gelokaliseerd en kunnen lijken op lichen planus. In tegenstelling tot de ziekte van Schamberg is er histologisch een duidelijk lichenoid ontstekingsinfiltraat aanwezig. **Lichen aureus** is histologisch erg gelijkend op de Gougerot en Blum variant, maar bestaat uit meer solitaire lesies die veelal chronisch aanwezig blijven en deze aandoening kan ook bij kinderen voorkomen. Bij **purpura annularis teleangiectodes van Majocchi** zijn de afwijkingen meer annulair van karakter met vorming van teleangiëctasieën en zijn gelokaliseerd op billen, romp en proximale extremiteiten. Er wordt histologisch enige spongiose gezien. Tot slot is er nog de **purpura van Doucas en Kapetanakis**. Dit subtype van PPP is zeldzaam en vertoont meer eczematuze huidafwijkingen die veelal jeuken, net als bij **itching purpura** wat uitgebreider op het lichaam voorkomt. Histologisch correleert het eczematuze klinische aspect met spongiose.

De oorzaak van PPP is niet bekend. Wel zijn er associaties beschreven met medicatiegebruik en dan vooral met antidepressiva, NSAID's, ACE-remmers en antihistaminica. Ook kan in zeldzame gevallen een contactallergie worden aangetoond waarbij het allergeen dan meestal een kleurstof betreft. Verder bestaat er overlap met PPP en chronisch veneuze stuwings en is er een associatie met inspanning en verhoogde bloedingsneiging doordat er dan gemakkelijker extravasatie van erythrocyten optreedt en het klinisch beeld van PPP aan de benen verergert.

Men moet er bedacht op zijn dat extravasaal gelegen erythrocyten en siderofagen in combinatie met een perivasculair lymfocytair infiltraat weinig specifieke bevindingen kunnen zijn. De **differentiële diagnose** is breed en omvat andere ziektebeelden zoals een paraviraal exantheem, urticariële vasculitis, hypostatisch eczeem en (lichenoid) toxicodermie. De correlatie tussen kliniek en histologie is daarom -zoals altijd- uitermate belangrijk bij de diagnostiek van PPP. Ook zijn er casus beschreven waarbij PPP zich heeft ontwikkeld tot mycosis fungoides (MF). Het is echter niet duidelijk of deze patiënten niet al MF vanaf het begin hadden. Bij uitgebreide huidafwijkingen, het lichenoid type, langer bestaande ziekte, de aanwezigheid van jeuk en clonaliteit van het infiltraat dient in elk geval de diagnose MF overwogen te worden.

Tabel 1. Purpura pigmentosa progressiva, van kliniek naar histologie.

Kliniek	Histologie
Roestbruine pigmentaties	Dermale deposities van erythrocyten en hemosiderine
Vlakke papels	Lichenoid infiltraat
Erytheem	Verwijde capillairen

DERMATOSCOPIE

1. Het dermatoscopisch beeld toont een scherp omschreven, heldergele, lobbige lacunes met vaatinjectie (figuur 2a,b). Het dermatoscopische beeld van verworven lymfangiëctasieën in de oksel is niet eerder als zodanig geïllustreerd in de literatuur. Er werd wel een beeld beschreven bij een 69-jarige vrouw met verworven lymfangiëctasieën bij de vulva na chirurgische en radiotherapeutische behandeling voor blaaskanker. Dermatoscopie liet een patroon zien met scherp omschreven, rond tot ovale, rode lacunae omgeven door witte gebieden met puntvaten en irregulaire vaten.¹ Bij een 17-jarige man met een lymfangioma circumscriptum in de oksel, werden bij dermatoscopie heldere tot rode homogene lacunae en lineaire vaten gezien.²
2. Wij stelden de diagnose van verworven lymfangiëctasieën na chirurgische en radiotherapeutische behandeling van een mammacarcinoom. In de literatuur wordt zowel gesproken over verworven lymfangiomen als over lymfangioma circumscriptum, hoewel laatstgenoemde term meestal gebruikt wordt voor een aangeboren aandoening en daarom een verwarrende benaming is. Desondanks kan zowel het klinische als histologische beeld vergelijkbaar zijn.³

Verworven cutane lymfangiëctasieën zijn benigne dilataties van de cutane lymfevaten door lymfostase. Deze lymfostase kan ontstaan door beschadigde lymfevaten ten gevolge van chirurgische, infectieuze, traumatische of radiotherapeutische destructie van de huid. De pathogenese is niet geheel opgehelderd, maar aangenomen wordt dat de lymfevaten in de reticulair dermis beschadigd zijn waardoor het lymfevocht zich ophoopt in de superficiële lymfevaten. Hierdoor neemt de druk toe en vormen zich gedilateerde lymfevaten.⁴

Het klinisch beeld bestaat initieel uit heldere vesikels die op den duur kunnen fibroseren en veranderen in huidkleurige tot roodpaarse, soms hyperkeratotische papels. De laesies zijn meestal asymptomatisch, maar kunnen symptomen vertonen van pijn, drainage van lymfevocht en cellulitis. Daarnaast kunnen er cosmetische bezwaren bestaan.

Lymfangiëctasieën zijn geassocieerd met chronisch lymfoedeem dat kan zijn ontstaan na de behandelingen van maligniteiten. Lymfangiëctasieën bij patiënten die een mammacarcinoom hebben gehad, zijn zowel beschreven na een

chirurgische behandeling, radiotherapie en chirurgie gecombineerd met radiotherapie, met een interval tussen de 3 en 26 jaar.⁵ Er zijn casereports van cutane lymfangiectasieën na de behandelingen voor maligniteiten van de cervix, vulva, huid en longen. Voorts zijn er patiënten gerapporteerd met verworven lymfangiectasieën zonder lymfoedeem, na een mammacarcinoom en bij patiënten met verlittekening door scrofuloderma, scleroderma en cirrose.⁵

Lymfangiectasieën zijn een van de meest onschuldige complicaties van chronisch lymfoedeem na de behandeling van het mammacarcinoom. Andere complicaties zijn cellulitis, functiebeperking van een arm, vergroving van de huid (elefantiasis) en diverse huidmaligniteiten. Een zeldzamere en ernstigere complicatie is het stewart-trevesyndroom, oftewel het cutane lymfangiosaroom, dat een vijfjaarsoverleving kent van 8,5% tot 13,6%.⁶

Bij onze patiënte is sprake van lymfoedeem aan haar linkerarm. Voor de differentiële diagnose werden cutane metastasen van het mammacarcinoom, het lymfangioma circumscriptum, hidrocystoom, angioom, lymfangiosaroom en het angiosaroom overwogen. Het histopathologisch beeld liet multipete gedilateerde lymfevaten in de papillaire dermis zien, omgeven door afgeplatte endotheelcellen (figuur 3). Dit bevestigde het klinisch beeld van verworven lymfangiectasieën. De lymfangiectasieën in de oksel zijn naast het litteken van okselklierdissectie gelegen, dat een destructieve oorsprong bevestigt.

3. Wij konden patiënte geruststellen. Zij kreeg uitleg over de aard van de benigne huidafwijkingen. Diverse behandelopties, te weten elektrocoagulatie, cryotherapie, chirurgie, laserchirurgie (CO₂-laser, Argo, tunable dye) en sclerotherapie werden besproken. Patiënte koos voor een expectatief beleid omdat zij geen klachten van de huidafwijkingen ervaart.

LITERATUUR

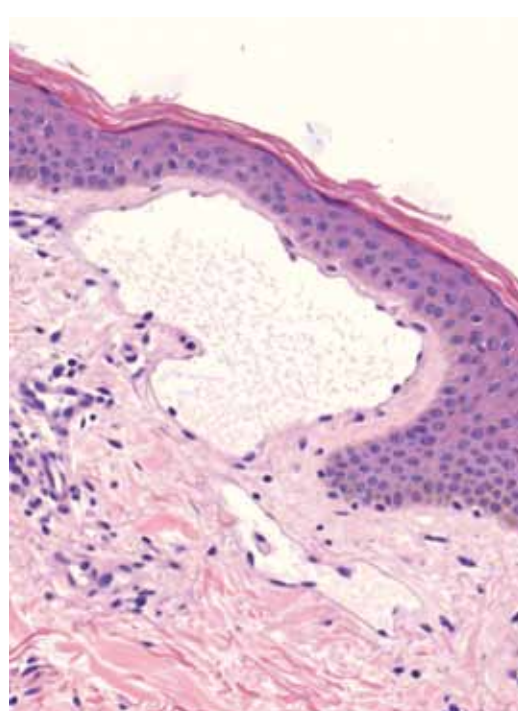
1. Errichetti E, Pegolo E, De Francesco V. Acquired lymphangiectasia of the vulva. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:327-9
2. Massa AF, Menezes N, Baptista A, Moreira AI, Ferreira EO. Cutaneous Lymphangioma circumscriptum - dermoscopic features. *An Bras Dermatol* 2015;90:262-4
3. Celis AV, Gaughf CN, Sanguenza OP, Gourdin FW. Acquired Lymphangiectasis. *South Med J* 1999;92:69-72.
4. Mallett RB, Curley GK, Mortimer PS. Acquired lymphangioma: report of four cases and a discussion of the pathogenesis. *Br J Dermatol* 1992;126:380-2.
5. Rao AG. Acquired lymphangiectasis following surgery and radiotherapy of breast cancer. *Indian J Dermatol* 2015;60:106.
6. Sharma A, Schwartz RA. Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1342-8.



Figuur 1. Klinisch beeld.



Figuur 2a,b.
Dermatoscopisch detail.



Figuur 3.
Histologie.