

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



**HOOFDREDACTIE**

Dr. Rob C. Beljaards  
Centrum Oosterwal  
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede  
Sandstep Healthcare Invest  
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin  
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

**THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING**

**REDACTIE**

Dr. M.W. Bekkenk (*Domeingroep pigmentstoornissen*)  
Dr. A.M. van Coevorden (*Domeingroep cosmetische dermatologie*)  
P.K. Dikrama (*Domeingroep haar & nagels*)  
Dr. M.B.A. van Doorn (*Domeingroep inflammatoire dermatosen*)  
Dr. R. van Doorn  
Dr. S. van der Geer-Rutten (*Domeingroep dermatochirurgie & lasers*)  
Dr. A. Galimont-Collen (*Domeingroep dermatotherapie*)  
Dr. S.M. Habib  
F.M. Homan  
C.J. de Jonge (*Domeingroep kinderdermatologie*)  
M.J. Jonker (*Domeingroep anogenitale dermatosen*)  
Dr. N.A. Kukutsch  
Dr. T.M. Le  
Dr. A.J. Onderdijk  
Prof. dr. T. Rustemeyer (*Domeingroep allergie & eczeem*)  
M. Tebbe-Gholami (*Domeingroep oncologie*)  
Dr. H.B. Thio (*Domeingroep huidinfecties en SOA*)  
Dr. M.B. Visch (*Domeingroep Vaten*)

**WERKGROEP 'IN HET KORT'**

D. Appelen  
M.W.D. Brouwer  
Dr. F.M. Garritsen  
J.G.M. Logger  
A.L. Nguyen

**BEELDREDACTIE**

Lies Rijkse  
Virginia Hercules

**INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN**

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:  
zie [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl) > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTvDV.  
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

**UITGEVER EN ADVERTENTIES**

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

**REDACTIESECRETARIAAT**

redactie@nvdv.nl

**BASISONTWERP EN LAY-OUT**

Studio Sponselee

**VORMGEVING EN TRAFFIC**

Daniël Gerritsen ([www.dandez.nl](http://www.dandez.nl))

**DRUK EN VERZENDING**

Scholma, Print & Media

**COPYRIGHT**

©2022 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

**ISSN 0925-8604**

**ABONNEMENTEN**

Standaard € 250,- per jaar.  
Studenten (NL) € 120,- per jaar.  
Buitenland € 375,- per jaar.  
Losse nummers € 32,50.  
Contactadres: redactiesecretariaat

# INHOUD

**3** Voorwoord: Vliegende fakirs

**WETENSCHAP**

**4** Cutane manifestaties bij auto-inflammatoir VEXAS syndroom

**8** De huid (van de handen) als spiegel van systeemziekten

**13** App voor begeleiding van patiënten bij de behandeling van actinische keratose met 5-fluoro-uracilcrème

**16** Kennisquiz: dermatopathologie

**17** Het talgkliercarcinoom

**22** Sedatie-anesthesie bij de chirurgische behandeling van hidradenitis suppurativa

**25** Kennisquiz: botharde papels in het gelaat

**27** Atypische AGEP bij hydroxychloroquine

**30** Secukinumab als experimentele behandeling voor morbus Sjögren met SLE-achtige huidafwijkingen

**32** Zeldzaam ziektebeeld: perineale nodulaire induratie bij een gezonde amateurwielrenner

**35** Kennisquiz: een vrouw met lineaire huidafwijkingen op het been

**37** Flushing na alcohol: niet zo onschuldig als het lijkt

**39** Proefschrift: niet-invasieve evaluatie van huidparameters, met focus op rosacea

**42** Proefschrift: identificeren van subtypes van CE patiënten op basis van biomarkerprofielen in het bloed

**47** Antwoord kennisquiz dermatopathologie

**48** Antwoord kennisquiz botharde papels

**49** Antwoord kennisquiz lineaire huidafwijkingen

**VERENIGING**

**3** 'Koninklijke' dermatologen: feestelijke terugblik

**ILLUSTRATIE OMSLAG**

© Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijnse en Jean-Marc van Tol.

**AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID**

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, 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 of producten van advertenties.

**SPECIALS**

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

 **Tremfya**<sup>®</sup> ▼  
(guselkumab)

*Lasting, consistent relief*<sup>1-3</sup>

**GEREGISTREERD VOOR  
Pso EN PsA**

**FOR A LIFE THAT'S  
NON-STOP**



**COMPLETE SKIN  
CLEARANCE**

Snel<sup>4</sup> en aanhoudend effectief gedurende 5 jaar behandeling van psoriasis<sup>1</sup>



**JOINT  
EFFICACY**

Aanhoudende verlichting van gewrichtssymptomen gedurende 2 jaar behandeling van arthritis psoriatica<sup>2,3</sup>



**PROVEN  
DURABILITY**

Bijna 8 van de 10 psoriasispatiënten die een behandeling met Tremfya start, staat na 5 jaar nog op dezelfde behandeling.<sup>1</sup>

Tremfya is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Tremfya, alleen of in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn geweest voor een eerdere behandeling met een disease-modifying antirheumatic drug (DMARD).

*Referenties en verkorte productinformatie van Tremfya staan elders in deze uitgave.*

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

**One-Press**

TOEDIENING VIA DE  
PATIËNTVRIENDELIJKE  
VOORGEVULDE PEN<sup>5</sup>



© Janssen-Cilag B.V. – CP-247220 – 13-jul-2021

Janssen-Cilag B.V.

**janssen**  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**



# Vliegende fakirs

R.C. Beljaards

Dankzij snel toenemende inzichten in de immunologie en de daaraan gerelateerde klinische toepassingen is de dermatologische praktijk in de afgelopen grofweg tien jaar fors veranderd. Een kleine dertig jaar geleden had ik twee jongvolwassen broers onder mijn hoede, beiden met een zeer ernstige psoriasis. De impact op hun sociale leven en hun werk als golfprofessional was immens. Regelmatig braken ze door hun behandelingen heen en volgde weer een opname. In de klinische setting was uiteindelijk ook niet meer te bieden dan intensieve zelfbehandelingen met pix lithanthracis of cignoline, onder de paarse lakens.

Vijftien jaar later hoorde ik professor Jan Bos voor het eerst over anti-TNF- $\alpha$  therapie spreken tijdens een symposium in de Efteling. Omgeven door de Vliegende Fakir, Python en de Dansende Waterlelies leek het bijkans wel een sprookje. En nu behandelen we onze patiënten met ernstige psoriasis met targeted therapy, alsof deze therapieën er altijd zijn geweest. Van TNF- $\alpha$ , via IL23- naar IL17-antagonisten, small molecules: in mijn brievenbus buitelen de advertenties van de farmaceuten over elkaar. En ondertussen breiden de indicatiegebieden snel uit: melanomen, cutane lymfomen, urticaria, atopisch eczeem, vitiligo.

Hoe anders is dat gesteld voor actinische keratosen? Voor deze meest voorkomende aandoening in ons spreekuur bestaat geen high-end behandeling. We schuren, verdampen, etsen en vriezen er elke dag lustig op los. Ofschoon deze behandelingen als uit de gereedschapskist van een timmerman lijken te zijn gegrepen, zijn ook zij bijzonder. Immers, ze maken gebruik van een bijzonder mechanisme dat de huid als vrijwel het

enige orgaan kent: dat van regeneratie. In de evolutie is het een bekend mechanisme; snijdt een worm doormidden en er kruipen twee organismen weg. Helaas hebben wij mensen als hoog doorgedifferentieerde wezens dat kunstje verloren. De tandarts trekt een kies en er resteert een gapend gat. De oogarts verwijdert een lens maar zal dit met een kunstlens moeten oplossen. Echter hoezee voor dermatologen: wij kunnen de epidermis verwijderen en deze groeit zomaar opnieuw aan. Dagelijks maken wij er dankbaar gebruik van. Bijvoorbeeld bij de extractie van een nagel, of een Mohs' procedure op de neus met genezing per secundam. Dit sterke staaltje danken wij aan de kiemcellen die in de huid nog volop actief zijn. Best jammer dat we er niet meer gebruik van kunnen maken. Want, ofschoon de precieze origine van de cellen waaruit het basaalcelcarcinoom is opgebouwd nog immer niet is achterhaald, imponeren ook deze als kiemcellen. Stel je toch eens voor dat we het basaalcelcarcinoom niet als een maligniteit zouden zien maar als een door God gegeven bron van weefsel waar we bijvoorbeeld haarfollikels van zouden kunnen maken. De kalende man zou resoluut in de zon gaan zitten.

En hoe gaat het nu met de twee broers? Met dank aan hun biological gaan ze inmiddels met een PASI-score van nagenoeg nul door het leven. Wat een onwaarschijnlijke verbetering van de kwaliteit van leven. Wie had dat dertig jaar geleden kunnen bedenken?

## CORRESPONDENTIEADRES

Rob Beljaards

E-mail: r.beljaards@nvdv.nl





# Cutane manifestaties bij auto-inflammatoir VEXAS syndroom

H. van der Valk<sup>1</sup>, B. Horváth<sup>2</sup>, M.C. Bolling<sup>2</sup>, G.F.H. Diercks<sup>3</sup>, K. de Leeuw<sup>4</sup>, A. Rutgers<sup>5</sup>, J.M. Meijer<sup>2</sup>

Huidafwijkingen zijn een frequent en vaak vroegtijdig symptoom van het recent geïdentificeerde auto-inflammatoire VEXAS syndroom. Het VEXAS syndroom is een verworven auto-inflammatoire aandoening die zich op oudere leeftijd manifesteert, waarvan recent de genetische oorzaak is ontdekt, namelijk een somatische mutatie in het gen *UBA1* in een myeloïde voorlopercel. De voornamelijk mannelijke patiënten presenteren zich met therapieresistente chronische inflammatie met koorts en multipale orgaanbetrokkenheid, waaronder inflammatoire huidafwijkingen en hematologische afwijkingen. Met deze casuïstiek geven wij bekendheid aan het VEXAS syndroom en aanwijzingen voor vroegtijdige herkenning door dermatologen.

Het VEXAS syndroom is een verworven X-gebonden auto-inflammatoire aandoening die ontstaat door verworven mutaties in het *UBA1* gen in myeloïde voorlopercellen. VEXAS is voor het eerst in 2020 beschreven en staat voor de kenmerken van het syndroom: "Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Auto-inflammatoir, Somatisch". [1,2] De voornamelijk mannelijke patiënten presenteren zich met symptomen van chronische inflammatie met koorts, verhoogde ontstekingswaarden (CRP, BSE), macrocytaire anemie met (poly-)cytopenie en dysplastisch beenmerg met kenmerkende vacuolen. Daarnaast kunnen meerdere organen betrokken zijn met symptomen van reumatologische, dermatologische of hematologische

aandoeningen. De variatie van de orgaanbetrokkenheid leidt vaak tot verschillende klinische diagnoses, zoals de ziekte van Sweet, polyarteriitis nodosa en reuscelvasculitis, relapsing polychondritis of myelodysplastisch syndroom. De morbiditeit en mortaliteit is hoog, de enige curatieve optie is een stamceltransplantatie.

## CASUÏSTIEK

### Casus A

In 2017 presenteerde zich een destijds 71-jarige man bij een dermatoloog in een perifeer ziekenhuis met erythemasquamuze papels tot plaques verspreid over de armen, coeur en



Figuur 1. Cutane manifestaties bij patiënt A van VEXAS syndroom gelijkend op de ziekte van Sweet. A) sappige erythemateuze papels in hals en gelaat, enkele met centraal opheldering B) gladde, deels annulaire erythemateuze papels tot plaques op het coeur C) in detail.

<sup>1</sup> Internist-allergoloog-immunoloog, thans afdeling Allergologie, DC-Klinieken Amsterdam locatie Laireesse

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>3</sup> Patholoog, afdeling Pathologie en Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>4</sup> Internist-klinisch immunoloog, Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>5</sup> Internist-allergoloog-immunoloog, Afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

rug. Het huidbiopt was mogelijk passend bij cutane lupus erythematosus. In verband met gewrichtsklachten werd patiënt gezien door de reumatoloog. Er waren onvoldoende aanknopingspunten voor een systemische lupus erythematosus met ANA in een lage titer van 1:40, ontbreken van anti-dubbelstrengs DNA, negatieve ENA, geen complementverbruik en normaal urineonderzoek. Zowel bezinking als CRP waren op dat moment niet afwijkend. Behalve een milde macrocytose was het bloedbeeld niet afwijkend. De gewrichtsklachten werden geduid bij een mogelijk jicht.

Gedurende het volgende half jaar ontwikkelde patiënt heftige therapieresistente jeuk zonder primaire huidafwijkingen, waarvoor diverse symptomatische behandelingen zonder effect (antihistaminica, nortriptyline, prednison en kortdurend ciclosporine). In die periode ontwikkelde hij ook een macrocytaire anemie en verhoogde bezinking. Aanvullend beenmergonderzoek toonde een beeld passend bij myelodysplastisch syndroom (MDS). Een PET-CT scan toonde geen actieve ontsteking of maligniteit aan. Naast symptomen van jeuk ontwikkelde hij in het gelaat en verspreid op het bovenlichaam vurig erythemateuze papels tot plaques met centraal opheldering (figuur 1 A-C). Het huidbiopt toonde afwijkingen passend bij de ziekte van Sweet: een neutrofiële dermatitis met veel kernpuin en histiocytair reactie, zonder aanwijzingen voor een grensvlakontsteking of vasculitis (figuur 3). De gewrichtsklachten namen toe, zonder objectiveerbare artritis. Anamnestic waren er B-symptomen: nachtzweeten, koorts en afvallen. Het laboratoriumonderzoek toonde een fors verhoogde bezinking, maar nog steeds een ANA in een lage titer zonder ANCA of ENA. Op basis van de combinatie MDS en auto-inflammatoir beeld werd er aanvullende genetische diagnostiek ingezet (DNA geïsoleerd uit bloed). Er bleek een heterozygote *UBA1* mutatie aanwezig te zijn, diagnostisch voor het VEXAS syndroom.

De optie van allogene stamceltransplantatie is voorlopig op verzoek van patiënt uitgesteld vanwege wisselend aanwezige symptomen, thans redelijk onder controle met oraal prednison 15mg/dag en zo nodig potente topicale corticosteroiden.

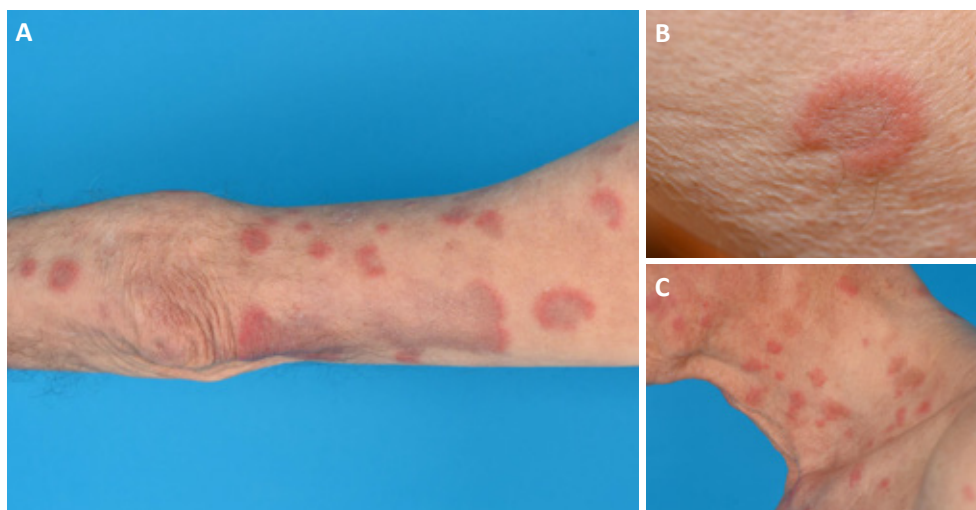
Op termijn zal behandeling gestart kunnen worden met anakinra (anti-IL1r) of met tocilizumab (anti-IL6). De verwachting is dat het aandeel van de myeloïde voorlopercellen met de *UBA1*-mutatie geleidelijk zal toenemen en daarmee er ook een verdere verstoring van de inflammatoire respons zal ontstaan.

### Casus B

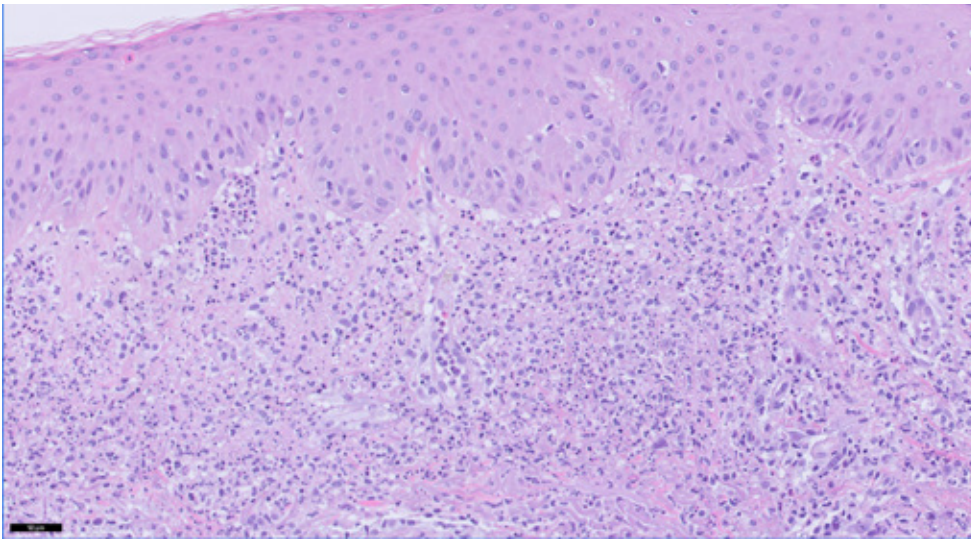
Een 74-jarige kwetsbare patiënt is sinds 2017 bekend met een onbegrepen auto-inflammatoir beeld bestaande uit: vluchtige artritis, recidiverende episcleritis, huidafwijkingen in eerste instantie geduid als erythema annulare centrifugum, anemie, leukopenie en in wisselende mate een pijnlijke oorschelp klinisch passend bij chondritis. Tevens is hij bekend met diabetes mellitus type 2, een dementieel beeld ten gevolge van de ziekte van Parkinson en vasculaire schade. De initiële huidafwijkingen bestonden uit recidiverende erythemateuze papels en annulaire tot circinaire erythemateuze plaques op het coeurg, rug en extremiteiten (figuur 2A-C). De huidafwijkingen werden geduid als erythema annulare centrifugum, meest waarschijnlijk op basis van een tinea pedis en waarbij geen onderliggende (hematologische) maligniteit kon worden aangetoond.

In eerste instantie werd voor het auto-inflammatoir beeld differentiaal diagnostisch gedacht aan seronegatieve reumatoïde artritis dan wel relapsing polychondritis. Patiënt werd behandeld met prednisolon en adjuvant hydroxychloroquine, later methotrexaat en vervolgens leflunomide. De laatste twee werden gestaakt in verband met een progressief afwijkend bloedbeeld met leukopenie. Beenmergdiagnostiek in 2018 paste bij een reactief beeld, genetisch onderzoek (SNP array op DNA geïsoleerd uit beenmerg) in 2018 gaf geen verklaring. In de periode 2017-2020 zijn er in totaal 5 huidbiopten afgenomen, waarbij de voorkeursdiagnose wisselde: (diepe) erythema annulare centrifugum of cutane lupus (figuur 4), toxicodermie en ziekte van Sweet. De huidafwijkingen werden behandeld met topicale corticosteroiden met goed, maar tijdelijk effect.

Vanwege de combinatie van een ongeclassificeerd auto-inflammatoir beeld en pancytopenie werd opnieuw genetische diagnostiek ingezet naar een mutatie in het *UBA1* gen (whole



Figuur 2. Cutane manifestaties bij patiënt B van VEXAS syndroom gelijkend op (diepe) erythema annulare centrifugum met A) annulaire en circinaire erythemateuze papels tot plaques op de linker arm B) in detail. C) Erythemateuze papels in de hals en gelaat.



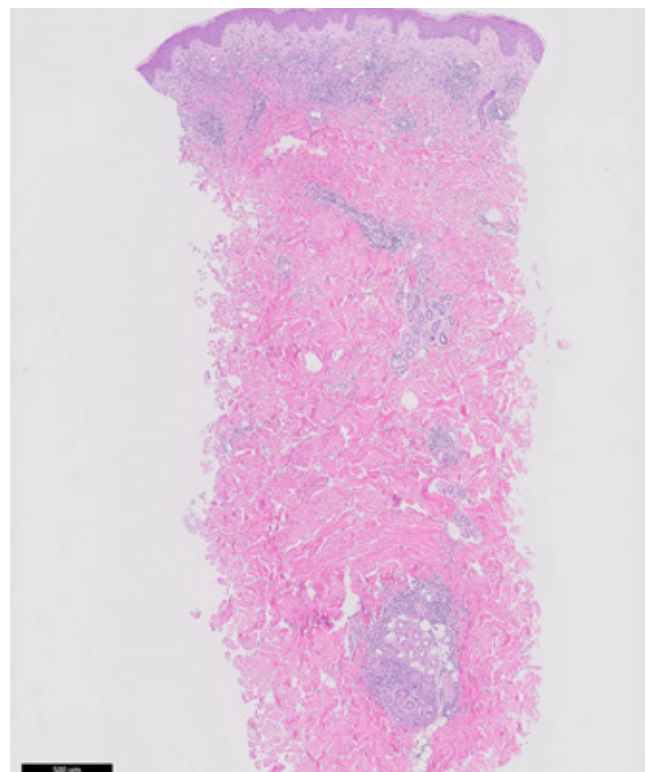
*Figuur 3. Histopathologie van huidbiopt van patiënt A met een beeld van een neutrofiële dermatose met veel kernpuin en histiocytair reactie, passend bij de ziekte van Sweet.*

exome sequencing op DNA geïsoleerd uit bloed), die aanwezig bleek te zijn en bevestigend is voor VEXAS syndroom. Het hebben van een diagnose geeft de patiënt rust, echter blijven de behandelopties beperkt door de algeheel slechte conditie. In samenspraak werd besloten de prednisolon te continueren.

## BESPREKING

Het VEXAS syndroom is in 2020 voor het eerst beschreven. [2] Toen werd beschreven dat verworven heterozygote inactiverende mutaties in het *UBA1*-gen liggend op het X-chromosoom van de hematopoëtische voorlopercellen, leiden tot een inactief ubiquitin-activerend enzym 1. Hierdoor faalt het proces van ubiquitinatie, dit is een complex intracellulair systeem betrokken bij de afbraak en modificatie van meerdere eiwitten. Verstoring hiervan leidt specifiek voor de getroffen myeloïde cellen tot een continu 'aan' laten staan van inflammatoire pathways. Dit heeft als klinisch gevolg een op oudere leeftijd ontstaan van een auto-inflammatoir beeld, genaamd VEXAS syndroom. [2] Aangezien het X-gebonden recessief is, zijn vrijwel alleen mannen aangedaan. Omdat het geen kiembaanmutatie is, maar een verworven mutatie op oudere leeftijd, is er geen verhoogd risico voor het nageslacht. Meestal is er sprake van één of meerdere cytopeniën met bij beenmergdiagnostiek veelal een dysplastisch beenmerg met kenmerkende vacuolen in de myeloïde en erythroïde voorlopercellen. Het klinisch beeld is aspecifiek met constitutionele symptomen (koorts, algehele malaise en gewichtsverlies) waarbij een variatie aan orgaanmanifestaties zijn beschreven: pulmonaire inflammatie, vasculitis (reuscelvasculitis, polyarteriitis nodosa, ANCA negatieve kleine vaten vasculitis), gewrichtsklachten op basis van artritis/myalgie, (poly)chondritis en cutane betrokkenheid. [1-3] De huid is frequent en meestal vroeg aangedaan. De cutane diagnoses en efflorescenties die beschreven worden zijn: erythema nodosum, erythemateuze papels/plaques, exantheem, (palpabele) purpura passend bij vasculitis, erythemateuze subcutane noduli en erythema exudativum multiforme. [1-3] Het huidbiopt toont frequent een leukocytoclastische vasculitis, dan wel een neutrofiële dermatose passend bij de ziekte van Sweet. [1,3] De

mortaliteit van het VEXAS syndroom is hoog. De enige curatieve behandeling is een allogene stamceltransplantatie. [4] In de tussentijd kan met anti-inflammatoire behandeling geprobeerd worden de klachten en verschijnselen zoveel mogelijk te onderdrukken, zoals met prednisolon, anti-IL1r (anakinra) of anti-IL6 (Tocilizumab). [4,5] Hierbij is er een verhoogd risico op infectieuze complicaties. Azacitidine, een pyrimidine antagonist geregistreerd voor behandeling van MDS, is hierbij mogelijk een veelbelovende (tijdelijke) behandelingsmogelijkheid. [3,6]



*Figuur 4. Histopathologie van huidbiopt van patiënt B met een oppervlakkige en diepe lymfocytair dermatitis met kernpuin en focaal neutrofiële en eosinofiele granulocyten, passend bij een diepe erythema annulare centrifugum of vorm van cutane lupus.*

Het tijdig herkennen van deze ziekte is belangrijk om een betere prognose in te kunnen schatten en onnodige behandeling en diagnostiek te beperken. Het is daarom van belang om bij een mannelijke (meestal oudere) patiënt met B-symptomen, een of meerdere cytopeniën en een chronisch inflammatoir huidbeeld of neutrofiele dermatose te denken

aan het VEXAS syndroom. Genetische diagnostiek kan zowel in het beenmerg als vanuit het perifere bloed worden verricht en is in de meeste academische ziekenhuizen beschikbaar. Hiervoor is het van belang om whole blood DNA analyse te verrichten, in het UMCG is het nu bijvoorbeeld standaard opgenomen in een genenpakket *auto-inflammatoire ziekten*.

### LEERPUNTEN

- Het VEXAS syndroom is een recent geïdentificeerde verworven genetische auto-inflammatoire therapieresistente aandoening, welke zich op oudere leeftijd manifesteert.
- Hieraan ten grondslag ligt een somatische (gedurende het leven verworven) mutatie in het UBA-1-gen in een myeloïde voorlopercel.
- Frequent zijn er vroeg in het ziektebeloop cutane manifestaties, meestal een beeld klinisch en histologisch passende bij leucocytoclastische vasculitis, erythema nodosum of de ziekte van Sweet.

### TREFWOORDEN

VEXAS syndroom - auto-inflammatoir - ziekte van Sweet - UBA1 - X-linked

### KEYWORDS

VEXAS syndrome - auto-inflammatory - Sweet syndrome - UBA1 - X-linked

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A et al. Adult-onset auto-inflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 May 25;S0091-6749(21)00819-8. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.014.
2. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834.
3. Zakine E, Schell B, Battistella M, et al. UBA1 Variations in Neutrophilic Dermatoses Skin Lesions of Patients With VEXAS Syndrome. *JAMA Dermatol*. Published online September 08, 2021. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3344
4. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood*. 2021 Jul 1;137(26):3591-3594. doi: 10.1182/blood.2021011455.
5. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood*. 2021;137(26):3682-3684. doi:10.1182/blood.2020010177
6. Comont T, Heiblig M, Rivière E, et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. *Br J Haematol*. 2021;10.1111/bjh.17893. doi:10.1111/bjh.17893

### CORRESPONDENTIEADRES

Joost M. Meijer

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



# De huid (van de handen) als spiegel van systeemziekten

J. Pyl<sup>1</sup>, B. Ogunjimi<sup>2</sup>, O. Aerts<sup>3</sup>, J. Leysen<sup>3</sup>, J. Dandelooy<sup>3</sup>

De huid wordt vaak gezien als de spiegel van gezondheid of ziekte. Deze bewering gaat zeker op voor huidaandoeningen die zich ter hoogte van de handen manifesteren. Handdermatosen kunnen immers een (eerste) uiting zijn van inwendige ziekten. Aan de hand van 4 casus wensen wij deze stelling hier te illustreren.

## CASUS 1

De eerste casus betreft een verder gezonde 54-jarige vrouw. Zij werd door een collega-dermatoloog verwezen naar aanleiding van een resistente, hyperkeratotische, eczemateuze dermatose ter hoogte van de handen die 2 jaar eerder ontstaan was. Voorafgaande behandeling met topicale corticosteroiden, methotrexaat, acitretine en ciclosporine hadden geen effect. Opvallend was dat een PUVA-behandeling een verergering van de klachten had uitgelokt.

Klinisch onderzoek toonde een ruw aspect van de handen met prominente huidlijnen, hyperkeratose en kloofvorming voornamelijk ter hoogte van de vingers. Tevens bemerkten we een eerder mild erytheem ter hoogte van de knokkels (afbeelding 1). Opvallend vonden we de nagelwallen met aanwezigheid van een peri-unguaal erytheem, het beschadigd aspect van de cuticula (*ragged cuticula*) en de bloedingen ter hoogte van de nagelwallen (afbeelding 1).

De diagnostische uitwerking omvatte een bloedafname waarbij een discrete sedimentatiestijging kon worden vastgesteld

alsook een positieve antinucleaire factor. Bij verdere uitsplitsing bleek de antinucleaire factor gericht tegen het antigeen Jo-1. Een capillaroscopie toonde gedilateerde en bushy capillairen, capillaire bloedingen en een verlies aan capillairen. Een huidbiopt toonde een discreet perivascuair lymfocytair infiltraat met subtiele grensvlakafwijkingen. Hoewel de histologische bevindingen niet specifiek zijn, doet dit beeld in combinatie met de kliniek denken aan de diagnose van een dermatomyositis.

Het beeld van *mechanic's hands*, een huidmanifestatie van dermatomyositis, werd bij deze patiënte geopperd. Het klinisch onderscheid met een hyperkeratotisch handeczeem kan een uitdaging zijn, maar de afwijkingen ter hoogte van de nagelwallen (en het discreet erytheem ter hoogte van de knokkels), alsook de verergering door lichttherapie gaven de aanknopingspunten voor deze diagnose. De positieve anti-Jo-1 antistoffen hielp ons verder op weg naar de finale diagnose van een anti-synthetasesyndroom. Het anti-synthetasesyndroom kan naast *mechanic's hands* gepaard gaan met koorts,



Afbeelding 1. Hyperkeratose en kloofvorming ter hoogte van de laterale zijde van de vingers.



Afbeelding 2. Discreet erytheem over de knokkels en nagelwalafwijkingen.

<sup>1</sup> ASO Dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

<sup>2</sup> Pediater, afdeling Kindergeneeskunde, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen



myositis, het Raynaudfenomeen, polyartritis en interstitieel longlijden. [1]

Longfunctietesten toonden een beperking van de diffusiecapaciteit en op CT-thorax waren er tekens van longfibrose zichtbaar. De andere componenten van het anti-synthetasesyndroom, in het bijzonder de myositis, waren niet aanwezig bij deze patiënte (geen klachten van spierzwakte, normale creatinekinasewaarden, normaal elektromyogram). Dankzij de herkenning van dermatologische afwijkingen hebben we in deze casus vroegtijdig de diagnose van een anti-synthetasesyndroom (met begeleidende longfibrose) kunnen stellen.

## CASUS 2

Deze 63-jarige patiënte presenteerde zich op de afdeling dermatologie naar aanleiding van recent ontstane, jeukende, erythemateuze tot paarsachtige, squameuze afwijkingen ter hoogte van de knokkels van de vingers (afbeelding 3). Gelijkaardige afwijkingen waren aanwezig ter hoogte van de décolleté, de bovenrug en de laterale zijde van de bovenarmen en -benen. Ter hoogte van de bovenste oogleden was er eveneens een paarsrode verkleuring te zien.

De afwijkingen ter hoogte van de handen herkenden we als Gottronse papels (in dit geval eerder plaques). Dit zijn erythemateuze tot paarse papels ter hoogte van de strekzijde van de vingergewrichten, maar ze kunnen ook ter hoogte van andere gewrichten voorkomen (zoals de ellebogen, knieën, tenen). De bevinding is specifiek voor de diagnose van dermatomyositis. Aangezien patiënte verder geen melding maakte van spierzwakte werd een huidbiopt afgenomen om deze diagnose meer te ondersteunen. Dit huidbiopt toonde een deels perivasculair, deels bandvormig lymfocytair infiltraat met grensvlakafwijkingen, passend bij een beeld van dermatomyositis.

De dermatomyositis-specifieke antistoffen werden bepaald en waren positief voor anti-TIF-1 $\gamma$ , hetgeen de diagnose verder



Afbeelding 3. Paarsrode plaques van de huid over de knokkels van de vingers.

ondersteunde. Een paraneoplastische screening toonde een voor maligniteit verdacht longletsel. Bij de verdere uitwerking bleek het te gaan om een kleincellig longcarcinoom dat werd behandeld middels radiotherapie.

De verdeling van de huidafwijkingen over de knokkels, zoals het geval bij deze patiënte, moet voor de dermatoloog een aanknopingspunt zijn om de diagnose van dermatomyositis mee op te nemen in de differentiaaldiagnose. Ook de paarsrode verkleuring wijst in de richting van dermatomyositis. Deze Gottronse papels, of het teken van Gottron, wordt als pathognomonisch beschouwd voor de diagnose van dermatomyositis en is dan ook opgenomen in de diagnostische criteria van de EULAR/ACR. [2]

## CASUS 3

Dit achtjarig meisje werd door ons gezien naar aanleiding van 'winterhanden en -voeten'. Ze werd gevolgd op de polikliniek kindergeneeskunde naar aanleiding van een gangstoornis met spasticiteit sinds de leeftijd van 12 à 18 maanden, met witte stofletsels op MRI, zonder gekende oorzaak. Er werd melding gemaakt van pijnlijke huidletsels die soms evolueren tot wondjes ter hoogte van de vingers en tenen. De klachten komen in opstoten en treden voornamelijk bij koud weer op. Klinisch bemerkten we erythemateuze afwijkingen met name ter hoogte van de knokkels en de peri-unguale regio van de vingers (afbeelding 4 en 5). Een capillaroscopie toonde geen afwijkingen.



Afbeelding 4 en 5. Erythemateuze afwijkingen ter hoogte van de knokkels en de peri-unguale huid van de vingers.

We troffen ook in deze casus een positieve antinucleaire factor aan (titer 1/320). Een huidbiopt toont een beeld dat moeilijk te differentiëren bleek tussen perniones of lupus, met – op basis van het toegenomen dermale mucine, focale interfase, en een licht positieve lupusband (spoortje tot 1+) – toch enige voorkeur voor deze laatste diagnose.

Dit patiëntje werd wegens het vermoeden van een systeemziekte verwezen naar de dienst kinderreumatologie alwaar op basis van de presentatie van *chilblain lupus* op jonge leeftijd gezocht werd naar een genetische achtergrond. Bij genetisch onderzoek werd inderdaad een compound heterozygote SAMHD1-mutatie gevonden. Deze mutatie veroorzaakt het Aicardi-Goutières syndroom (een genetische type-1 interferonopathie), en gaat in 40% van de gevallen ook gepaard met een familiale vorm van *chilblain lupus*. [3] De oorzaak van de neurologische afwijkingen werd dus na vele jaren op basis van de huidafwijkingen achterhaald.

Hoewel we bij *chilblain lupus* eerder afwijkingen verwachten ter hoogte van de interfalangeale huid, illustreert deze casus dat Gottronachtige letsels ook aanwezig kunnen zijn bij lupus.

#### CASUS 4

Tot slot presenteren we de handen van een 62-jarige patiënte, die reeds geruime tijd gekend was met systemische lupus erythematosus en lupus nefritis. Haar handen vertoonden pijnlijke schilferende huidletsels ter hoogte van de vinger(toppen). De erythemateuze afwijkingen lokaliseerden zich voornamelijk peri-unguaal en tussen de knokkels. Het interphalangeale gewricht bleek gespaard. Net zoals in de vorige casus, gaf pati-

ente aan meer last te hebben tijdens de wintermaanden. Er werd geen huidbiopt afgenomen gezien het klinisch beeld in combinatie met de achtergrond van systemische lupus duidelijk aan cutane lupus doet denken. In tegenstelling tot dermatomyositis, blijft de huid over de knokkels in de regel gespaard bij huidlupus. [4] De rash komt ook meer erythemateus voor in tegenstelling tot bij dermatomyositis waar het vaak om een paarsverkleuring gaat.

N.B. Recent werden ook huidafwijkingen, bijvoorbeeld pseudo-‘chilblains’, beschreven als mogelijk symptoom van een SARS-CoV-2-infectie. Enkele verschillen met onderliggende systeemziekten zijn de spontane resolutie binnen enkele weken en de doorgaans blanco voorgeschiedenis. [5]



Afbeelding 6. Erythemateuze afwijkingen peri-unguaal en tussen de knokkels van de vingers.

#### SAMENVATTING

Er wordt vaak gezegd dat de huid een spiegel is van inwendige ziekten. De huid van de handen en vingers in het bijzonder kan belangrijke diagnostische aanknopingspunten bieden naar een onderliggende systeemziekte, zoals dermatomyositis of systemische lupus erythematosus. Peri-unguale huidafwijkingen zoals peri-unguaal erytheem en capillaire bloedingen, wijzen op de aanwezigheid van één van deze systeemziekten. Het klinisch onderscheid maken tussen dermatomyositis en systemische lupus erythematosus vormt echter vaak een uitdaging. Verdere, grondige inspectie van de huid van de handen en vingers kan richtinggevend zijn. De huidafwijkingen bij dermatomyositis manifesteren zich vaak over de knokkels en zijn livide van kleur. Bij lupus daarentegen zien we dat de knokkels in de regel gespaard blijven en dat de laesies eerder erythemateus voorkomen. Aan de hand van 4 klinische casus wensen wij hier te illustreren hoe de handen kunnen helpen in de differentiaaldiagnose tussen dermatomyositis en lupus.

#### TREFWOORDEN

dermatomyositis - *mechanic's hands* - systemische lupus erythematosus - *chilblain lupus*

#### SUMMARY

The skin often serves as a window of systemic diseases. In particular, the skin on the hands and fingers of the patient can provide vital clues to the diagnosis of systemic diseases, such as dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. For example, periungual skin lesions (including periungual erythema and capillary bleeding), can be indicative of the presence of these diseases. Clinical discrimination between dermatomyositis and systemic lupus is often challenging, but further detailed inspection of the skin on the hands and fingers can give directions to one or the other diagnosis. The skin lesions of dermatomyositis favor the knuckles and are often violaceous in color. In lupus, the knuckles are typically spared, and the rash is more erythematous in color. Here, we will present 4 clinical pictures that illustrate how the skin on the hands can help in the differential diagnosis between these two systemic diseases.

#### KEYWORDS

dermatomyositis – *mechanic's hands* – systemic lupus erythematosus – *chilblain lupus*

## LITERATUUR

1. Monti S, Montecucco C, Cavagna L. Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov;29(6):612-7.
2. Babcock HM, Osman MS, Kwok T, Chihrin S, Keeling SO, Majumdar SR. The Pathognomoncity of Gottron's Sign. *Can J Gen Int Med*. 2013;8:28-30.
3. Kolivras A, Aeby A, Crow YJ, Rice GI, Sass U, André J. Cutaneous histopathological findings of Aicardi-Goutières syndrome, overlap with chilblain lupus. *J Cutan Pathol*. 2008;35:774-8.
4. Feily A. Acute onset of a severe rash on the face and dorsal hands. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7:67-8.
5. Çiftçi Z, Clabbers JMK Galimont-Collen A, Gostyriski A. Huidafwijkingen bij covid-19. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2020;164:D5443

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Julie Dandelooy

E-mail: [julie.dandelooy@uza.be](mailto:julie.dandelooy@uza.be)

**DERMASENCE**  
MEDIZINISCHE HAUTPFLEGE

# ATOPISCHE DERMATITIS?



## Vitop forte

Onderdeel van het Vitop forte verzorgingsprogramma voor **atopische dermatitis**

Voor u in uw apotheek en bij uw huid-therapeut



Meer informatie over Vitop forte vindt u hier

### Irritatieverminderende intensieve verzorging

- Kan het ontstaan van jeuk en ontstekingen voorkomen
- De huid kan effectief worden gekalmeerd
- Duurzame vermindering van rode vlekken
- Bij regelmatige toepassing kan het de perioden tussen de klachten verlengen
- Actief ademende, niet-vette beschermende film op de huid

Vitop forte Verzorgingscrème 100 ml | GTIN 4260149618566  
200 ml | GTIN 4260149618610  
Vitop forte Junior 75 ml | GTIN 4260149618658



# App voor begeleiding van patiënten bij de behandeling van actinische keratose met 5-fluoro-uracilcrème

R.I.F. van der Waal<sup>1</sup>, M. Wikkerman<sup>2</sup>, M. Niessink<sup>1</sup>, L. Vos<sup>1</sup>, T. 't Hart<sup>3</sup>, E.G. Langeveld-Wildschut<sup>1</sup>

De coronacrisis heeft niet alleen nare gevolgen. Het is tegelijkertijd ook een impuls gebleken voor de stimulering van e-health. Begeleiding van patiënten op afstand met moderne technieken is meer geaccepteerd geraakt. We beschrijven de begeleiding van patiënten met de app BeterDichtbij<sup>®</sup> bij hun behandeling van actinische keratose met 5-fluoro-uracilcrème. Na positieve ervaringen van patiënten en zorgverleners in een verkennende pilot heeft dit tot een nieuwe werkwijze geleid. Die willen we graag delen en landelijk beschikbaar stellen.

## ACTINISCHE KERATOSE

Actinische keratose (AK) wordt veroorzaakt door chronische blootstelling aan ultraviolet(uv)-straling. Het is de meest voorkomende premaligne huidaandoening in de Kaukasische populatie. [1] Onbehandelde actinische keratose kan transformeren tot een cutaan plaveiselcelcarcinoom (PCC). Hoewel de kans dat een individuele actinische keratose overgaat in een PCC slechts circa 0,075% per jaar is, neemt deze echter toe met het aantal laesies. [1] Ongeveer 10% van de patiënten met AKs ontwikkelt een PCC, waarbij het relatieve risico op een PCC toeneemt met het aantal aanwezige AKs. [2] Voor patiënten ouder dan 50 jaar is het een van de meest voorkomende redenen om een dermatoloog te bezoeken. [2]

Solitaire of enkele AKs worden meestal plekgewijs behandeld met cryotherapie. [3] Veldbehandeling wordt vooral toegepast wanneer een patiënt multipale AKs in één gebied heeft. Recent onderzoek heeft aangetoond dat 5-fluoro-uracilcrème 5% (5FU, in Nederland alleen beschikbaar als Efudix<sup>®</sup>) de veldbehandeling van eerste keuze is voor AKs in het hoofd-halsgebied. [3]

## BEHANDELING MET 5-FU

De behandeling met 5-FU wordt aanbevolen volgens het doseerschema tweemaal daags gedurende vier weken. Als er vroeg een voldoende huidreactie optreedt, kan men overwegen eerder te stoppen. De belangrijkste graadmeter is hierbij de mate van het erytheem en erosief gebied. [4] In de praktijk geven veel patiënten al een forse reactie aan na drie weken. Patiënten die voor het eerst met 5-FU behandeling voor AK startten kwamen dan ook standaard drie weken na aanvang van hun 5-FU behandeling ter revisie terug op het spreekuur van de poli-assistente op de polikliniek. Daar werd geëvalueerd of de vierde week doorgaan met 5-FU crème nog nodig was.



Afbeelding 1. Toegangsverificatie tot de app kan na eerste aanmelding met een pincode.

## CORONACRISIS: IMPULS VOOR VERANDERING

Toen de coronacrisis ons maart 2020 noopte deze fysieke controles te staken, hebben we die tijdelijk naar telefonische contacten omgezet. Beeld van de huidreactie bleek hierbij echter een groot gemis te zijn, zodat patiënten vaak foto's moesten sturen per e-mail omdat dit niet gebruiksvriendelijk en omslachtig voor patiënten via ons EPD (HiX<sup>®</sup>, ChipSoft) kon. Foto's mailen bleek voor veel patiënten erg moeizaam en niet veilig genoeg. We zochten daarop een veilige en eenvoudig te gebruiken app om deze communicatie te vereenvoudigen. Na de zomer van 2020 zijn we op onze polikliniek met een pilot begonnen om op kleine schaal te ervaren of de app

<sup>1</sup> Afd. Dermatologie, Tergooi MC, Hilversum

<sup>2</sup> Communicatie & Strategie, Tergooi MC, Hilversum

<sup>3</sup> Bedrijfsvoering, Tergooi MC, Hilversum

BeterDichtbij® wellicht van waarde kon zijn in deze behandeltrajecten. Het NTvG-artikel *Apps in de zorg: wat moet ik weten?* geeft een overzicht van de relevante wet- en regelgeving en biedt praktische handvatten voor zorgprofessionals die een app willen gaan inzetten in de praktijk. [5]

## BETERDICHTBIJ®

BeterDichtbij® is ontstaan als initiatief vanuit en voor de zorgsector. De leden van de Vereniging van Samenwerkende Algemene Ziekenhuizen hebben enkele jaren geleden gezamenlijk BeterDichtbij als digitale service geïnitieerd. De BeterDichtbij® app maakt eenvoudig en veilig contact tussen patiënt en zorgverlener mogelijk. Praktisch werkt de app erg vergelijkbaar met WhatsApp®: simpel uitwisselen van berichten, foto's en beeldbellen is mogelijk, maar de privacy van gebruikers is beter geborgd. [6]

Patiënten moeten een aantal gegevens (e-mailadres en telefoonnummer) verifiëren voordat ze het eerste gesprek met hun zorgverlener kunnen activeren in hun app, en loggen altijd in met een pincode die gekoppeld is aan het toestel. (zie afbeelding 1) Feitelijk is dit zoals de banken het ook doen. Om de privacy te bewaken zijn alle data altijd versleuteld en bewaart deze app geen gegevens op het toestel van de patiënt. Omdat BeterDichtbij® feitelijk alleen informatie doorgeeft tussen zorgverlener en patiënt en geen enkele invloed heeft op, bewerking of interpretatie van de onderliggende data heeft de firma Deloitte in een uitgebreide analyse beoordeeld dat er voor het BeterDichtbij® platform geen CE-markering nodig is. Foto's van patiënten blijven gedurende de wettelijke bewaartermijn opgeslagen in de conversatie, die alleen inzichtelijk is voor de gekoppelde zorgverlener en de patiënt. De data (inclusief foto's) blijven formeel van de zorginstelling, niet van BeterDichtbij®. Contractueel is vastgelegd dat BeterDichtbij® deze data niet voor andere doeleinden gebruikt. Daarnaast is BeterDichtbij NEN7510- en ISO27001-gecertificeerd, vinden er tweemaal per jaar externe penetratietesten/audits plaats op het platform en de app, en heeft BeterDichtbij® allerlei procedures ingericht rondom beveiliging en de algemene verordening gegevensbescherming (AVG).

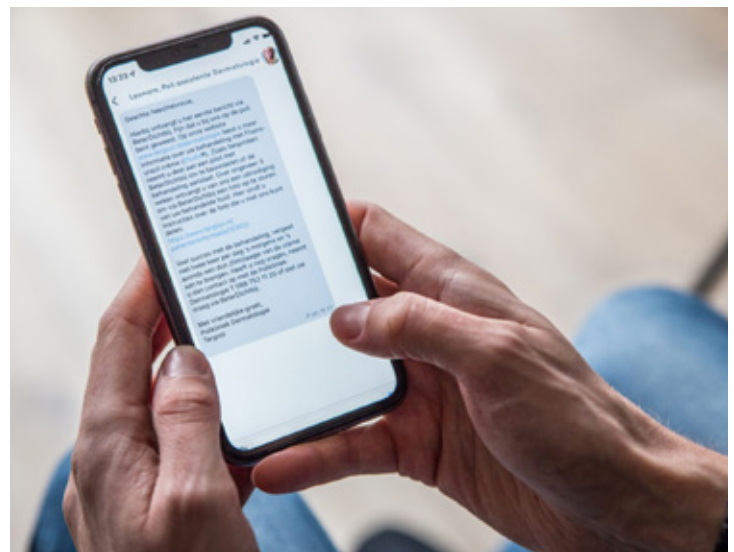
De app BeterDichtbij® is helaas geen panacee. Belangrijke instapvoorwaarden voor gebruik van deze app is bevestigend antwoord op de volgende twee vragen: 1. Heeft u een smartphone? 2. Kunt u zelf een app uit de app store downloaden op uw telefoon?

## PILOT

Vanaf eind 2020 hebben we een pilot verricht van een half jaar met twaalf patiënten. Daarbij kregen patiënten via de app BeterDichtbij® door ons ontwikkelde standaardberichten, beginnend met een welkomstbericht, gevolgd door een foto-instructie bericht alsmede pushberichten ter herinnering aan de (app)controle na 3 weken, afgesloten met een (5-FU) stop/continueer bericht over al dan niet doorgaan van de vierde 5FU behandelweek. (zie afbeelding 2)

BeterDichtbij® maakt het mogelijk om standaardberichten in te stellen. Zo kunnen poli-assistentes berichten snel en eenvoudig beantwoorden. De standaardteksten voor berichten en voor antwoorden hebben we gemaakt om het berichtenver-

keer voor onze poli-assistentes praktisch in gebruik te houden, omdat zij in eerste instantie deze contacten met patiënten beheren. Afspraak is echter wel dat de poli-assistentes bij lastiger beoordeling, zoals bijvoorbeeld een reactie van de huid, altijd de berichten naar de dermatologen kunnen doorzetten voor nadere beoordeling en advies, waar dat gewenst is. De pilot liet een gemiddelde waardering van 8,6 zien van patiënten voor dit begeleidingstraject. Gebruiksgemak en het besparen van reis(werk)tijd werden steevast als pluspunten genoemd. Van de kant van de zorgverleners waren de ervaringen ook positief en werd eveneens het eenvoudige gebruik benoemd alsook de integratiemogelijkheid in het EPD (bij ons HiX®, maar kan ook in Epic®).



Afbeelding 2. Standaardberichten in de app maken beheer en gebruik praktisch en eenvoudig.

## NIEUWE STANDAARD WERKWIJZE

Nadat we positieve antwoorden kregen op vragen in de instapfase, besloot onze vakgroep dit zorgpad met de app Beter Dichtbij® als moderne standaard werkwijze aan te bieden voor de begeleiding van nieuwe patiënten die 5-FU behandeling starten voor actinische keratose. We blijven dit handhaven, ook nu fysieke controles weer eenvoudiger te realiseren is. Inmiddels gebruiken we deze app ook voor de begeleiding van acnepatiënten in hun behandeltraject met isotretinoïne. Vanzelfsprekend bezien we ook de mogelijke inzet van deze app op andere gebieden van de dermatologie.

## SHARING IS CARING

Onze standaardberichten die we nu in de app gebruiken stellen we graag voor alle dermatologen beschikbaar. Deze informatie is opvraagbaar bij de eerste auteur en ook de mensen van BeterDichtbij® hebben toestemming gegeven dit te delen en kan men hiervoor benaderen. [7]

We hopen dat ook dermatologen zich vrij voelen hier laagdrempelig gebruik van te maken voor een eenvoudige start en vlotte implementatie van deze moderne e-health communicatie-tool in hun dagelijkse praktijk. Desgewenst kunnen de

standaardteksten naar behoefte worden aangepast. Uiteraard blijven we proberen onze zorg voor de patiënten continu verder te verbeteren. We zien eventuele suggesties voor verdere verbetering dan ook graag tegemoet.

### TREFWOORDEN

e-health – app - actinische keratose - 5-fluoro-uracil - BeterDichtbij®

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169:502-18.
2. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1971-8.
3. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, van Pelt JPA, Quaadvlieg PJF, Essers BAB, Steijlen PM, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380:935-46.
4. Samenvatting modulaire update richtlijn actinische keratose. NVDV. Utrecht, 2021.
5. Jansen M, et al. Apps in de zorg: wat moet ik weten? *Ned Tijdschr Geneeskd* 2020;164:D4956.
6. <https://www.beterdichtbij.nl/uw-privacy>. Laatst geraadpleegd op 21-01-2022.
7. <https://www.beterdichtbij.nl/service-contact/?mt=contact>. Laatst geraadpleegd op 21-01-2022.

### CORRESPONDENTIEADRES

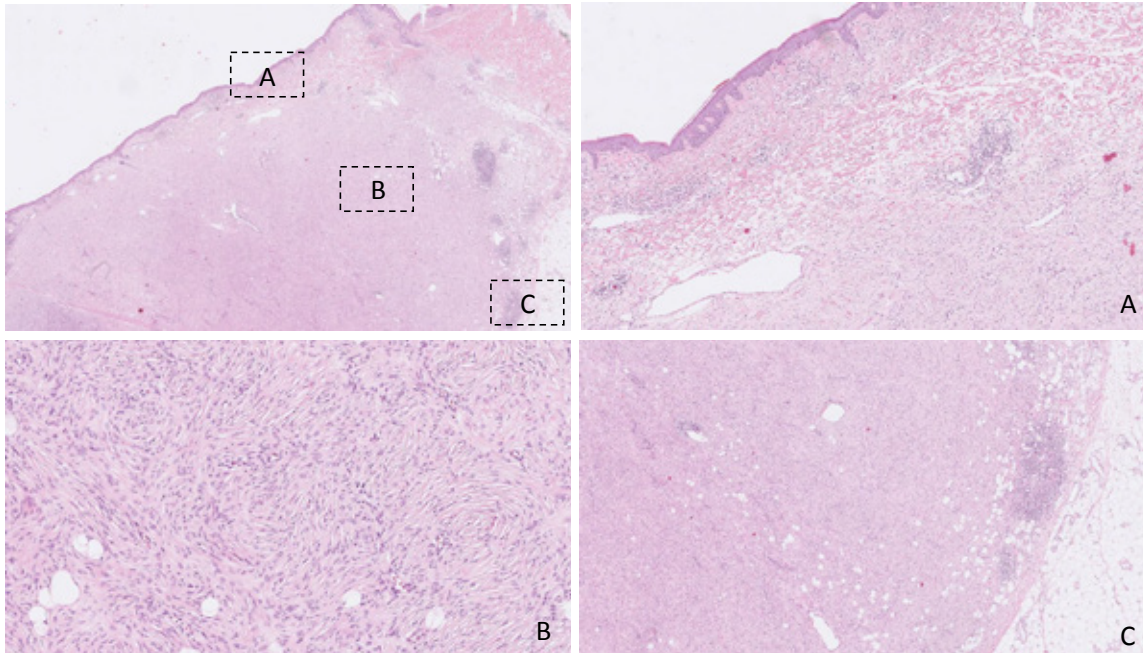
Rutger van der Waal

E-mail: [rvanderwaal@tergooi.nl](mailto:rvanderwaal@tergooi.nl)



# Dermatopathologie

P.K. Dikrama<sup>1</sup>, A. Mooyaart<sup>2</sup>, J. Damman<sup>2</sup>, A.M.R. Schrader<sup>3</sup>, T. Middelburg<sup>4</sup>



## CASUS 1 (FIGUUR 1)

- In welke huidlaag/huidlagen is de tumor gelegen?
  - epidermis
  - dermis
  - subcutis
  - dermis en subcutis
- Stelling: Er is sprake van een zogenaamde "Grenz zone".
  - waar
  - niet waar
- Hoe is dit type tumorcellen het beste te omschrijven?
  - spoelcelig
  - heldercellig
  - epitheloid
- Hoe is het groeipatroon het beste te omschrijven?
  - storiform
  - sprieterig
  - micronodulair
  - fasciculair
- Welke immunohistochemische marker(s) is/ zijn het meest relevant voor het stellen van de diagnose?
  - CK20
  - BCL2
  - CD34
  - BerEP4
  - T-celmarkers (zoals CD2, CD3, CD5, CD4 en CD8)
- Wat is de meest waarschijnlijke diagnose?
  - Merkelcelcarcinoom
  - sprieterig groeiend en scleroserend basaalcelcarcinoom
  - dermatofibrosarcoma protuberans
  - microcysteus adnexcarcinoom
  - subcutaan panniculitis-like T-cellymfoom
  - dermatofibroom

Zie voor de antwoorden plus toelichting pagina 47

<sup>1</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam.

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam.

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

<sup>4</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, KM Surgical, Christchurch, Nieuw-Zeeland.





# Het talgkliercarcinoom

J.F.J. Rovers<sup>1</sup>, E. Huis In 't Veld<sup>2</sup>, N.C. Naus<sup>3</sup>, A.L. Mooyaart<sup>4</sup>, M. Wakkee<sup>5</sup>

**Een talgkliercarcinoom is een zeldzame huidtumor uitgaande van de talgklieren. De diagnostiek en behandeling van een talgkliercarcinoom kent verschillende uitdagingen die we aan de hand van drie patiënten, die werden gezien in het Erasmus MC, willen illustreren.**

## CASUÏSTIEK

### Casus 1

De eerste patiënt betreft een 80-jarige man met in de voorgeschiedenis een niertransplantatie en meerdere huidmaligniteiten. Hij werd verwezen in verband met een sinds jaren aanwezig, meermaals irradicaal geëxideerd M. Bowen van de oogleden links. De patiënt had in toenemende mate last van fotofobie en een stekend gevoel van het bovenooglid. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij vanaf het laterale deel van het bovenooglid links, verlopend tot over het gehele onderooglid tot aan de mediale canthus een matig scherp begrensde geïnfecteerde erythematosquameuze plaque met erosief aspect van het craniale deel van het onderooglid, afwezigheid van de wimperharen, toegenomen scleral show (zichtbaarheid van de sclera) en oedeem ter plaatste van het bovenooglid (foto 1). Tevens werd er frontaal links een erythematosquameuze plaque van 15 mm doorsnede met een tweetal erosies en een mobiele subcutane nodus gezien waarvan ook een biopt werd afgenomen.

Revisie van het histopathologisch onderzoek van het onderooglid toonde tenminste een M. Bowen, waarbij invasieve groei niet kon worden uitgesloten. De laesie op het voorhoofd toonde een metatypisch basaalcelcarcinoom. Hierop werd besloten tot Mohs micrografische chirurgie van de M. Bowen. Peroperatief werd tijdens de Mohs-procedure in de vriescoupes uitgebreide atypische pagetoïde proliferatie gezien en werd in overleg met de dermatopatholoog de diagnose bijgesteld naar talgkliercarcinoom met uitgebreide in situ component. In verband met de uitgebreide groei tot in de fornix superior van de tarsale conjunctiva werd besloten de Mohs-procedure te staken.

Ter bepaling van de lokale uitbreiding werden door de oogarts vervolgens mapping biopsten t.p.v. de bulbaire conjunctiva genomen. Deze biopsten toonden talgkliercarcinoom in situ (T4a, AJCC8 [1]). Bij het herzien van deze eerdere diagnose werd ook het biopt van de huidafwijking frontaal links intern



*Foto 1: patiënt 1 met een talgkliercarcinoom. U ziet vanaf het laterale deel van het bovenooglid links, verlopend tot over het gehele onderooglid tot aan de mediale canthus een erythematosquameuze plaque met erosief aspect van het craniale deel van het onderooglid, afwezigheid van de wimperharen, toegenomen scleral show en oedeem ter plaatste van het bovenooglid.*

gereviseerd en vervolgens werd ook deze diagnose bijgesteld naar een talgkliercarcinoom (mogelijk een metastase dan wel een tweede primair talgkliercarcinoom).

Aanvullend onderzoek via een echo en een CT-thorax toonde geen aanwijzingen voor metastasen. Hierop werd in een multidisciplinair overleg besloten tot excenteratie van het linker oog met in dezelfde sessie excisie van het talgkliercarcinoom frontaal links. In verband met uitgebreide perineurale groei en krap vrije snijvlakken temporaal links werd patiënt aanvullend bestraald.

Retrospectief immunohistochemisch onderzoek liet geen verlies van mismatch repair (MMR)-eiwitten zien.

<sup>1</sup> Anios Dermatologie, Erasmus MC

<sup>2</sup> Aios Dermatologie, Erasmus MC

<sup>3</sup> Oogarts, Erasmus MC

<sup>4</sup> Patholoog, Erasmus MC

<sup>5</sup> Dermatoloog, Erasmus MC

Bij de laatste follow-up, inmiddels 2 jaar na excenteratie, was er geen sprake van recidief of nieuwe metastasen en verkeerde patiënt in een redelijk goede conditie.

### Casus 2

De tweede patiënt betreft een 71-jarige man die werd verwezen voor Mohs micrografische chirurgie met oogheelkundige sluiting vanwege een M. Bowen/plaveiselcelcarcinoom op het bovenooglid links. De laesie werd elders reeds behandeld met 5-fluoro-uracilcrème omdat er zeven jaar eerder uit histopathologisch onderzoek een M. Bowen naar voren kwam. Bij lichamelijk onderzoek werd ter plaatse van het linker bovenooglid een onscherp begrensde erythematosquameuze weinig geïnfiltrateerde plaque van 3,5x1,7 cm gezien, verlopend over het gehele bovenooglid tot aan de wimperrand, naar mediaal erytheem ook doorlopend over de conjunctiva (foto 2). De wimperharen waren aanwezig. Op de bulbaire conjunctiva waren klinisch geen afwijkingen (d.w.z. toegenomen vaatinjectie) zichtbaar.



Foto 2: patiënt 2 met een talgkliercarcinoom. U ziet ter plaatse van het linker bovenooglid een onscherp begrensde erythematosquameuze, weinig geïnfiltrateerde plaque. De plaque verloopt over het gehele bovenooglid tot aan de wimperrand, waarbij het erytheem naar mediaal doorloopt tot aan de conjunctiva. De wimperharen zijn aanwezig.

Revisie van het histopathologisch onderzoek toonde een atypische overwegend intra-epidermale proliferatie, met sterke voorkeur voor een talgkliercarcinoom in situ (T3, AJCC8 [1]) boven M. Bowen. Er was verdenking op perineurale groei en daarmee invasief carcinoom. Er was geen uitbreiding in het conjunctivale epitheel.

Mapping biopten van de bulbaire conjunctiva lieten geen dysplasie of maligniteiten zien. De diagnose van een residu cutaan talgkliercarcinoom op het linker bovenooglid werd gesteld. Het talgkliercarcinoom werd middels Mohs micrografische chirurgie verwijderd met reconstructie door de plastisch chirurg.

### Casus 3

De derde patiënt betreft een 53-jarige man die werd verwezen in verband met follow-up na een radicaal geëxideerd talgkliercarcinoom van de neusrug rechts (T1, AJCC8 [1]). De familieanamnese van vaders kant was positief voor darmkanker en andere vormen van kanker (nadere gegevens ontbraken bij patiënt). Revisie van het histopathologisch onderzoek toonde een slecht gedifferentieerd carcinoom waarvan het beeld kan passen bij een slecht gedifferentieerd talgkliercarcinoom. Er was deels sprieterige en deels perineurale groei. Bij immuunhistochemie was er uitval van de MMR-eiwitten MSH2 en MSH6.

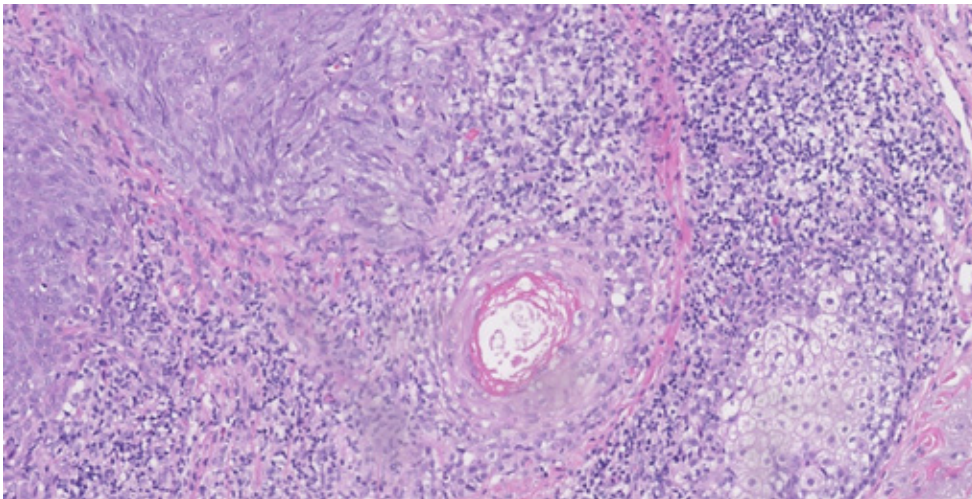
De positieve familieanamnese en de uitval van het MSH2 en MSH6 zouden kunnen passen bij het Muir-Torre syndroom. Ondanks deze bevindingen besloot patiënt af te zien van verder genetisch onderzoek.

## BESPREKING

### Epidemiologie en klinische presentatie

Het talgkliercarcinoom is een zeldzame maligne tumor uitgaande van de talgklieren. [2] In studies uit de Verenigde Staten bleek 0,05% - 0,7% van de huidkankers een talgkliercarcinoom te zijn. [2] De gemiddelde leeftijd van patiënten bij diagnose is 68 jaar. Van de peri-oculaire talgkliercarcinomen is 63,3% van de patiënten vrouw, van de extra-oculaire talgkliercarcinomen is 42,0% van de patiënten vrouw. [3] Het kan overal op de huid voorkomen waar zich talgklieren bevinden, maar gebieden met een relatief hoge dichtheid van talgklieren (oogleden, gelaat, scalp en de nek) zijn vaker aangedaan. [2] In een recente studie werd 38,7% van de talgkliercarcinomen in het periorbitale gebied gezien; 40,8% in het extra-orbitale gebied van het gelaat en de hals en 19,9% op andere gebieden (romp, extremiteiten, genitaliën). [4] Het talgkliercarcinoom is na het basaalcelcarcinoom en het plaveiselcelcarcinoom de meest voorkomende maligniteit van het ooglid. [5].

Talgkliercarcinomen presenteren zich doorgaans als een roze tot gele nodulus. Het klinisch beeld kan echter variëren van huidkleurige tot rode papels, plaques of noduli vrijwel niet te onderscheiden van andere vormen van huidkanker. Het periorbitaal talgkliercarcinoom presenteert zich doorgaans op het bovenooglid als een ronde nodulus, maar kan ook een unilaterale verdikking van het ooglid zijn waarbij een inflammatoir lijkende reactie zoals een blepharconjunctivitis, keratoconjunctivitis of chalazion te zien is. [2] Andere kenmerken die dermatologen op het spoor van een periorbitaal talgkliercarcinoom kunnen zetten zijn een unilaterale therapieresistente afwijking passend bij actinische keratose/M. Bowen met daarbij verlies van wimperharen. Hoewel de meeste talgkliercarcinomen asymptomatisch zijn, geven ze bij conjunctivale betrokkenheid juist vaak pijnklachten. Het specifieke beeld maakt de diagnose soms lastig en kan zorgen voor een diagnostisch delay. Dit was het geval in zowel casus 1 als 2. Zo blijven talgkliercarcinomen zo'n 1-2 jaar aanwezig te zijn voor de diagnose. Dit lijkt met name relevant voor peri-oculaire talgkliercarcinomen, wat kan leiden tot een slechtere prognose. [3]



*Figuur 1: coupe van een talgkliercarcinoom ingezoomd met holocriene secretie en talgklierdifferentiatie*

Een risicofactor voor het krijgen van talgkliercarcinoom is een voorgeschiedenis van orgaantransplantatie. Dit verhoogt het risico op een talgkliercarcinoom 90 keer. [3]

#### **Pathogenese**

Oculaire talgkliercarcinomen ontstaan uit de klieren van Meibom (tarsaal), de klieren van Zeis (de wimperrand) of de talgklieren op het ooglid zelf. In zeldzame gevallen kan een talgkliercarcinoom uit een naevus sebaceus ontstaan. [6]

De moleculaire pathogenese van het talgkliercarcinoom is voornamelijk niet duidelijk. Een deel van de talgkliercarcinomen komen spontaan voor en laten mutaties zien in de mismatch repair genen (genen die coderen voor belangrijke eiwitten betrokken bij DNA-mismatch repair) MLH1, MSH2 en TP53. [7] Daarnaast wordt in klein deel van de talgkliercarcinomen gen-defecten gevonden in het MLH1-, MSH2-, MSH6- en/of het PMS2-gen, geassocieerd met het Muir-Torre syndroom (MTS). [2]

#### **Diagnostiek**

Hoewel dermatoscopie van het talgkliercarcinoom een weinig onderzocht onderwerp is, zijn er een aantal structuren die kunnen wijzen op een talgkliercarcinoom. In een recente studie werd bij een meerderheid van de tumoren een polymorf vaatpatroon (67%), wit-roze gebieden (80%), gele structuren (73%) en gele structuurloze gebieden (60%) gezien. [8] De aanwezigheid van gele structuren differentieert het beste met een plaveiselcelcarcinoom en een basaalcelcarcinoom. [8] Er moet echter wel worden vermeld dat deze studie enkel extra-oculaire talgkliercarcinomen onderzocht.

De diagnose van een talgkliercarcinoom wordt in principe gesteld op basis van een biopsie. Juist omdat talgkliercarcinomen histopathologisch moeilijk te differentiëren zijn van zowel benigne talgklierneoplasma (onder andere talgklieradenoom, sebo-acanthoom en sebaceoom) als andere (pre)maligne neoplasma zoals basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en M. Bowen, is het belangrijk dat deze differentiaal diagnose wordt genoemd naar de patholoog. [2,9] Histopathologisch onderzoek toont neoplastische cellen

(basaloïd, basosquameus en epidermoïd) met verschillende graden van differentiatie. Bij goed gedifferentieerde tumoren is er nog talgklierdifferentiatie te herkennen. De talgkliercellen zijn gerangschikt volgens een lobulaire groeiwijze, vaak pleiomorf en worden gescheiden door een fibrovasculair stroma. [5] Ze vertonen vaak holocriene secretie (figuur 1). Peri-orbitale talgkliercarcinomen laten vaak een pagetoïde spreiding zien. [2] Hierbij wordt een associatie beschreven tussen de tumorgrootte en de aanwezigheid van pagetoïde spreiding: bij iedere millimeter toename in tumor diameter bij peri-oculaire talgkliercarcinomen nam het risico op pagetoïde spreiding met 13% toe. [10] Daarnaast zijn histologisch soms 'skip lesions' te zien, wat de behandeling bemoeilijkt. Immunohistochemisch onderzoek naar de aanwezigheid van androgeen receptor, adipophiline, perilipine en BerEP4, kan een talgkliercarcinoom helpen te identificeren. [3]

Echter, bij een slecht gedifferentieerd talgkliercarcinoom is het onderscheid met een slecht gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom heel lastig en zelfs niet altijd mogelijk. De immunohistochemische markers helpen met name bij het vinden van de goed gedifferentieerde component. Als deze aanwezig is in de tumor is zeker onderscheid met een plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom mogelijk. Ook kan deze niet aanwezig zijn in het biopsie, maar wel aan de rand van de tumor bij de excisie.

Aanvullend onderzoek naar lymfkliermetastasen middels echo met punctie moet worden overwogen bij recidiverende tumoren. In het geval van peri-oculaire tumoren wordt geadviseerd aanvullende locoregionale stadiering te doen bij stadium T2 of hoger, slecht gedifferentieerde pathologie, pagetoïde spreiding of perineurale invasie. Evaluatie van metastasen op afstand met (PET-)CT wordt aanbevolen bij lymfkliermetastasen. [3]

Daarnaast is het bij een peri-oculaire lokalisatie belangrijk de oogarts om beoordeling van het hele voorsegment te vragen.

#### **Behandeling**

De gouden standaard voor de behandeling van een primair

talgklier carcinoom is excisie met een ruime marge (1 cm) of een vorm van micrografische chirurgie. Juist omdat de begrenzing van een talgklier carcinoom vaak onscherp is, mede door de pagetoïde groei en de aanwezigheid van 'skip lesions', kunnen operatietechnieken waarbij de gehele perifere marges histopathologisch worden onderzocht de kans op recidieven te verkleinen. [2,3] Toch zal men zich ook met deze operatietechnieken bewust moeten zijn van deze pagetoïde groei en daardoor terughoudend zijn met het accepteren van krappe marges. Echter, in een recente heterogene systematische review waarbij een ruime excisie werd vergeleken met Mohs micrografische chirurgie werden geen significante verschillen gezien in recidieven, metastasen of tumor-gerelateerde mortaliteit. [11] Hierbij moet in beschouwing worden genomen dat, vaak in het gelaat (zeker bij peri-oculaire tumoren) een ruime excisie niet mogelijk is en een vorm van micrografische chirurgie aan te bevelen is. Radiotherapie als primaire behandeling wordt niet geadviseerd wegens hogere recidiefkans, maar kan worden overwogen bij inoperabele tumoren, of patiënten die medisch gezien geen geschikte kandidaat zijn voor primaire chirurgie. [2,3,11]

Op de behandeling van recidiverende of gemetastaseerde talgklier carcinomen wordt in dit artikel niet ingegaan. In een recente richtlijn wordt geadviseerd om patiënten met talgklier carcinoom in de eerste drie jaar iedere 6 maanden op te volgen. Daarna zou jaarlijkse follow-up volstaan. [3]

### Prognose

Hoewel het talgklier carcinoom een potentieel agressieve tumor is, is de prognose voor gelokaliseerde ziekte na complete excisie goed. In studies wordt een mortaliteit tussen de 3-6,7% genoemd. [2] De belangrijkste klinische prognostische factor voor verminderde overlevingskans is de aanwezigheid van metastase bij diagnose, maar ook een delay in diagnose (> 6 maanden) en betrokkenheid van zowel het onder- als bovenooglid spelen een rol. [2]

De belangrijkste histologische prognostische factoren met verhoogde mortaliteit zijn slecht gedifferentieerd talgklier carcinoom, pagetoïde spreiding, multi-centriciteit, tumorgrootte >10 mm en invasie in vasculaire, lymfatische of perineurale structuren. [2]

### Screening voor Muir-Torre syndroom

Hoewel de meeste talgklier carcinomen spontaan ontstaan, is er in een aantal gevallen sprake van het Muir-Torre syndroom (MTS). Muir-Torre is een variant van het hereditair-'non-polyposis'-colorectaal carcinoom of het syndroom van Lynch dat gekarakteriseerd wordt door een of meerdere talgklier neoplasieën, kerato-acanthomen en viscerale maligniteiten. [12] Hoewel de meeste patiënten met MTS benigne talgklier-tumoren ontwikkelen (68% talgklieradenoom, 27% sebaceous epithelium), ontwikkelt een significant percentage van de patiënten met Muir-Torre een talgklier carcinoom (30%). [12] Daarnaast komen cutane manifestaties in 41% van de gevallen van MTS voor of tegelijkertijd met viscerale maligniteiten. Dit betekent dat er, zoals in casus 3 beschreven, voor dermato-

Tabel 1: Mayo Muir-Torre syndroom risk score (Mayo MTS risk score) [9]

Variabelen	Score
<b>Leeftijd van talgklier neoplasma-diagnose (jaren)</b>	
60 jaar of ouder	0
Jonger dan 60 jaar	1
<b>Totaal aantal talgklier neoplasmata</b>	
1	0
2 of meer	2
<b>Voorgeschiedenis van een Lynch-gerelateerde kanker</b>	
Nee	0
Ja	1
<b>Familiaire voorgeschiedenis van een Lynch-gerelateerde kanker</b>	
Nee	0
Ja	1

Scores voor de vier variabelen worden bij elkaar opgeteld om een totaal-score te verkrijgen, de 'Mayo MTS-risicoscore', met scores tussen de 0-5. Een score van 2 of meer heeft een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 81% voor het voorspellen van een kiembaanmutatie in een Lynch-syndroom mismatch repair gen. De Mayo MTS-risicoscore is van toepassing op patiënten met talgklieradenomen, talgklierepitheliomen/sebaceomen, en talgklier carcinomen. Talgklierhyperplasie is geen onderdeel van de Muir-Torre-variant van het Lynch-syndroom, en de Mayo MTS-risicoscore is niet van toepassing op patiënten met uitsluitend talgklierhyperplasie. Lynch-syndroom gerelateerde maligniteiten zijn: colorectaal, endometrium, ovaria, dunne darm, urinewegen en galwegen.

logen een rol is weggelegd in het herkennen en opsporen van het MTS, om zo eventuele morbiditeit en mortaliteit zo veel mogelijk te voorkomen.

Viscerale maligniteiten geassocieerd met Muir-Torre syndroom zijn erg divers qua oorsprong; de meest voorkomende is colorectaal (53%), gevolgd door urogenitaal (24,8%), borst (5%), hematologisch (4,9%), hoofd en hals (3,9%) en dunne darm maligniteiten (3,9%). [7]

Praktisch gezien zijn er enkele scenario's waarbij verwijzing naar een klinisch geneticus voor screening op MTS zinvol is. Hiervoor is het Mayo Muir-Torre syndroom risk score (Mayo MTS risk score) als handvat te gebruiken (zie ook tabel 1). Bij een score van 2 of meer heeft dit scoring systeem 100% sensitiviteit in het voorspellen van een germline mutatie in een Lynch syndrome mismatch repair gen [13] en verdient het dus de aanbeveling om de patiënt naar de klinisch geneticus te verwijzen. In dit model wordt echter geen rekening gehouden met de lokalisatie van het talgklier carcinoom. In de nieuwste richtlijn wordt echter geadviseerd om bij peri-oculaire talgklier carcinomen geen screening voor MTS in te zetten. [3]

### AANBEVELINGEN NAAR AANLEIDING VAN DE CASUS

- Het talgklier carcinoom is een zeldzame tumor uitgaande van de talgklieren. Vanwege het specifieke klinische beeld en histopathologisch onderzoek worden ze vaak verlaat onderkend wat kan zorgen voor een slechtere prognose.
- Het specifieke histologische beeld maakt dat de derma-

toloog een belangrijke rol kan spelen bij het stellen van de diagnose.

- Bij een therapieresistente huidafwijking, met name in het periorbitale gebied, moet men bedacht zijn op een talgkliercarcinoom. Bij twijfel kunnen patiënten verwezen worden naar een centrum met een ervaren oog- of dermatopatholoog.
- Behandeling vindt bij voorkeur plaats via Mohs micrografische chirurgie. Bij beoordeling van de coupes moet reke-

ning worden gehouden met de 'skip laesions' en pagetoïde spreiding om de kans op recidief te verkleinen.

- De dermatoloog kan een belangrijke rol spelen bij het vroegtijdig ontdekken van het Muir-Torre syndroom. In een aantal gevallen is een verwijzing naar de klinisch geneticus zinvol.

## SAMENVATTING

Het talgkliercarcinoom is een zeldzame tumor uitgaande van de talgklieren. Vanwege het aspecifieke klinische beeld en histopathologisch onderzoek wordt het vaak laat onderkent. Tevens kan het talgkliercarcinoom een eerste presentatie zijn van het Muir-Torre syndroom. In dit artikel beschrijven we de klinische kenmerken, diagnostiek en behandeling van het talgkliercarcinoom aan de hand van drie casus.

## TREFWOORDEN

talgkliercarcinoom - Muir-Torre syndroom - peri-oculaire tumor

## ABSTRACT

Sebaceous carcinoma is a rare tumor of the sebaceous glands. Because of the nonspecific clinical signs and histopathological findings, it's often recognized late. Also, the sebaceous gland carcinoma can be a first presentation of the Muir-Torre syndrome. In this article we describe the clinical features, diagnosis and treatment of the sebaceous gland carcinoma based on three cases.

## KEYWORDS

sebaceous carcinoma - Muir-Torre syndrome - periocular tumor

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Amin MB ES, Greene FL et al (Eds). *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th edition*. Chicago: Springer; 2017.
2. Kyllo RL, Brady KL, Hurst EA. Sebaceous carcinoma: review of the literature. *Dermatol Surg*. 2015;41(1):1-15.
3. Owen JL, Kibbi N, Worley B, Kelm RC, Wang JV, Barker CA, et al. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):e699-e714.
4. Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer*. 2009;115(1):158-65.
5. Jakobiec FA, Mendoza PR. Eyelid sebaceous carcinoma: clinicopathologic and multiparametric immunohistochemical analysis that includes adipophilin. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):186-208 e2.
6. Izumi M, Tang X, Chiu CS, Nagai T, Matsubayashi J, Iwaya K, et al. Ten cases of sebaceous carcinoma arising in nevus sebaceus. *J Dermatol*. 2008;35(11):704-11.
7. North JP, Golovato J, Vaske CJ, Sanborn JZ, Nguyen A, Wu W, et al. Cell of origin and mutation pattern define three clinically distinct classes of sebaceous carcinoma. *Nat Commun*. 2018;9(1):1894.
8. Cheng CY, Su HJ, Kuo TT. Dermoscopic features and differential diagnosis of sebaceous carcinoma. *J Dermatol*. 2020;47(7):755-62.
9. Ferreira I, Wiedemeyer K, Demetter P, Adams DJ, Arends MJ, Brenn T. Update on the pathology, genetics and somatic landscape of sebaceous tumours. *Histopathology*. 2020;76(5):640-9.
10. Kaliki S, Morawala A, Dharap RS, Mohamed A. Pagetoid tumour spread in periocular sebaceous gland carcinoma: a comparative analysis in 130 patients. *Eye (Lond)*. 2020.
11. Knackstedt T, Samie FH. Sebaceous carcinoma: A review of the scientific literature. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(8):47.
12. Cohen PR, Kohn SR, Kurzrock R. Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome. *Am J Med*. 1991;90(5):606-13.
13. Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, Rumilla KM, Thomas CS, Heckman MG, et al. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. *Genet Med*. 2014;16(9):711-6.

## CORRESPONDENTIEADRES

Jessica Rovers

E-mail: j.rovers@erasmusmc.nl



# Sedatie-anesthesie bij de chirurgische behandeling van hidradenitis suppurativa

W. Pörtzgen<sup>1</sup>, P. Kooijman<sup>2</sup>, A.M.G. Langewouters<sup>3</sup>, R. H. Houwing<sup>3</sup>

**De lokale infiltratie anesthesie bij chirurgische behandelingen van hidradenitis suppurativa is zeer pijnlijk. Behandeling onder algehele anesthesie is logistiek lastig en maakt de ingreep duur. Anesthesie door middel van sedatie is een patiënt vriendelijke oplossing.**

## INTRODUCTIE

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische inflammatoire huidaandoening, uitgaande van het haartalgkliercomplex. HS wordt gekenmerkt door pijnlijke, recidiverende laesies, vaak ontstaand na de puberteit. HS komt veel voor in de oksels, liezen en het anogenitale gebied. Klinisch uit HS zich als ontstoken noduli of abscessen met in een verder stadium fistels of littekenvorming. [1]

De stadiëring volgens Hurley is bepalend voor behandeling. [2] Medicamenteuze behandelopties zijn: topicale keratolytica, topicale antibiotica, systemische antibiotica en bij ernstige inflammatoire aandoeningen TNF- $\alpha$ -blokkers. [3] Bij fistels en sinusoidale ontstekingen (Hurley stadium II) is chirurgische behandeling aangewezen. [4,5] Chirurgische technieken zijn: incisie en drainage, deroofing, excisie met primaire sluiting of secundaire genezing, wijde excisie, reconstructie met flapplastiek en skin-tissue-saving excision with electrosurgical peeling (STEEP). [3] Bij een STEEP worden met het elektrische mes met behulp van sonde en palpatie de noduli en fibrotisch weefsel laag voor laag verwijderd, waarbij gezond weefsel zoveel mogelijk gespaard wordt. [4] De recidiefkans is lager is dan bij een wijde excisie en de wond minder diep en kleiner. Dit geeft een beter cosmetisch resultaat met snellere wondgenezing en minder kans op contracturen. [3,4]

Anesthesie van het te behandelen gebied is voor zowel patiënt als arts problematisch. Lokale anesthesie is pijnlijk door de locaties, zoals oksels en liezen, en inflammatie. Omdat het op voorhand moeilijk te voorspellen is hoe groot het te behandelen gebied zal zijn, is extra infiltratie anesthesie tijdens de ingreep vaak noodzakelijk. De meeste HS-patiënten hebben al traumatische ervaringen na eerdere ingrepen (abcesincisies; deroofing). [6] Door de lidocaine toxiciteit is de grootte van

het te behandelen gebied beperkt. Met tumescentie anesthesie, waarbij door een sterk verdund lokaal anestheticum in het subcutaan weefsel wordt gebracht, kunnen grotere gebieden behandeld worden. [7] Palpatie en elektrocoagulatie zijn hierbij echter lastiger door de grote hoeveelheid subcutaan vocht. Bovendien duurt het langer voordat de verdoving goed werkt.

Algehele anesthesie, of indien mogelijk spinale anesthesie is door een tekort aan OK-tijd lastig te organiseren. De benodigde tijd voor in- en uitleiding is niet efficiënt bij een relatief kortdurende ingreep als een STEEP. Daarnaast is het een dure oplossing.

In het Deventer Ziekenhuis worden de STEEP ingrepen daarom onder sedatie-anesthesie gedaan. Sedatie wordt veel toegepast bij (diagnostische) ingrepen als coloscopieën, beenmergpuncties en bronchoscopieën. In de loop der jaren zijn steeds meer ingrepen in andere vakgebieden onder sedatie uitgevoerd. De procedure, ervaringen van patiënten, voor- en nadelen, worden hieronder besproken.

## PROCEDURE

Sedatie is een vorm van anesthesie waarbij door middel van medicatie voor een bewustzijnsdaling en pijnstilling bij de patiënt. Sedatie wordt toegepast bij onaangename of pijnlijke diagnostische of therapeutische procedures en kan in meerdere gradaties worden gegeven, diep en oppervlakkig. Bij een chirurgische ingreep voor HS wordt gebruik gemaakt van diepe sedatie. Patiënten reageren hierbij niet meer op aanspreken, maar wel op herhaalde (pijn)prikkels. [8] Diepe sedatie wordt uitgevoerd volgens het protocol *Procedurele sedatie en/of analgesie (PSA)*, door een sedatiepraktijkspecialist, een gespecialiseerde anesthesiemedewerker. [8] Er is bij diepe sedatie geen invasieve beademing nodig.

<sup>1</sup> Coassistent Deventer Ziekenhuis

<sup>2</sup> Sedatiespecialist Deventer Ziekenhuis

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie Deventer Ziekenhuis

Tabel 1, besparing in personeelskosten per sedatietechniek t.o.v. algehele anesthesie in euro's.

	Narcose	Sedatie	Lokale verdoving
Operatie Assistent	23,2	11,6	11,6
Anesthesieverpleegkundige	23,2	-	-
Operatieverpleegkundige	23,2	11,6	-
Anesthesioloog	46,0	-	-
Totaal	115,7	23,2	11,6
Besparing loonkosten per ingreep (t.o.v. algehele anesthesie)		€ 92,47	€ 104,08
In procenten		80%	90%

Vóór de ingreep wordt een preoperatieve intake met de sedatie-assistent gepland. Bij deze screening wordt onder andere gekeken naar de algehele gezondheid, comorbiditeiten en medicatie van de patiënt. Bij diepe sedatie kunnen luchtweg-reflexen en de ventilatie afgenomen zijn, waardoor er een risico is op respiratoire en cardiovasculaire complicaties zoals aspiratie, hypotensie of hypoxie. [8] Complicaties bij sedatie zijn echter zeldzaam en leiden slechts zelden tot interventie. [8] Om deze reden wordt de gezondheidstoestand van de patiënt voor de ingreep in kaart gebracht via de ASA-classificatie. [9] Bij een ASA van IV of V of bij ingrepen langer dan 60 minuten is sedatie niet mogelijk.

Vlak voor de ingreep wordt met de operateur besproken welke gebieden klachten geven en behandeld moeten worden. De grootte van de te behandelen gebieden kan variëren van één enkel gebied ter grootte van een handpalm, of meerdere kleine gebieden, kunnen dan worden aftgetekend.

De sedatie wordt uitgevoerd door de sedatiepraktijkspecialist. Middelen die worden toegediend, zijn patiënt specifiek. Vaak wordt gekozen voor de combinatie van het sedativum propofol en het analgeticum alfentanil, beide intraveneus. De patiënten krijgen tijdens de ingreep 3 liter zuurstof per minuut via een neusbriil. De ademhaling en bloeddruk worden gemonitord. De ingreep vindt plaats op de sedatiekamer nabij het OK-complex, op de achtergrond is zo altijd een anesthesist aanwezig. Vervolgens worden de afgetekende gebieden door de operateur met lidocaine 1% geïnfilteerd, tot maximaal 200mg. De operateur kan hierna de ingreep uitvoeren. Bij pijn kan systemisch extra pijnstilling worden toegediend.

Na de ingreep worden de patiënten naar de verkoever gebracht. Om te bepalen of de patiënten de verkoever mogen verlaten, wordt gebruik gemaakt van de Aldrete score. Dit is een scoringssysteem waarbij patiënten worden gescoord op 5 onderdelen (activiteit, respiratie, circulatie, bewustzijn en kleur), waarbij elk onderdeel maximaal 2 punten kan opleveren. Bij een Aldrete score van 9 of meer kunnen de patiënten naar de dagbehandeling en wordt de patiënt van de verkoever ontslagen door de sedatiepraktijkspecialist. [10] Op de dagbehandeling vindt een wondcontrole plaats, waarna patiënten naar huis kunnen. Ze krijgen daar een nieuw verband en controle op doorlekken.

## ERVARINGEN

Sedatie-anesthesie is sinds 3 jaar de eerste keus anesthesie bij chirurgische ingrepen bij hidradenitis suppurativa in het Deventer ziekenhuis. De lokale anesthesie nodig bij de chirurgische behandelingen van HS is vaak zeer pijnlijk. De locaties, inflammatie en negatieve ervaringen in het verleden, met soms noodzakelijke extra verdoving tijdens de ingreep maken het voor de patiënt extra belastend. Onze ervaring is dat sedatie-anesthesie sterk de voorkeur heeft bij patiënten. Niemand heeft pijn ervaren of kon zich iets van de ingreep herinneren. De angst voor een eventueel noodzakelijke volgende ingreep blijkt minimaal. De mogelijkheid om meerdere behandelafspraken te kunnen maken heeft als voordeel dat het niet noodzakelijk is al het aangedane weefsel in een keer te behandelen, maar om voor regio's te kunnen kiezen. Zo kan bijvoorbeeld eerst een pijnlijke oksel behandeld worden en later een andere regio. Indien slechts een regio wordt behandeld is dit minder belastend bij de wondbehandeling.

Daarnaast blijkt uit ervaring dat er sprake is van een tijdswinst in vergelijking met algehele of spinale anesthesie. De tijd nodig voor sedatie en time-out procedure duurt slechts 5 minuten. De procedure verloopt vlotter en er is voor de operateur weinig wisseltijd. Onze ervaring leert dat alle betrokken personeelsleden het comfortabel en prettig vinden werken. Zo kunnen meer patiënten per dagdeel behandeld worden. Als de operatie afgerond is, komen de patiënten direct bij en kunnen na een kortdurend verblijf op de verkoever naar de dagbehandeling. Als er geen nabloeding is kunnen ze vandaar weer met ontslag.

Ter indicatie is in het Deventer Ziekenhuis gekeken naar het verschil in personeelskosten, omdat deze relatief makkelijk te achterhalen zijn. Andere kosten, zoals materiaal, zijn echter niet berekend. Ten opzichte van algehele anesthesie is er ook een besparing op personeelskosten. Wij hebben berekend dat het gaat om een besparing van 92,47 euro (80%) per ingreep (tabel 1), in personeelskosten. Binnen andere vakgebieden is het verrichten van behandelingen onder sedatie in plaats van algehele anesthesie al kosteneffectiever gebleken. [11] Wij verwachten dat dit voor de behandeling van HS onder sedatie ook zo zal zijn.

## CONCLUSIE

De lokale infiltratie anesthesie bij de chirurgische behandeling van hidradenitis suppurativa is zeer pijnlijk. Sedatie-anesthesie is een tijdsefficiënt, kosteneffectief, veilig en patiëntvriendelijk alternatief. Deze vorm van anesthesie heeft dan ook onze voorkeur bij de behandeling van HS.

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Blok JL, van Hattem S, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):243-252. doi:10.1111/bjd.12104
2. Ovardja ZN, Schuit MM, Horst CMAM, Lapid O. Inter- and intrarater reliability of Hurley staging for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):344-349. doi:10.1111/bjd.17588
3. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Current and emerging treatments. *J Am Acad Dermatol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.089
4. Blok JL, Spoo JR, Leeman FWJ, Jonkman MF, Horváth B. Skin-tissue-sparing excision with electrosurgical peeling (STEEP): A surgical treatment option for severe hidradenitis suppurativa Hurley stage II/III. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):379-382. doi:10.1111/jdv.12376
5. Melendez Gonzalez M del M, Sayed CJ. Surgery is an essential aspect of managing patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):979-980. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.008
6. Glass JS, Hardy CL, Meeks NM, Carroll BT. Acute pain management in dermatology Risk assessment and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):543-560. doi:10.1016/j.jaad.2015.04.050
7. Ostad A, Kageyama N, Moy RL. Tumescence anesthesia with a lidocaine dose of 55 mg/kg is safe for liposuction. *Dermatologic Surg*. 1996;22(11):921-927. doi:10.1111/j.1524-4725.1996.tb00634.x
8. Richtlijn: Sedatie en/of analgesie (PSA) bij volwassenen en IC | Documenten | Anesthesiologie.nl. Accessed May 5, 2021. <https://www.anesthesiologie.nl/documenten/richtlijn-sedatie-en-of-analgesie-psa-bij-volwassenen-en-ic>
9. Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). StatPearls Publishing; 2018. Accessed May 5, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722969>
10. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*. Published online 1970. doi:10.1213/00000539-197011000-00020
11. Meulen JF van der, Bongers MY, Coppus SFPJ, et al. The (cost) effectiveness of procedural sedation and analgesia versus general anaesthesia for hysteroscopic myomectomy, a multicentre randomised controlled trial: PROSECCO trial, a study protocol. *BMC Womens Health*. 2019;19(1). doi:10.1186/S12905-019-0742-1

## CORRESPONDENTIEADRES

Ronald Houwing

E-mail: r.houwing@dz.nl





# Botharde papels in het gelaat

E.J.J. Kallen<sup>1</sup>, C.M. Ferrier<sup>2</sup>, C.M. Legierse<sup>3</sup>

Een 59-jarige vrouw met een voorgeschiedenis van acne vulgaris presenteerde zich met reeds 30 jaar bestaande, asymptomatische noduli in het gelaat.



Afbeelding 1: Patiënte met een huidtype IV volgens Fitzpatrick met in het gelaat, met name op de wangen multipele 2-4 mm grote matig scherp begrensde bothard aanvoelende, huidkleurige bolronde noduli en multipele ice-pick scars. Met pijlen een tweetal osteomen aangeduid.

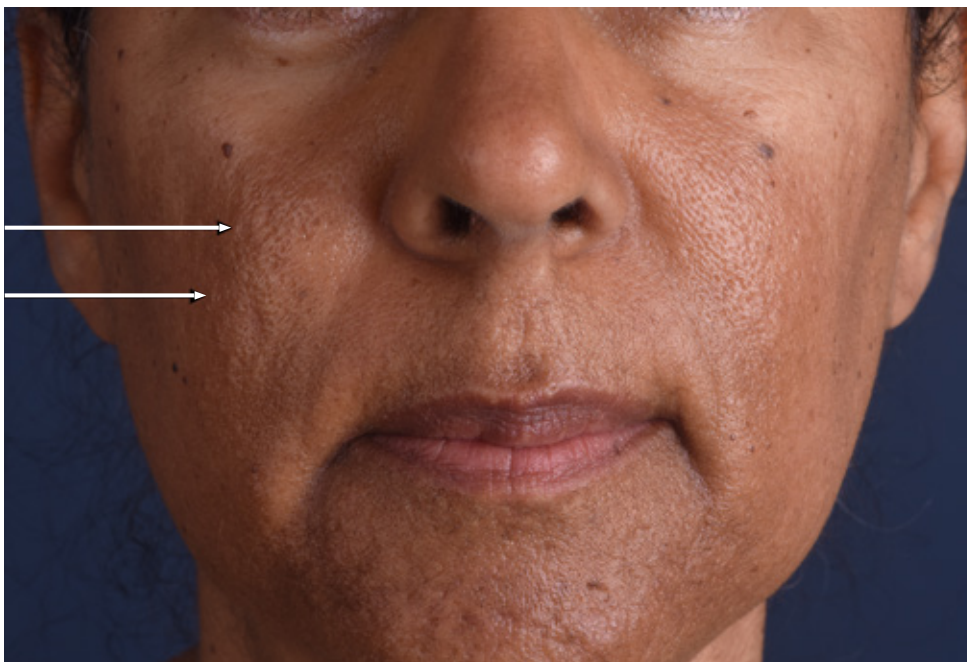
Een 59-jarige vrouw met een voorgeschiedenis van acne vulgaris werd door de huisarts verwezen in verband met bultjes op de wangen die reeds 30 jaar aanwezig zijn. Patiënte ervaart geen klachten en er is nog geen behandeling gestart.

Lichamelijk onderzoek toont een patiënte met huidtype IV volgens Fitzpatrick met in het gelaat, voornamelijk op de wangen, multipele 2-4 mm grote matig scherp begrensde, hard aanvoelende, huidkleurige bolronde noduli en multipele ice-pick scars.

#### Wat is uw diagnose?

1. Acne tarda
2. Multipele miliaire osteomen van de huid
3. Dystrofische calcinosis cutis
4. Trichoepitheliomen

Zie voor de antwoorden plus toelichting pagina 48



Afbeelding 2: Close up beeld van beide wangen. Met pijlen een tweetal osteomen aangeduid.

<sup>1</sup> Voorheen anios Dermatologie, Elkerliek ziekenhuis, Helmond; momenteel arts-onderzoeker dermatologie en allergologie, UMC Utrecht  
<sup>2</sup> Klinisch patholoog, Stichting PAMM, Eindhoven  
<sup>3</sup> Dermatoloog Elkerliek ziekenhuis, Helmond



Adtralza<sup>®</sup>  
(tralokinumab)



**NIEUW**

**ERVAAR TOENEMENDE VOORUITGANG**



De eerste en enige biological specifiek gericht op de neutralisatie van **IL-13**, een sleutelcytokine bij **atopisch eczeem**.<sup>1-3</sup>





# Atypische AGEP bij hydroxychloroquine

J. Schreurs<sup>1</sup>, A.D. Vredenburg<sup>2</sup>, G. Krekels<sup>3</sup>, P. H. van Zwam<sup>4</sup>

Hydroxychloroquine (Plaquenil®) is een regelmatig gebruikt geneesmiddel in de dermatologie. Hierbij kan een AGEP (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose) ontstaan die zich niet altijd typisch hoeft te presenteren. De aanwezigheid van EEM-achtige (erythema exsudativum multiforme) laesies en mucosale betrokkenheid zijn hierbij ook in de literatuur beschreven. [1]

## CASUS

Een 54-jarige vrouw werd aanvankelijk topicaal behandeld met clobetasol lotion in verband met histopathologisch bewezen lichen planopilaris. De huidafwijkingen ten gevolge van de lichen planopilaris bestonden uit cicatriserend haarverlies frontaal, temporaal en in de nek. Tevens verminderde behandeling van de wenkbrauwen. Gezien onvoldoende effect van de clobetasol lotion werd in overleg met patiënte, na screenend onderzoek, gestart met hydroxychloroquine 2dd 200mg/dag. Een week na inname van de medicatie ontwikkelt zij jeukende, branderige, pijnlijke huidafwijkingen op het lichaam en het gelaat. Zij blijkt enige last met eten te hebben wegens pijnlijke plekken in de mond. Ze voelde zich niet ziek.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een klinisch niet-zieke patiënte met verspreid over de romp, in de nek, het gelaat, en in minder mate op de extremiteiten lenticulaire tot nummulaire confluërende, erythemateuze maculae, papels en plaques



Foto 1. Op de rug lenticulaire tot nummulaire confluërende erythemateuze maculae papels en plaques met multiële vesikels en pustels, 1½ week na start hydroxychloroquine.



Foto 2. De geneesmiddelenreactie ter plaatse van de bovenbenen.

met multiële vesikels en pustels. Het Nikolsky (I) fenomeen was negatief. De buccale mucosa rechts vertoonde enig oedeem. Verder werd een tensie van RR 173/103 mmHg gemeten met een pols van 107/min en een temperatuur van 37,1°C

Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndroom (SJS), en het klinisch minder waarschijnlijke toxische epidermale necrolyse (TEN) en erythema exsudativum multiforme (EEM) major.

De hydroxychloroquine werd per direct gestopt. Ook de orale anticonceptiva, welke zij sinds jaren gebruikte, werd gestopt. Patiënte gebruikte verder geen andere medicatie: geen pijnstillers, vitaminetabletten of homeopathische middelen.

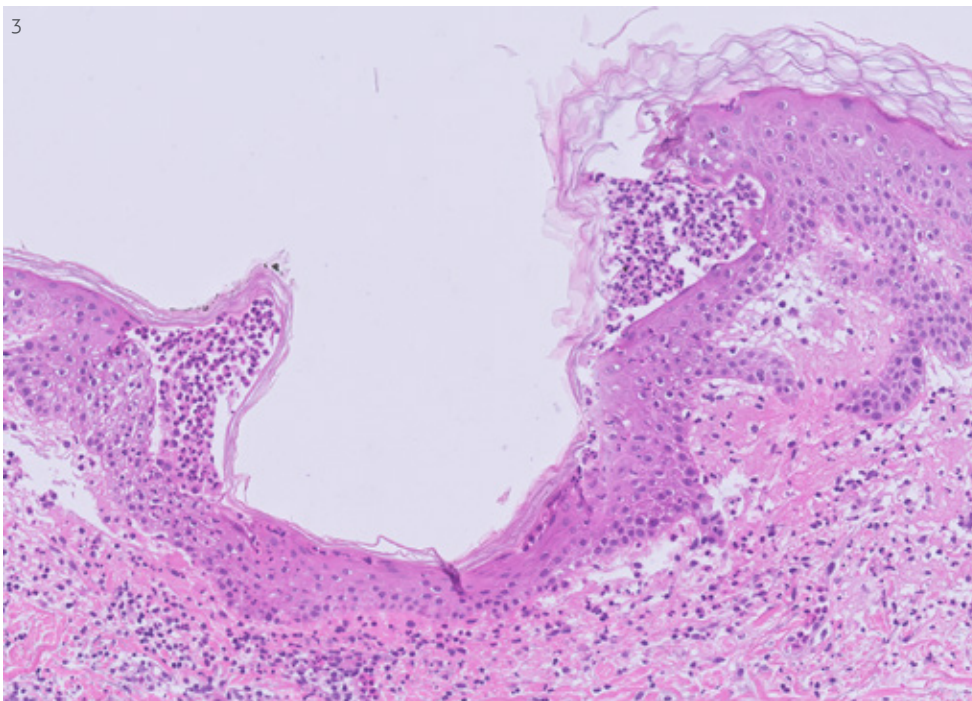
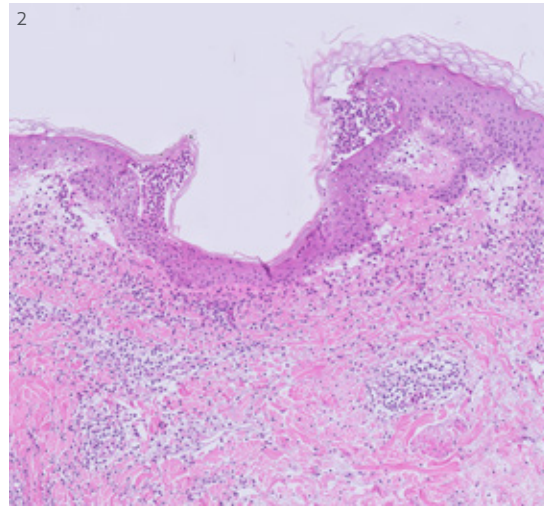
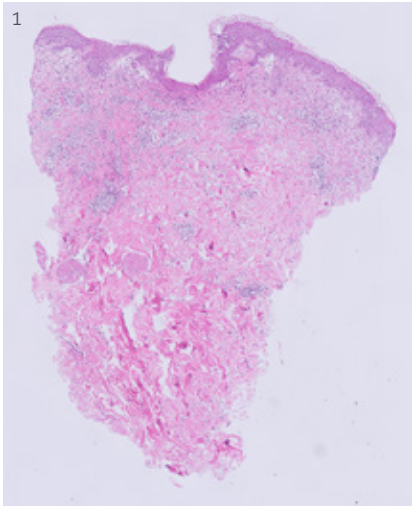
Histopathologisch onderzoek werd cito ingezet en toonde een beeld passend bij AGEP met subcorneale pustels, spongiose, relatief veel subepidermaal oedeem met beginnende subepidermale vesiculatie en een hoogdermaal gemengd ontstekingsinfiltraat inclusief eosinofiele granulocyten. De kera-

<sup>1</sup> Anios Dermatologie Erasmus MC, voorheen anios MohsA, Eindhoven

<sup>2</sup> Dermatoloog, Elkerliek ziekenhuis Helmond, voorheen dermatoloog MohsA, Eindhoven.

<sup>3</sup> Dermatoloog, MohsA, Eindhoven

<sup>4</sup> Patholoog, Stichting PAMM, Laboratorium voor Pathologie, Eindhoven



Afbeelding 1. Hematoxyline-eosinekleuring coupe, 20x vergroting

Afbeelding 2. Hematoxyline-eosinekleuring coupe, 100x vergroting, met subcorneale pustelvorming, omliggend spongiose, infiltratie door neutrofiële granulocyten, onderliggende oppervlakkige dermis met oedeem en naast neutrofiële ook eosinofiele granulocyten.

Afbeelding 3. Hematoxyline-eosinekleuring coupe, 200x vergroting

tinocyten vertoonde een geprikkeld aspect, echter veel Civatte lichaampjes of confluerende necrose werden niet gezien. Er was geen beeld van Stevens-Johnson of een virale component. Bloedonderzoek vertoonde enige verhoging van leukocyten 18.9/nL (4.0-10.0) en neutrofielen 15/nL (1.5-7.5). Verder geen bijzonderheden; met name geen lever- of nierfunctiestoornissen.

De diagnose AGEP werd gesteld. Gestart werd met Prednison 40 mg/dag (gewicht patiënte: 84 kg), clobetasolcrème 2dd voor het lichaam, triamcinoloncrème 1dd voor het gelaat en koelzalf onbepaald. Bij controle na twee dagen, bleef zij een brandend en jeukend gevoel houden en leken de huidafwijkingen wat uit te breiden. Zij had geen last meer in de mond. De vesikels en pustels waren grotendeels verdwenen. Wel werden schietschijflaesies op de handen, armen en benen gezien. De Prednison werd opgehoogd naar 60 mg/dag. Na twee weken verminderde haar klachten aanzienlijk, waardoor de prednison

langzaam kon worden afgebouwd. Na anderhalve maand was patiënte klachtenvrij.

### BESPREKING

Het klinisch beeld van AGEP wordt meestal gekarakteriseerd door (hoge) koorts met huidafwijkingen beginnend in het gezicht of de intertrigineuze gebieden (axillair, inguinaal). Binnen enkele uren verspreidt het naar de rest van het lichaam. De huidafwijkingen kunnen een brandend en jeukend gevoel geven. Bij de helft van de patiënten kan tevens oedeem van het gezicht en de handen, purpura, vesikels, bullae en schietschijflaesies op handpalmen, voetzolen en de romp en mucosale betrokkenheid gezien worden. Ongeveer 20% van de patiënten ontwikkelt betrokkenheid van vitale organen. Meest voorkomend zijn hepatische, renale en/of pulmonale dysfunctie. Na één tot twee weken verdwijnen de laesies en ontstaat desquamatie van de huid. [2,3]

Bij histopathologisch onderzoek wordt spongiose en subcorneale pustelvorming gezien. Meestal zijn oedeem van de papillaire dermis en een gemixt perivasculair ontstekingsinfiltraat aanwezig. In het bloedonderzoek wordt vaak een leukocytose met verhoogde neutrofielen gezien.

De pathogenese van AGEP is nog niet geheel opgehelderd. Er wordt gesteld dat AGEP ontstaat ten gevolge van een anti-geen-antilichaamcomplex dat het complementsysteem zou activeren. Daarnaast bestaat de hypothese dat AGEP een vertraagde overgevoeligheidsreactie is; een huidtest zou in dat geval de diagnose kunnen ondersteunen. [2]

AGEP is een zeldzame plotselinge huiduitslag waarbij gedissemineerd multipole, niet-folliculair gebonden, steriele, miliaire pustels ontstaan op grote gebieden met daarbij oedeem en erytheem. In meer dan 90% van de gevallen is dit medicatie-geïnduceerd. [2] Het ontstaat meestal binnen 48 uur na inname van de medicatie en komt met name voor bij antibiotica (macroliden, aminopenicillines, chinolonen), gevolgd door calcium-kanaal blokkers en hydroxychloroquine. [4] De incidentie wordt geschat op 1 tot 5 gevallen per miljoen personen per jaar. [5]

Bij tijdige herkenning is de prognose van AGEP goed.

Behandeling bestaat uit het stoppen van de vermoedelijk inducerende medicatie. De huidafwijkingen verdwijnen daarna meestal vanzelf binnen twee weken. De presentatie van AGEP kan variëren. Het onderscheid met andere ernstige ziektebeelden als SJS/TEN, waarmee overlap kan bestaan, is soms lastig te maken. Patiënten met comorbiditeiten en uitgebreide mucosale betrokkenheid hebben een slechtere prognose. De mortaliteit is ongeveer 5% en wordt meestal veroorzaakt door multi-organafalen en gedissimineerde intravasculaire coagulatie. Naast het staken van het verdachte medicament zijn topicale corticosteroiden en in ernstige gevallen kortdurend orale prednison te overwegen. Antibiotica zijn alleen geïndiceerd bij een superinfectie. [6]

Concluderend wordt AGEP beschouwd als een van de meest heftige reacties op een geneesmiddel.

De aanwezigheid van koorts is een voorspeller voor een verlengde behandelduur. Hierbij wordt hydroxychloroquine geïnduceerde AGEP met EEM-achtige laesies gekarakteriseerd door een recalcitrant ziektebeloop. [2]

## LEERPUNTEN

- Hydroxychloroquine is een regelmatig gebruikt geneesmiddel in de dermatologie waarbij AGEP kan optreden.
- AGEP kan zich tevens presenteren met EEM-achtige laesies (ook wel schietschijflaesies / target-lesions genoemd) en mucosale betrokkenheid.
- Hoeksteen van de behandeling is het luxerende geneesmiddel opsporen en staken. Topicale en zo nodig systemische corticosteroiden zijn te overwegen.

## TREFWOORDEN

AGEP - acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

– hydroxychloroquine - EEM-achtige laesies - erythema exudativum multiforme - mucosale afwijkingen

## KEYWORDS

AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis  
– hydroxychloroquine - EEM-like lesions - erythema multiforme-like lesions - erythema exudativum multiforme - mucous membrane involvement

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Coleman I, Ruiz G, Brahmhatt S, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis and Stevens-Johnson syndrome overlap due to hydroxychloroquine: a case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):210.
2. Nili A, Zarei E, Ghamari A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with a focus on hydroxychloroquine: A 10-year experience in a skin hospital. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(Pt B):107093.
3. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol.* 2013;169: 1223-1232.
4. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007 Nov;157(5):989-96.
5. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001 Mar;28(3):113-9.
6. Szaatkowski J, Schwartz, R. A. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;73(5), 843-848.

## CORRESPONDENTIEADRES

Joep Schreurs

E-mail: j.schreurs@erasmusmc.nl



# Secukinumab als experimentele behandeling voor morbus Sjögren met SLE-achtige huidafwijkingen

Q. Yin<sup>1</sup>, K.V. Kwee<sup>1</sup>, M. Tjioe<sup>2</sup>

Secukinumab wordt steeds vaker toegepast in de dermatologische en reumatologische praktijk voor onder andere de behandeling van psoriasis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica. Wij presenteren een off-label behandeling met secukinumab bij een patiënt met morbus Sjögren en SLE-achtige huidafwijkingen.

## INTRODUCTIE

Interleukine-17 (IL-17) is een pro-inflammatoire cytokine dat een belangrijke rol speelt in de afweer tegen extracellulaire bacteriën en schimmels op het epitheel en de mucosa. Een verstoring van de IL-17 homeostase is geassocieerd met het ontstaan van chronisch inflammatoir immuungemedieerde aandoeningen. [1] Diverse biologische middelen die aangrijpen op IL-17 worden in de dermatologische en reumatologische praktijk toegepast voor onder andere de behandeling van psoriasis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica. Secukinumab is een humaan monokonaal antilichaam dat selectief aan IL-17A bindt en hiermee de interactie van IL-17A met diens receptor blokkeert en zo ook de opvolgende pathways waarin de immuunrespons wordt bewerkstelligd. In dit artikel presenteren we een patiënte met morbus Sjögren met systemische lupus erythematosus (SLE)-achtige huidafwijkingen die off-label behandeld werd met secukinumab.

## CASUS

Een patiënte van 71 jaar had al jaren jeukende erythemateuze plaques verspreid over de hals, romp, en bovenarmen (figuur 1a). Zij had ook last van een droog neusslijmvlies en pijnlijke gewrichten. De diagnose morbus Sjögren met SLE-achtige huidafwijkingen werd gesteld na histologische en serologische onderzoeken in een academisch ziekenhuis. Patiënte werd behandeld door meerdere dermatologen in de periferie en academie met de huidige beschikbare middelen. De toegepaste behandelingen waren systemische medicatie waaronder methotrexaat 15 mg wekelijks, prednison 20 mg dagelijks, azathioprine 50 mg dagelijks en plaquenil 200 mg dagelijks, meerdere topische corticosteroiden tot klasse IV en pimecrolimuscrème. Deze behandelingen hadden geen effect.

Op onze polikliniek werd off-label een proefbehandeling met secukinumab gestart. Volgens het psoriasisbehandelschema kreeg patiënte een oplaaddosis secukinumab s.c. van 300 mg



Figuur 1a. M. Sjögren en SLE-achtige huidafwijkingen voor start van behandeling.

eenmaal per week in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door secukinumab s.c. 300 mg eenmaal per maand. Vooraf werd een Quantiferon test en laboratoriumonderzoek verricht, inclusief het volledig bloedbeeld, de nierfunctie en leverenzymen. Het laboratoriumonderzoek werd maandelijks herhaald. Het effect van de behandeling werd geëvalueerd na 3 maanden via foto's, Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores en patiënt gerapporteerde pijn- en jeukcores op een numerieke schaal (NRS). Na 10 weken werd besloten de proefbehandeling te staken in verband met verslechtering van ziekte (figuur 1a en figuur 1b). De plekken waren uitgebreid in grootte en lokalisatie en de jeukklachten waren toegenomen, waarbij de gerapporteerde NRS van 5 (baseline) was toegenomen tot 9. De DLQI-scores bleven onveranderd. Er zijn geen adverse events opgetreden gedurende de behandeling.

<sup>1</sup> Anios Dermatologie

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom/Rosendaal



Figuur 1b. Verergering van de SLE-achtige huidafwijkingen na 10 weken behandeling met secukinumab

## BESPREKING

Morbus Sjögren is een chronisch systemische auto-immuunaandoening die typisch gekenmerkt wordt door xerostomie en siccaklachten. Het kan verschillende orgaansystemen aantasten, waaronder de longen, de nieren, het maag-darmstelsel, de huid, het bewegingsstelsel en het zenuwstelsel, met bijhorende uitingen zoals artralgieën, vasculitis, perifere neuropathie, nierfalen en interstitiële longziekten. Het syndroom van Sjögren komt regelmatig samen voor met andere auto-immuunaandoeningen zoals SLE. In een systematische review naar de epidemiologie van polyautoimmunitet van het syndroom van Sjögren, blijkt uit 13 geïncludeerde studies dat de prevalentie van het syndroom van Sjögren bij patiënten met SLE 5-22% betreft, met een gepoolde prevalentie van 13,96% (95% CI 8,88-19,04). [2] In de literatuur wordt beschreven dat IL-17 een essentiële rol speelt in de pathofysiologie van morbus Sjögren en SLE. Therapie gericht op IL-17 wordt gesuggereerd als een veelbelovende behandeling voor deze indicaties. [1,3] Een systematische review van 45 studies toonde dat de expressie van IL-17 in serum, traanvocht, speeksel en speekselklieren is toegenomen bij patiënten met morbus Sjögren vergeleken met de controlegroep. [3] Een andere review beschreef het effect van IL-17 in morbus Sjögren, waaronder het uitlokken van de activatie en maturatie van B-cellen en hiermee de productie van antilichamen, die op hun beurt de IL-17 productie verder stimuleren. De toename van IL-17 resulteert in de stijging van pro-inflammatoire cytokinen, chemokinen en andere mediators die een immuunrespons triggeren en weefselschade induceren. [1] Ondanks aanwijzingen in de literatuur voor de rol van IL-17 in morbus Sjögren en SLE en daarmee gepaard gaande therapeutische mogelijkheden met anti-IL-17, heeft onze patiënt klinisch geen effect ondervonden van de behandeling met secukinumab. Retrospectieve serumanalyse toonde dat IL-17 niet verhoogd was (<10 pg/ml) bij deze patiënte, wat suggereert dat IL-17 niet de prominente trigger is voor de opeenvolgende ontstekingsprocessen in deze patiënt. Dit is een mogelijke verklaring voor de inadequate respons van anti-IL-17 in deze casus. We suggereren dat een voorafgaande analyse van IL-17 in het serum en in de aangedane laesies kan bijdragen aan de voorspelling van het effect van secukinumab

op de klinische symptomen bij patiënten met morbus Sjögren en SLE-achtige huidafwijkingen.

Concluderend trad bij onze patiënte met morbus Sjögren en SLE-achtige huidafwijkingen die off-label secukinumab ontving niet de klinische verbetering op die gebaseerd op de pathofysiologie te verwachten viel. Studies die de pathofysiologie verder ophelderen zijn noodzakelijk om de juiste therapeutische aangrijpingspunten en behandeling te vinden. Belangrijk is dan ook om de duur, potentiële systemische bijwerkingen en kosten van behandeling mee te wegen.

## LEERPUNTEN

- Secukinumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat de interactie tussen IL-17A en de IL-17A receptor verhindert en wordt toegepast als behandeling bij chronisch inflammatoir immuungemedieerde aandoeningen waarbij IL-17A een belangrijke rol speelt.
- IL-17A heeft een essentiële rol in de pathofysiologie van morbus Sjögren en SLE. Een voorafgaande analyse van IL-17 in het serum en in de aangedane laesies zou bijdragend kunnen zijn voor de voorspelling van het effect van secukinumab op de klinische symptomen bij patiënten met morbus Sjögren en SLE-achtige huidafwijkingen.

## TREFWOORDEN

Secukinumab - IL-17 – Sjögren - SLE

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

*Novartis heeft op verzoek van de behandelaren secukinumab verstrekt in lijn met hun Managed Access Program. De patiënte is geïnformeerd over de bijdrage van Novartis en de off-label aard van deze behandeling. Informed consent werd voorafgaand aan de behandeling verkregen van de patiënte.*

## LITERATUUR

1. Rafael-Vidal C, Pérez N, Altabás I, Garcia S, Pego-Reigosa JM. Blocking IL-17: a promising strategy in the treatment of systemic rheumatic diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7100
2. Alani N, Henty JR, Thompson NL, Jury E and Ciurtin C. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol.* 2017, doi: 10.1080/03009742.2017.1324909
3. Zhang LW, Zhou PR, Wei P, Cong X, Wu LL, Hua H. Expression of interleukin-17 in primary Sjögren's syndrome and the correlation with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Scan J Immunol.* 2018;87:e12649

## CORRESPONDENTIEADRES

Milan Tjioe

E-mail: m.tjioe@bravis.nl



# Een zeldzaam ziektebeeld: perineale nodulaire induratie bij een gezonde amateurwielrenner

J.A.M.P. Amkreutz<sup>1</sup>, R.E.J. Roach<sup>2</sup>

Perineale nodulaire induratie (PNI) is een zeldzame, benigne aandoening die voornamelijk bij wielrenners voorkomt. De aandoening uit zich doorgaans als pijnlijke ronde tot strengvormige nod(ul)i op het perineum, die ontstaan als gevolg van een toegenomen druk. Wij presenteren hier een casus van een mannelijke patiënt met PNI om zo meer bekendheid te geven aan dit ziektebeeld en een vroegtijdige herkenning ervan te stimuleren.

## CASUS

Een 39-jarige mannelijke patiënt met een blanco voorgeschiedenis werd gezien op de polikliniek dermatologie in verband met sinds twee jaar bestaande pijnlijke, recidiverende ontstekingen op het zitvlak. Patiënt was in zijn vrije tijd fervent amateurwielrenner, waarbij hij zo'n twee tot drie keer per week lange afstanden fietste. De pijnklachten speelden met name op na deze fietstochten. Bij lichamelijk onderzoek waren vanaf het perineum richting de tuberi ischiadici bilaterale mild erythemateuze strengvormige fibreuze nodi palpabel (afbeelding 1). Op het scrotum en in het perianale gebied waren geen andere afwijkingen zichtbaar. Op basis van de anamnese en het klinisch beeld werd de diagnose perineale nodulaire induratie gesteld.

## BESPREKING

Perineale nodulaire induratie (PNI), ook bekend als 'ischiatisch hygroom', 'accessoire testikel', 'derde testikel' of 'biker's nodule', is een aandoening die voornamelijk voorkomt bij fanatieke wielrenners. [1] De precieze incidentie is niet bekend, mogelijk omdat patiënten vanwege schaamte terughoudend zijn in het raadplegen van een arts en doordat artsen de klachten onvoldoende herkennen. De aandoening lijkt echter vaker voor te komen naarmate er meer uren op de fiets worden doorgebracht. Patiënten presenteren zich met drukpijn in het perineale gebied die verergert na een fietstocht of na langdurig zitten. Ook zonder druk kunnen de afwijkingen echter (zeurende) pijnklachten geven. Hoewel PNI met name in de mannelijke patiëntenpopulatie wordt gerapporteerd, kan de aandoening in zeer zeldzame gevallen ook voorkomen bij vrouwelijke fietsers. [2,3] Mannen hebben waarschijnlijk een hoger risico op het ontwikkelen van PNI vanwege de puntigere vorm en het dichter tegen elkaar aan liggen van de tuberi ischiadici ten opzichte van de vrouw (afbeelding 2). Daarnaast



Afbeelding 1. Mild erythemateuze, strengvormige fibreuze nodi vanaf het perineum richting de tuberi ischiadici.

is deze aandoening beschreven bij paardrijders en bij iemand die beroepshalve rijdende grasmaaiers uittestte. [4]

PNI uit zich als 2-3 cm grote fibreuze tot elastisch aanvoelende nod(ul)i met een kenmerkende lokalisatie dorsaal van het scrotum, nabij het tuber ischiadicum. [5] In de meerderheid van de gevallen is er sprake van symmetrische nod(ul)i aan elke kant van de raphe, maar een unilaterale zwelling op of naast de middellijn kan ook worden waargenomen. [6]

Etiologisch wordt gesuggereerd dat een chronische, langdurige druk op het perineale bindweefsel leidt tot perineale

<sup>1</sup> Masterstudent geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag



microtraumata, met druknecrose als gevolg. [7] Een bijkomende factor is degeneratie van het subcutane weefsel door continue frictie en trillingen van het zadel tijdens het fietsen, waardoor (myo)fibroblastische proliferatie optreedt. [8,9]

In de meeste gevallen van PNI volstaat een gedegen anamnese en lichamelijk onderzoek voor het stellen van de diagnose. Eventueel kan echografie of MRI worden ingezet, met name om andere scrotale pathologie uit te sluiten. [3] Histopathologisch kan het uiterlijk van PNI variëren en kan de morfologie enige gelijkenis vertonen met die van ischemische fasciitis. [5] In de meeste gevallen van PNI is er sprake van degeneratieve veranderingen (myxoïde degeneratie, collageendegeneratie), vetnecrose en worden pseudocystische holtes waargenomen. [5,6]

De behandeling van PNI stoelt op het beperken van progressie en ongemak door het zoveel mogelijk wegnemen van causale factoren. [5] Hierbij kan het advies worden gegeven aan patiënten om minder te fietsen en ergonomische maatregelen te treffen om de drukverdeling op het zitvlak te optimaliseren, waaronder het aanpassen van het zadel, het dragen van de juiste fietskleding of het gebruiken van smeermiddel in het perineale gebied. [4] In het geval van kleine afwijkingen kan behandeling met intralesionale corticosteroiden effectief zijn. [10] Chirurgische behandeling van PNI valt te overwegen in het geval van grote afwijkingen, waarbij de techniek afhankelijk is van de grootte en locatie van de te verwijderen massa. [4,6] Bij chirurgische excisie dient echter rekening te worden gehouden met de kans op littekenvorming met pijnklachten gelijkend op de oorspronkelijke klachten.

## BELOOP

Onze patiënt kreeg mondelinge en schriftelijke uitleg over de diagnose. Erkenning van zijn klachten en informatie over de diagnose waren op dit moment voor hem voldoende. In overleg met patiënt werd daarom gekozen voor een conservatief



A. vooraanzicht

B. vooraanzicht

Afbeelding 2. Geslachtsverschillen in de bekkenvorm van vrouw (A) en man (B). Uit: Bernard N. Tillman – Springer Anatomische Atlas (afbeelding 5.176).

beleid, waarbij het advies werd gegeven om regelmatig zadelaanpassingen te doen en de betreffende huid optimaal te beschermen met emolliëns. Indien in de toekomst alsnog een behandelwens bestaat, zal hij contact met ons opnemen.

## LEERPUNTEN

- Perineale nodulaire induratie is een zeldzame huidaandoening die voornamelijk voorkomt bij mannelijke wielrenners.
- De aandoening wordt vaak onvoldoende (tijdig) herkend door artsen.
- De presentatie varieert van unilaterale tot bilaterale nod(ul)j dorsaal van het scrotum, nabij de tuberi ischiadici.
- De diagnose kan gesteld worden op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Chirurgische excisie is de enige definitieve behandeling. Hierbij dient rekening te worden gehouden met pijnklachten gelijkend op de oorspronkelijke klachten als gevolg van postoperatieve littekenvorming. In het geval van kleine afwijkingen kan behandeling met intralesionale corticosteroiden effectief zijn.

## TREFWOORDEN

perineale nodulaire induratie - aan fietsen gerelateerde urogenitale aandoening - biker's nodule - ischiatisch hygroom - derde testikel

## KEYWORDS

perineal nodular induration - bicycling related urogenital disorder - biker's nodule - ischiatic hygroma - third testicle

## GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. De Cima A, Pérez N, Ayala G. MR imaging findings in perineal nodular induration ("cyclist's nodule"): A case report. *Radiol Case Rep.* 2020 May 21;15(7):1091-1094.
2. Devers KG, Heckman SR, Muller C, Joste NE. Perineal nodular induration: a trauma-induced mass in a female equestrian. *Int J Gynecol Pathol.* 2010 Jul;29(4):398-401.
3. Norman M, Vitale K. "Bumpy" ride for the female cyclist: A rare case of perineal nodular induration, the ischial hygroma. *Int J Surg Case Rep.* 2020;73:277-280.
4. Awad MA, Murphy GP, Gaitner TW, Osterberg EC, Sanford TA, Horvai AE et al. Surgical excision of perineal nodular induration: A cyclist's third testicle. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(5):E244-E247.
5. De Saint Aubain Somerhausen N, Geurde B, Couvreur Y. Perineal nodular induration: the 'third testicle of the cyclist', an underrecognized pseudotumor. *Histopathology.* 2003;42:615-6.
6. Asselbergs CPE, Loeff JM, de Jongh GJ, de Winter ThC. Perineale nodulaire induratie: een zeldzame perineale zwelling bij fietsers. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A58.
7. Creff A, Melki F, Ceccaldi M, Ceccaldi MA, Aubert Y. L'hygroma ischiatique ou "troisième testicule du stayer". Réflexion à propos de l'étiopathogénie, du traitement et de la prévention. *Med Sport.* 1985;59:296-300.
8. Leibovitch I, Mor Y. The vicious cycling: bicycling related urogenital disorders. *Eur Urol.* 2005;47:277-87.
9. McCluggage WG, Smith JH. Reactive fibroblastic and myofibroblastic proliferation of the vulva (Cyclist's Nodule): A hitherto poorly described vulval lesion occurring in cyclists. *Am J Surg Pathol.* 2011 Jan;35(1):110-4.
10. Köhler P, Utermann S, Kahle B, Hartschuh W. "Biker's nodule" - die perineale knotige Induration des Radsportlers. *Hautarzt.* 2000 Oct;51(10):763-5.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Rachel Roach

E-mail: r.roach@haaglandenmc.nl



# Een vrouw met lineaire huidafwijkingen op het been

S.G. Plug<sup>1</sup>, T.M. Teune<sup>2</sup>, T. van Meurs<sup>3</sup>

Een 27-jarige vrouw met blanco voorgeschiedenis bezocht de poli dermatologie wegens 1 jaar bestaande, asymptomatische huidafwijkingen op het rechterbeen. Vanaf de lies tot aan de enkel werden in een lineaire distributie multipele matig-scherp begrensde rood-bruine maculae, papels en plaques

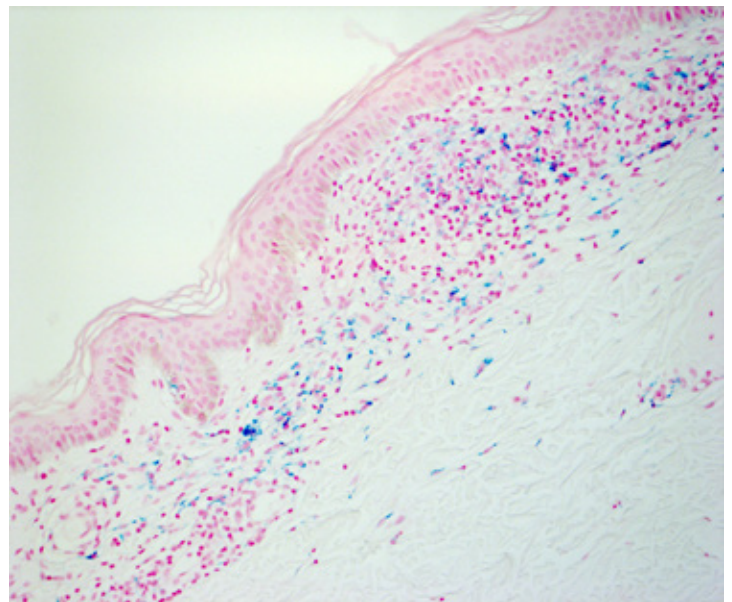
gezien (afbeelding 1 en 2). Er waren geen tekenen van veneuze insufficiëntie. De huid van het linkerbeen was niet afwijkend. Er werd een huidbiopt genomen welke histopathologisch werd onderzocht (afbeelding 3).



Afbeelding 1. Vanaf de lies tot aan de enkel zijn in een lineaire distributie multipele matig-scherp begrensde rood-bruine maculae, papels en plaques te zien.



Afbeelding 2. Op het been zijn multipele matig-scherp begrensde rood-bruine maculae te zien.



Afbeelding 3. Histologie toont een gering focaal lichenoid infiltraat en hoog dermaal ijzerpigment.

## Wat is uw diagnose?

- ILVEN
- Unilaterale lineaire capillairitis
- Lichen striatus
- Lineaire lichen planus

[Zie voor de antwoorden plus toelichting pagina 49](#)

<sup>1</sup> Destijds anios Dermatologie Maasstad Ziekenhuis. Momenteel aios Dermatologie LUMC

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling pathologie Maasstad Ziekenhuis

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

# Nieuwe 5-daagse topische behandeling voor AK



 **KLISYRI**<sup>®</sup> ▼  
tirbanibuline 10mg/g zalf

Nu beschikbaar en volledig vergoed

## Hard voor AK, zacht voor de huid<sup>1,2</sup>



### Nieuwe MoA voor de behandeling van AK<sup>3,4</sup>

Gericht op het induceren van apoptose waardoor geen uitgebreide ontsteking ontstaat



### Volledige AK clearance<sup>2</sup>

Bij patiënten in het gezicht (49%-62%)<sup>#</sup> of op de hoofdhuid (27%-45%)<sup>§</sup>



### Goed verdragen behandeling<sup>1</sup>

De meest voorkomende bijwerkingen zijn lokale huidreacties zoals erytheem en schilfering. Deze zijn veelal mild tot matig van ernst en van voorbijgaande aard



### Korte behandelingsduur<sup>1</sup>

Eenmaal daags lokaal aanbrengen gedurende 5 achtereenvolgende dagen op max. 25 cm<sup>2</sup>

Klisyri<sup>®</sup> is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid.<sup>1</sup>

AK: actinic keratosis LSRs: local skin reactions <sup>#</sup>vs vehiculum: (p<0.0001) <sup>§</sup>vs vehiculum: 3%-13% (p<0.0001) ▼ Dit product is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Voor referenties en de verkorte productinformatie zie elders in dit blad.



# Flushing na alcohol: niet zo onschuldig als het lijkt

C.C.L.M. van Schaik<sup>1</sup>, E.A. Hamminga<sup>2</sup>, M.E.W.A. Albers<sup>3</sup>

## CASUS

Een 22-jarige man kwam op de polikliniek dermatologie in verband met het ontstaan van een scherp begrensde roodheid in het gelaat, doorlopend tot in de hals, 15 minuten na het drinken van alcohol. Het effect ontstaat al na één alcoholische consumptie. Hierbij krijgt hij soms een benauwd gevoel. De roodheid neemt na een half uur langzaam spontaan af. Zolang de man alcohol blijft drinken, trekt de roodheid nooit helemaal weg. Hij is overigens gezond en gebruikt geen medicatie (afbeelding 1 en 2).

Patiënt is student en drinkt ongeveer 40 eenheden alcohol (bier) per week. Hij is niet sneller dronken dan andere mensen. Bij sterke drank zijn de klachten heviger met soms ook roodheid van het coeur. Momenteel drinkt hij voorafgaand aan alcoholconsumptie water waarna zijn klachten minder hevig zijn. Antihistaminica hebben geen effect op de klachten. Brimonidinegel vermindert de roodheid zonder bijkomende duizeligheid of andere klachten. Er is echter sprake van een inconsistent effect.

De familieanamnese vertelt dat zijn zus, moeder en een neef en een nicht van moeders kant ook roodheid van het gelaat krijgen na het drinken van alcohol. Zijn nicht wordt er ook ziek van, met misselijkheid en braken, waardoor zij helemaal geen alcohol drinkt. Oma van moeders kant is van deels Chinese afkomst.

## BESPREKING

Wanneer sprake is van flushing van het gelaat na alcoholconsumptie, eventueel met palpitations, misselijkheid en hoofdpijn, en een Aziatische achtergrond dan kan men ervan uitgaan dat er sprake is van een ALDH2-deficiëntie, een tekort aan het enzym acetaldehyde dehydrogenase-2.

Ruim 8% van de wereldbevolking heeft een ALDH2-deficiëntie waarvan het merendeel afkomstig is uit Oost-Azië. [1] Naar schatting heeft 30-50% van de Oost-Aziatische bevolking een polymorfisme in het gen dat voor het ALDH2-enzym codeert. [2] Flushing van het gelaat ongeveer 30-60 minuten na het drinken van alcohol is daar een bekend fenomeen. Het wordt daarom ook wel het 'Asian Flush Syndrome' genoemd. [3]



Afbeelding 1.



Afbeelding 2.

Het acetaldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2)-gen codeert voor het enzym 'acetaldehyde dehydrogenase 2'. Acetaldehyde dehydrogenase speelt een grote rol in de oxidatieve omzetting van alcohol in het lichaam. [2] Het veelvoorkomende polymorfisme in het ALDH2-gen resulteert in een deficiëntie van dit enzym waardoor acetaldehyde minder goed geoxideerd kan worden en gaat stapelen bij alcoholconsumptie. [1,4] Acetaldehyde triggert de afgifte van catecholamines. Fysiek uit zich dit door flushing van het gelaat, palpitations, misselijkheid en hoofdpijn. [1,5] Vasodilatatie veroorzaakt het erytheem in het gelaat.

De verhoogde concentratie acetaldehyde veroorzaakt ook oxidatieve stress waardoor DNA-schade ontstaat. [2] Een ALDH2-deficiëntie op zich vormt geen gevaar, maar wel in combinatie met alcoholconsumptie. Het verhoogde toxische acetaldehyde als gevolg van alcoholgebruik bij mensen met een ALDH2-deficiëntie geeft een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van verschillende vormen kanker, waaronder orofarynx-, larynx-, oesophagus-, maag- en coloncarcinoom.

<sup>1</sup> Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Diaconessenhuis Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Diaconessenhuis Utrecht

<sup>3</sup> Aios klinische genetica, Divisie Laboratoria, Apotheek en Biomedische Genetica, Genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht

[5,6,7] Een artikel uit PLoS medicine uit 2009 concludeert, op basis van vijf internationale studies tussen 1981 en 2007, dat mensen met flushing na alcohol een veel hoger risico hebben op het krijgen van oesophaguscarcinoom dan mensen zonder flushing. [8] Het risico wordt uitgesplitst in matig (1-9 eenheden per week), gemiddeld (9-18 eenheden per week) en zwaar (> 18 eenheden per week) alcoholgebruik. Mensen zonder flushing na alcohol hebben daarbij oddsratio's van 1,3, 10,1 en respectievelijk 15,6 op het krijgen van oesophaguscarcinoom. De oddsratio's van mensen met flushing na alcohol zijn beduidend hoger: 6,7, 42,7 en respectievelijk 72,9. [9]

Vanwege de verhoogde kans op het ontwikkelen van verschillende vormen van kanker moet alcoholconsumptie worden ontraden bij mensen met een ALDH2-deficiëntie, ongeacht de ernst van de symptomen. De applicatie van brimonidinegel, 0,33%, een half uur voor alcoholconsumptie kan de flushing verminderen. [10] Antihistaminica worden ook geopperd als behandeling voor de flushing, omdat acetaldehyde ook een histamine-afgifte veroorzaakt. Het bewijs hiervoor is echter niet van hoge kwaliteit en in combinatie met alcohol kan het sederende effect gevaarlijk zijn. [11,12]

Patiënt werd verwezen naar de afdeling klinische genetica van het UMC Utrecht ter bevestiging van de diagnose ALDH2-deficiëntie. In Nederland wordt geen DNA-onderzoek naar het ALDH2-polymorfisme verricht. De flushing reactie is het fenotype van het ALDH2-polymorfisme en daarmee is al voldoende bewijs voor een ALDH2 deficiëntie. [13] Aangezien hij en een aantal familieleden (van deels Chinese afkomst) de flushingreactie hebben, is het vrijwel zeker dat zij drager zijn van het veelvoorkomende ALDH2-polymorfisme. Meneer werd voorgelicht over de betekenis hiervan en werd geadviseerd om geen alcohol te drinken.

#### LEERPUNTEN

- Bij flushing van het gelaat na alcoholconsumptie moet men bedacht zijn op een ALDH2-deficiëntie.
- ALDH2-deficiëntie in combinatie met alcoholgebruik is geassocieerd met een sterk verhoogd risico op alcohol gerelateerde vormen van kanker.
- Alcoholconsumptie moet worden ontraden bij mensen met een ALDH2-deficiëntie.

#### LITERATUUR

1. Gross ER, Zambelli VO, Small BA, et al. A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2\*2 variant. *Annu Rev Pharmacol. Toxicol.* 2015;55:107-127.
2. Li R, Zhao Z, Sun M, Luo J, Xiao Y. ALDH2 gene polymorphism in different types of cancers and its clinical significance. *Life Sci.* 2016 Feb 15
3. Chao HM. Alcohol and the mystique of flushing. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995 Feb;19(1):104-9.
4. Chen CH, Sun L, Mochly-Rosen D. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases. *Cardiovasc Res.* 2010;88:51-57.
5. Yu C, Guo Y, Bian Z, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Association of low-activity ALDH2 and alcohol consumption with risk of esophageal cancer in Chinese adults: A population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2018 Oct 1;143(7):1652-1661.
6. Matejic M, Gunter MJ, Ferrari P. Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence. *Carcinogenesis.* 2017 Sep 1;38(9):859-872.
7. Ono A, Inoue M, Sawada N, et al. JPHC Study Group. Impact of alcohol drinking on cancer risk with consideration of flushing response: The Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort (JPHC study). *Prev Med.* 2020 Feb 11;133:106026
8. Brooks PJ, Enoch MA, Goldman D, et al. The alcohol flushing response: an unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption. *PLoS Med.* 2009;6(3):e50.
9. Yokoyama T, Yokoyama A, Kato H, et al. Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Nov;12(11 Pt 1):1227-33.
10. Yu WY, Lu B, Tan D, et al. Effect of topical brimonidine on alcohol-induced flushing in Asian individuals: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Feb 1;156(2):182-185.
11. Miller NS, Goodwin DW, Jones FC, et al. Histamine receptor antagonism of intolerance to alcohol in the Oriental population. *J Nerv Ment Dis.* 1987 Nov;175(11):661-7.
12. Tan OT, Stafford TJ, Sarkany I, et al. Suppression of alcohol-induced flushing by a combination of H1 and H2 histamine antagonists. *Br J Dermatol.* 1982 Dec;107(6):647-52.
13. Yokoyama A, Oda J, Iriguchi Y, et al. A health-risk appraisal model and endoscopic mass screening for esophageal cancer in Japanese men. *Dis Esophagus.* 2013 Feb-Mar;26(2):148-53

#### CORRESPONDENTIEADRES

Charlotte van Schaik

E-mail: cvschaik@diakhuis.nl



# Niet-invasieve evaluatie van huidparameters, met focus op rosacea

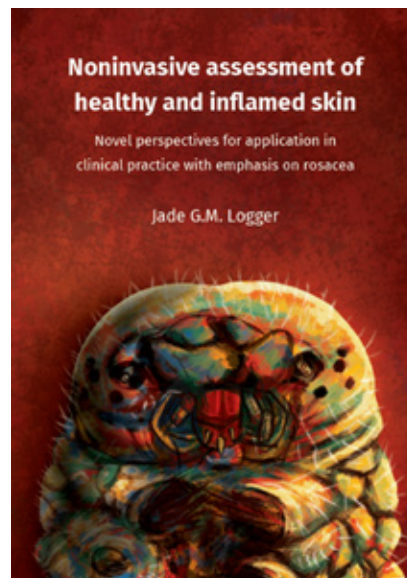
J.G.M. Logger

Op 28 juni 2021 verdedigde Jade Logger haar proefschrift getiteld *Noninvasive assessment of healthy and inflamed skin. Novel perspectives for application in clinical practice with emphasis on rosacea* aan de Radboud Universiteit te Nijmegen. Haar promotor was prof. dr. Elke de Jong en haar copromotoren dr. Rieke Driessen en dr. Piet van Erp (allen Dermatologie, Radboudumc).

Onze huid vormt een belangrijke eerste barrière tegen potentieel schadelijke invloeden van buitenaf zoals bacteriën, chemicaliën, UV-licht, en mechanische schade. Ook voorkomt de huidbarrière overmatig waterverlies via de huid. De huidbarrière wordt voornamelijk gevormd door het stratum corneum (SC). De staat van de huidbarrière is objectief te meten met niet-invasieve apparatuur die de cutane morfologie in kaart brengt (*imaging*), en die de functie van de barrière meet middels biofysische huidkenmerken (bijvoorbeeld transepidermaal waterverlies [TEWL], waterinhoud, erytheem). Als de huidbarrière verstoord is, kan de huid uitdrogen en kan er tevens inflammatie optreden. Een verstoorde barrière komt onder andere voor bij inflammatoire dermatosen zoals eczeem, psoriasis, en mogelijk ook rosacea. Het doel van dit proefschrift was het evalueren van nieuwe en bestaande niet-invasieve beeldvormende en biofysische methoden in gezonde en ontstoken huid in de dagelijkse klinische praktijk, met focus op rosacea.

## BEELDVORMENDE EN BIOFYSISCHE TECHNIEKEN

In hoofdstuk 2.1 onderzochten we de waarde van de Epsilon<sup>®</sup>, een meetinstrument dat middels een array van sensoren de waterinhoud van de huid meet, gecombineerd met een morfologisch beeld van het SC op basis van de variatie in het gemeten watergehalte. We vonden significante verschillen tussen waterinhoud van het SC van verschillende anatomische regio's; de wang had de hoogste waterinhoud, gevolgd door de onderarm, abdomen, rug, en kuit. Ook vonden we dat de Epsilon<sup>®</sup> consistent lagere waarden meet vergeleken met conventionele, vergelijkbare tools die maar één sensor hebben. Dit kan verklaard worden doordat de Epsilon<sup>®</sup> waterinhoud nauwkeuriger meet dan conventionele tools; de meting blijft beperkt tot het SC, het apparaat corrigeert voor tijdsafhankelijke occlusie-effecten, en er vinden meerdere metingen tegelijkertijd plaats die gebruikt kunnen worden voor een 'hydratie-map'. Hierdoor is het mogelijk om de mate van verstoring van de huidbarrière in inflammatoire dermatosen nog nauwkeuriger te bepalen. Dit vergemakkelijkt het monitoren



van behandelresultaten. Enkele nadelen van de Epsilon<sup>®</sup> zijn de opstarttijd (ca. 10 minuten), en de noodzaak tot kabelverbinding met een laptop, waardoor de draagbaarheid beperkt is. Hierdoor lijkt het meetinstrument in de dagelijkse praktijk minder goed bruikbaar.

In hoofdstuk 2.2 focusten we ons op het combineren van vier biofysische/beeldvormende apparaten om de huidbarrièrefunctie te meten zowel vooraf als 30 minuten na applicatie van twee soorten emollientia (lanette crème en vaseline-lanette crème). Erytheem werd gemeten via spectrofotometrie, waterinhoud met de Epsilon<sup>®</sup>, TEWL met de Aquaflux<sup>®</sup> (een probe die de waterdampstroom door diffusie vanuit de huid naar de omgeving meet) en dikte van het SC met de reflectie confocale microscoop (RCM; een niet-invasieve imaging techniek voor het in vivo visualiseren van de bovenste huidlagen met een vergelijkbare resolutie als conventionele histologie). Wij vonden een significant grotere dikte van het SC ná het

smeren van beide crèmes vergeleken met daarvoor. Erytheem, TEWL, en waterinhoud veranderden niet na applicatie van crème. Met onze multi-parameter aanpak is het mogelijk om veelzijdige informatie over de staat van de huidbarrière in ontstekingsziekten van de huid te verzamelen. Idealiter leidt dit tot een beter begrip van etiologische processen die betrokken zijn bij huidschade -en herstel, en gepersonaliseerde behandelopties. Om de praktische toepasbaarheid te vergroten zouden deze metingen bij voorkeur niet door vier losse tools, maar door één en hetzelfde apparaat uitgevoerd worden dat bovendien klein en draadloos is. Enkele nadelen van onze multiparameter-aanpak zijn de noodzaak van een ruime onderzoekskamer en de separate protocollen behorende bij elke device.

Vervolgens bepaalden we in hoofdstuk 2.3 de waarde van de GPSkin<sup>®</sup>, een apparaat dat waterinhoud en TEWL tegelijk meet, om een defecte huidbarrière te meten. De huidbarrière werd middels tapestripping verstoord, een onderzoeksmodel waarbij het SC mechanisch verwijderd wordt middels herhaaldelijk aanbrengen van plakband. Ook onderzochten we de bruikbaarheid van de GPSkin<sup>®</sup> voor het monitoren van de barrièrefunctie bij rosacea patiënten vóór en tijdens behandeling in de dagelijkse praktijk. We vonden een sterke lineaire correlatie tussen waterinhoud/TEWL-waardes van de GPSkin<sup>®</sup> en conventionele apparatuur (de Epsilon<sup>®</sup> en Aquaflex<sup>®</sup>), zowel vóór als na tapestrippen. De waterinhoud van de huid van rosaceapatiënten was significant lager dan die van proefpersonen met gezonde huid, waarbij er een trend was naar herstel gedurende succesvolle anti-inflammatoire behandeling middels topicaal ivermectine. TEWL was vergelijkbaar bij rosaceapatiënten en controles, en veranderde ook niet tijdens behandeling. Vergeleken met andere beschikbare instrumenten die de huidbarrière meten is de GPSkin<sup>®</sup> veel gebruiksvriendelijker in de dagelijkse praktijk door zijn handzame formaat, draadloze karakter, en snelheid. Bovendien worden waterinhoud en TEWL op exact dezelfde plek en tijd gemeten. Dit is extra belangrijk in het gelaat, waar grote verschillen in deze parameters bestaan binnen zeer kleine afstanden (centimeters).

## ROSACEA

Rosacea is een chronische faciale inflammatoire dermatose met diverse symptomen, waaronder papels, pustels, erytheem, en teleangiëctasieën. De etiologie is tot op heden onopgehelderd, maar lijkt multifactorieel (immunologisch, neurovasculair, externe/genetische factoren, Demodex mijten, huidbarrière). De ernst van rosacea wordt momenteel vastgesteld door klinische symptomen te scoren. Dit is subjectief en gevoelig voor interobserver-variabiliteit. Hierdoor is het lastig om behandelresultaten te bepalen en om studie-uitkomsten onderling te vergelijken. Het afnemen van een huidbiopt is invasief en kan littekens achterlaten, wat zeker in het geval van faciale lokalisatie niet wenselijk is. Derhalve is het ziektebeeld rosacea zeer bruikbaar voor onderzoek naar niet-invasieve meetmethoden van de huid.

Om rosacea te evalueren zijn er diverse biofysische en beeldvormende tools toegepast, maar een duidelijk overzicht van

deze tools ontbrak tot op heden. In hoofdstuk 3.1 werden op systematische wijze de reeds onderzochte niet-invasieve meetmethoden voor de diagnostiek en follow-up van rosacea in kaart gebracht. Er werden 78 studies geïncludeerd. Gebruikte beeldvormende technieken waren RCM, dermatoscopie, capillaroscopie, optische coherentie tomografie, computergestuurde beeldanalyse, infrarood fotografie, en echografie. Biofysische parameters die werden bepaald waren waterinhoud, TEWL, sebumexcretie, pH, erytheem, cutane doorbloeding, en huidtemperatuur. Helaas was de kwaliteit van de studies laag door kleine patiëntaantallen, een grote variabiliteit in studie-uitkomsten, en een gebrek aan standaardisatie van de gebruikte meetmethoden. Desondanks lijken RCM, spectrofotometrie en bepaling van waterinhoud en TEWL veelbelovende technieken om de effecten van de behandeling van rosacea te monitoren.

Vervolgens werd in hoofdstuk 3.2 de waarde van RCM voor het monitoren van rosacea onderzocht tijdens 16 weken behandeling met topicaal ivermectine. Behandeling resulteerde in afname van aantal klinische inflammatoire huidafwijkingen. Middels RCM werd vastgesteld dat het aantal *Demodex* mijten in de haarfollikels op de wangen van de patiënten met rosacea significant afnam. Echter, het bleek lastig om *Demodex* mijten op basis van RCM beeld te onderscheiden van bijv. sebum of haren. Geen evidente veranderingen werden middels RCM geobserveerd in aantal inflammatoire cellen, epidermale dikte, en vaatdiameter -en dichtheid. De correlatie tussen het aantal inflammatoire huidafwijkingen en het aantal *Demodex* mijten was laag, en geen enkele RCM-parameter bleek een significante voorspeller voor klinische verbetering. Derhalve werd geconcludeerd dat de RCM in zijn huidige vorm van beperkte waarde lijkt voor het monitoren van rosacea in de dagelijkse praktijk. Dit hangt met name samen met diverse beperkingen van het RCM apparaat, zoals de beperkte penetratiediepte in de huid, het zwart-wit en tweedimensionale karakter van de afbeeldingen, en de noodzaak tot uitgebreide training van de onderzoeker voor interpretatie van de afbeeldingen.

In hoofdstuk 3.3 werd een objectieve methode om klinisch erytheem te kwantificeren ontwikkeld en geëvalueerd. Wij monitorerden het erytheem in het gelaat van rosaceapatiënten voor, tijdens, en na behandeling met topicaal ivermectine. Met behulp van ImageJ<sup>®</sup> software werden klinische, gestandaardiseerde foto's van patiënten geanalyseerd en werd het erytheem beoordeeld binnen het CIELAB kleurspectrum model. Hierbij weerspiegelt de waarde  $a^*$  de mate van erytheem, corresponderend met de observatie van het menselijk oog. Wij toonden aan dat de  $a^*$ -waarde significant daalde tijdens succesvolle anti-inflammatoire behandeling van rosacea. Een zwakke relatie werd gevonden tussen klinische scores en  $a^*$ . De interobserver-correlatie voor het berekenen van  $a^*$  was hoog. ImageJ is een zeer eenvoudig, snel, en vrij verkrijgbaar imaging softwareprogramma dat gemakkelijk door klinici gebruikt kan worden. Het gebruik van foto's maakt het mogelijk om retrospectieve analyses en follow-up van exact dezelfde locatie te verrichten, zeer kleine tot zeer grote ana-



tomische locaties te onderzoeken, en subtiele veranderingen in erytheem waar te nemen. Door het gebruik van de foto's is huidcontact niet nodig, waardoor de mate van erytheem niet wordt beïnvloed door veneuze compressie zoals bij een device. Wij concludeerden dat het gebruik van klinische foto's in combinatie met ImageJ® de objectieve meting van erytheem in inflammatoire dermatosen verbetert ten opzichte van observatie door het blote (klinische) oog.

In hoofdstuk 3.4 wordt een case series beschreven van vijf patiënten die een toename vertoonden van symptomen van rosacea na gebruik van een slaapapneu (CPAP) masker. Onze hypothese is dat het masker de huid occludeert, waardoor luchtvochtigheid, temperatuur, sebumgehalte, en Demodex activiteit toeneemt. Dit kan aanleiding geven tot het ontstaan van, of exacerberen van een reeds bestaande, rosacea. Het zou interessant zijn om onze hypothese verder te onderzoeken door huidbarrière parameters objectief te bepalen bij slaapapneu-patiënten. Dit kan mogelijk leiden tot aanvullende inzichten in de mechanismes die ten grondslag liggen aan het ontwikkelen van rosacea in deze populatie.

Ten slotte werd in hoofdstuk 3.5 systematisch de literatuur over de effectiviteit van orale bètablokkers voor rosacea-gereleerde flushing en erytheem geëvalueerd. Er werden negen studies geïncludeerd. Door een grote variatie in individuele studie-uitkomsten was het uitdagend om deze separate resultaten met elkaar te vergelijken. Erytheem en flushing werden vastgesteld door diverse zowel subjectieve als objectieve parameters, namelijk klinische scores, laser Doppler, huidtemperatuur, en dermatoscopie. Het vergelijken van studieresultaten kan worden verbeterd door het gebruik van gestandaardiseerde en objectieve meetmethoden voor erytheem en flushing. Dit zal leiden tot meer robuuste conclusies over het effect van een specifieke behandeling.

## TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Niet-invasieve evaluatie van huidparameters biedt ons de mogelijkheid om objectieve en kwantitatieve informatie over de anatomie, functie, en eigenschappen van onze huid te verkrijgen, die niet of minder adequaat door middel van menselijke observatie verzameld had kunnen worden. Hierdoor wordt het mogelijk aan te tonen dat een ogenschijnlijk 'normale' huid toch ontstoken is, en kan een dermatose in een eerder stadium gedetecteerd worden, nog voordat de klinische symptomen zich voordoen. Dit maakt vroege behandeling mogelijk, waarbij ernstige symptomen en irreversibele huidschade idealiter voorkomen worden. Niet-invasieve technieken hebben daarnaast het belangrijke voordeel dat de huid intact blijft en niet verstoord wordt door een invasieve meting; dit is patiëntvriendelijker (geen pijn) en voorkomt huidherstelreacties (inflammatie, verlittekening) die longitudinale metingen verstoren. In de onderzoeks-setting is vergelijking van individuele studieuitkomsten eenvoudiger indien uniforme, kwantitatieve, objectieve uitkomstmaten gebruikt worden.

Vóórdat niet-invasieve technieken op grote schaal ingezet kunnen worden in de dagelijkse klinische praktijk, zijn er nog diverse technische en praktische hindernissen die overbrugd



Jade Logger ontvangt haar bul van haar promotor prof. dr. Elke de Jong

dienen te worden. Deze hindernissen worden besproken in hoofdstuk 4. Op basis van de resultaten en ervaringen opgedaan in dit promotieonderzoek ontwikkelden wij een lijst met karakteristieken waaraan de 'ideale tool' voor het evalueren en monitoren van inflammatoire dermatosen in de dagelijkse praktijk zou moeten voldoen. Zo zou een dergelijke tool draagbaar, lichtgewicht, zonder huidcontact en draadloos moeten zijn, in de jaszak moeten passen, of juist heel groot moeten zijn (om erin plaats te kunnen nemen, zoals een MRI). Daarnaast dient deze tool betaalbaar en commercieel beschikbaar te zijn, en de beoogde parameter snel te meten (< 5 minuten) waarbij geen herhaaldelijke kalibratie nodig is. Andere gewenste kenmerken zijn: simpel in gebruik, directe aflezing van resultaten voor directe feedback aan de patiënt, opties voor automatische retrospectieve analyse, en generatie van een overzichtsplaatje van de hele regio van interesse. Als laatste dient de tool ongevoelig te zijn voor externe factoren zoals luchtvochtigheid en temperatuur, meet het driedimensionaal tot in de subcutis, en wordt met één apparaat een kernset aan beeldvormende en biofysische parameters gecombineerd die tegelijkertijd worden gemeten.

Wanneer de belangrijkste hindernissen overwonnen zijn, kan hopelijk een wijdverspreide toepassing van deze technieken in de dermatologische praktijk verwacht worden. Wij hypothetiseren dat in de toekomst alle inflammatoire huidziekten objectief gemonitord zullen worden met de 'ideale tool', en dat dit de subjectieve scoring van de ernst van ontsteking vervangt. Idealiter leidt dit ook tot objectieve bepaling van de staat van de huid in de thuissituatie, waardoor de betrokkenheid van de patiënt bij zijn of haar ziekte, gepersonaliseerde behandeling, en therapietrouw hopelijk nog verder vergroot zullen worden.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Jade Logger

E-mail: jade.logger@mumc.nl



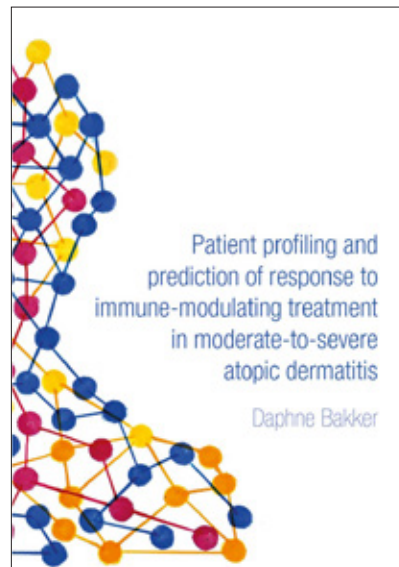
# Identificeren van subtypes van CE patiënten op basis van biomarkerprofielen in het bloed

D.S. Bakker

Op 28 september 2021 verdedigde Daphne Bakker cum laude haar proefschrift getiteld: **Patient profiling and prediction of response to immune-modulating treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis** aan de Universiteit Utrecht. Haar promotoren waren dr. Marjolein de Bruin-Weller (dermatoloog UMC Utrecht) en prof. Femke van Wijk (hoogleraar tissue immunology, Center for Translational Immunology, UMC Utrecht). Haar copromotoren waren dr. Judith Thijs (dermatoloog in opleiding UMC Utrecht) en dr. Julia Drylewicz (assistant professor in computational immunology, Center for Translational Immunology, UMC Utrecht).

Constitutioneel eczeem (CE) is een van de meest voorkomende chronische inflammatoire huidaandoeningen wereldwijd. CE is een uiterst heterogene ziekte op basis van klinische en biologische kenmerken. Zowel genetische als omgevingsfactoren dragen bij aan het complexe ontstaansmechanisme van CE, welke uiteindelijk leiden tot disregulatie van het immuunsysteem en verstoring van de huid barrière. In het afgelopen decennium zijn er verschillende nieuwe therapieën ontwikkeld die aangrijpen op specifieke cytokines of cytokine signaalwegen waarvan bekend is dat ze betrokken zijn bij het ontstaansmechanisme van CE. Deze nieuwe middelen zullen de huidige behandeling van CE drastisch gaan veranderen. In tegenstelling tot de huidige 'one-size-fits-all' aanpak, zal er grote behoefte komen aan meer patiëntgerichte behandelstrategieën. Gezien het heterogene karakter van CE, is het namelijk onwaarschijnlijk dat elke patiënt hetzelfde zal reageren op een bepaalde behandeling.

De onderzoeken die in dit proefschrift zijn beschreven hebben als doel gehad om verschillende subtypes van CE patiënten te identificeren op basis van biomarkerprofielen in het bloed. Deze profielen kunnen ons in de toekomst helpen bij het vinden van de meest optimale behandeling voor een individuele patiënt. Daarnaast hebben wij ons in dit proefschrift gefocust op dupilumab, de eerste geregistreerde biological voor de behandeling van CE. De onderzoeken beschreven in dit proefschrift hebben zich gericht op het korte- en lange termijn immunologische effect van dupilumab en de ontstaansmechanismen van verschillende bijwerkingen optredend tijdens dupilumab behandeling. De belangrijkste bevindingen werden opnieuw besproken in het laatste hoofdstuk, waarbij de klinische implicaties van patiënt profilering binnen CE en de behandeling van CE met verschillende gerichte therapieën in



de dagelijkse praktijk en hun mogelijke bijwerkingen werden geëvalueerd.

## PATIËNT PROFILERING OP BASIS VAN BIOMARKERS

Voor de meerderheid van de CE patiënten kan de ziekte voldoende onder controle worden gehouden met behulp van topicale corticosteroïden. De patiënten die daar onvoldoende op reageren komen in aanmerking voor behandeling met systemische immunosuppressieve of immuun-modulerende behandelingen. Deze patiënten kunnen worden gedefinieerd als 'moeilijk behandelbaar' CE. Om onnodige vertraging in het starten van de juiste behandeling te voorkomen is het belangrijk om deze groep patiënten tijdig te identificeren.

Aios Dermatologie, UMC Utrecht

In hoofdstuk 2 wordt een voorspellende formule samengesteld bestaande uit acht serum biomarkers, waarmee de subgroep van moeilijk behandelbare CE patiënten kan worden geïdentificeerd. Deze formule heeft een sensitiviteit van 78% en een specificiteit van 86%, en zou in de toekomst mogelijk kunnen bijdragen aan de keuze om een CE patiënt wel of niet met systemische therapie te gaan behandelen.

Nadat de CE patiënten die in aanmerking komen voor systemische therapie zijn geïdentificeerd, is het belangrijk om ook de meest geschikte behandeling voor individuele patiënt te vinden. Omdat CE een uiterst heterogene ziekte is, worden patiënten klassiek verdeeld in subgroepen op basis van hun klinische kenmerken, zoals leeftijd, ziekte ernst en het voorkomen van atopische comorbiditeiten. De indeling van CE patiënten in klinische subgroepen blijkt echter geen adequate weergave van de biologische diversiteit. Gelet op de verschillende nieuwe gerichte therapieën die aangrijpen op specifieke cytokine signaalwegen, lijkt het belangrijk om patiënten te groeperen op basis van de belangrijkste biologische onderliggende factoren van hun CE, in plaats van te focussen op de klinische fenotypes.

In hoofdstuk 3 worden, door middel van het meten van een grote selectie aan serum biomarkers bij 146 patiënten met ernstig CE, vier patiënten clusters beschreven op basis van hun unieke biomarkerprofiel. Het biomarkerprofiel van drie van de vier clusters komt overeen met de clusters die in een eerdere studie zijn gevonden in een onafhankelijk volwassen CE cohort. Deze resultaten bevestigen opnieuw dat CE een biologisch heterogene ziekte is. Het is te verwachten dat patiënten in verschillende clusters anders zullen reageren op de verschillende gerichte behandelingen voor CE. Het identificeren van de patiënten clusters op basis van hun specifieke biomarkerprofiel zou daarom in de toekomst kunnen bijdragen aan het vinden van de juiste behandeling voor de individuele patiënt.

Het is bekend dat er tussen kinderen en volwassenen met CE een duidelijk verschil is in klinische presentatie en verdeling van het eczeem. Daarnaast hebben recente studies aangetoond dat ook bloed en huid biomarkerprofielen substantieel verschillen tussen kinderen en volwassenen. In hoofdstuk 4 wordt dezelfde uitgebreide selectie van biomarkers als in hoofdstuk 3 gemeten in het bloed van 240 kinderen met CE. Door gebruik te maken van dezelfde analysemethode, wordt bevestigd dat CE ook bij kinderen een biologisch heterogene ziekte is door het identificeren van vier unieke patiënten clusters gebaseerd op biomarkerprofielen. Slechts één van de vier kinder CE clusters komt overeen met één van de vier clusters die werden gevonden in volwassenen met CE. Dit bevestigt dat biomarkerprofielen verschillen tussen kinderen en volwassenen met CE.

De clusters die worden gevonden in kinderen met CE worden niet beïnvloed door leeftijd of de leeftijd waarop het CE is ontstaan. Daarentegen blijkt ziekte ernst wel geassocieerd te zijn met het cluster waarin patiënten worden ingedeeld. Ondanks

dat de meeste kinderen met CE meestal “over de ziekte heen groeien”, is er een klein deel van de CE patiënten waarbij het eczeem ook op de volwassen leeftijd zal blijven bestaan. Naast dat het identificeren van biomarker-gebaseerde CE patiënten clusters in kinderen nuttig kan zijn in de toepassing van gepersonaliseerde behandel strategieën, kan het daarnaast ook bijdragen aan het opsporen van kinderen die een grote kans hebben op blijvend eczeem.

## EFFECTEN VAN DUPILUMAB BEHANDELING OP MOLECULAIRE PARAMETERS EN DYNAMIEK

Dupilumab is de eerste geregistreerde biological voor de behandeling van matig-tot-ernstig CE. Het is een volledig humaan monoclonaal antilichaam gericht tegen de gemeenschappelijke interleukine (IL)-4-receptor-alpha subketen van de IL-4 en IL-13 receptoren en remt daarmee de signaaltransductie van beide cytokines. IL-4 en IL-13 hebben een belangrijke onderhoudende rol in de pathogenese van CE, waarin ze betrokken zijn bij type 2 inflammatie en verstoring van de huid barrière. Behandeling met dupilumab leidt in een groot deel van de patiënten tot een snelle afname van het eczeem, vermindering van de jeukklachten en een sterke verbetering van de kwaliteit van leven.

In hoofdstuk 5 wordt een snelle en stabiele blokkade van de IL-4R $\alpha$  op B- en T-cellen gedemonstreerd, al binnen twee uur na de eerste dupilumab injectie. Dit effect gaat gepaard met een sterk en vroeg immunologisch effect, met name op de huid-homing T-cellen van CE patiënten die worden behandeld met dupilumab. Dit immunologische effect wordt gekenmerkt door een sterke afname van het aantal delende en Th2/Th22 cytokine producerende huid-homing T-cellen al in de eerste vier weken van de behandeling. Recent werden verschillende huid-gerelateerde bijwerkingen tijdens dupilumab beschreven, zoals psoriasis, rosacea en alopecia areata, die in eerdere klinische trials niet duidelijk naar voren zijn gekomen. Omdat bekend is dat dit Th1/Th17-gemedieerde huidaandoeningen zijn, wordt in hoofdstuk 5 ook de langetermijneffecten van dupilumab op de cytokineproductie van (huid-homing) T-cellen bestudeerd. Over het algemeen lijkt dupilumab geen verschuivend effect op de cytokine productie van T-cellen te hebben op de lange termijn. In een aantal individuele patiënten wordt na 40 tot 52 weken dupilumab behandeling echter wel een toename van de productie van Th1/Th17-gerelateerde cytokines gezien. Dit effect is opnieuw met name te zien in de huid-homing T-cel populatie.

Gegeven de verschillende behandelingen die op dit moment beschikbaar zijn voor CE en nog beschikbaar zullen komen, is het wenselijk een objectieve en consistente uitkomst maat te hebben, zodat het effect van de verschillende behandelingen kan worden onderzocht en onderling kan worden vergeleken. De serum TARC concentratie is op dit moment de beste biomarker voor het objectief meten van ziekte ernst voor CE. De correlatie met ziekte ernst is echter nog niet sterk genoeg om de klinische scoresystemen te kunnen vervangen. In eerdere studies met CE patiënten die werden behandeld met lokale corticosteroiden en ciclosporine, werd aangetoond dat een

combinatie van de serum biomarkers TARC, sIL-2R en IL-22 een significant betere voorspeller van ziekte ernst is dan individuele biomarkers. Omdat deze biomarker combinatie is ontwikkeld om de klinische score 'Eczema Area and Severity Index' (EASI) te voorspellen, wordt deze uitkomstmaat de 'predicted-EASI' (p-EASI) genoemd. In hoofdstuk 6 wordt aangetoond dat de p-EASI ook adequaat kan worden toegepast in het voorspellen van ziekte ernst in CE patiënten die worden behandeld met dupilumab. Het gebruik van de p-EASI is van essentieel belang voor de vergelijkbaarheid van toekomstige klinische studies naar nieuwe gerichte therapieën voor CE, en zou mogelijk ook nuttig kunnen zijn als objectieve uitkomstmaat voor ziekte ernst in de dagelijkse praktijk.

Eerdere studies hebben aangetoond dat behandeling met dupilumab is geassocieerd met het optreden van een, meestal voorbijgaande, toename van het aantal eosinofielen en het perifere bloed. In hoofdstuk 7 wordt aangetoond dat dupilumab behandeling leidt tot een significante afname van eosinofielen in de lesionale huid. Daarnaast wordt er ook een afname in de expressie van de chemokine eotaxine in lesionale CE huid gevonden. Dit gaat gepaard met een toename van expressie van verplaatsing gerelateerde markers (CD193 en CD44) op het celoppervlak van eosinofielen in het perifere bloed van CE patiënten na 4 en 16 weken dupilumab behandeling. Deze resultaten ondersteunen de theorie dat dupilumab behandeling leidt tot verminderde verplaatsing van eosinofielen vanuit het perifere bloed naar de huid, wat vervolgens kan leiden tot ophoping van de eosinofielen in het bloed.

## BIJWERKINGEN VAN DUPILUMAB

Dupilumab toont een gunstig veiligheidsprofiel met voornamelijk milde bijwerkingen. Het optreden van conjunctivitis wordt in klinische studies echter wel vaker gemeld bij dupilumab-behandelde CE patiënten (5% tot 28%) in vergelijking met placebo (1% tot 11%). Recente dagelijkse praktijkstudies rapporteerden zelfs nog hogere percentages van conjunctivitis tot wel 34%. In de prospectieve studie beschreven in hoofdstuk 8 ontwikkelden 66 (39,5%) van de 167 bestudeerde CE patiënten conjunctivitis gedurende 12 maanden dupilumab behandeling. Hiervan werden 33 patiënten doorverwezen



Prof. dr. Marjolein de Bruin overhandigt de bul aan Daphne Bakker

naar de oogarts. Gedurende langdurige oogheelkundige follow up bleef de meerderheid van deze patiënten, ondanks anti-inflammatoire behandeling in de ogen, last houden van mild tot matig ernstige conjunctivitis. In 10 van de 33 patiënten was het nodig om het dupilumab interval te verlengen en in 3 van de 33 patiënten werd dupilumab gestaakt vanwege oogklachten. Concluderend kan worden gesteld dat de dupilumab-geassocieerde conjunctivitis een chronisch karakter kan hebben welke soms moeilijk behandelbaar is. Intervalverlenging kan effectief zijn, en oogheelkundige controle met follow up is belangrijk.

De onderliggende mechanismen van het ontstaan van conjunctivitis tijdens dupilumab behandeling in CE patiënten is tot op heden nog niet opgehelderd. Opvallend is dat conjunctivitis vooralsnog niet gerapporteerd is in klinische studies naar dupilumab voor andere indicaties, zoals allergisch astma en chronische sinusitis met neuspoliepen. Om meer inzicht te krijgen in het onderliggende mechanisme worden in hoofdstuk 9 conjunctivabiopsies bestudeerd van zes CE patiënten die conjunctivitis ontwikkelden tijdens dupilumab behandeling. Er wordt een opmerkelijk laag aantal slijm producerende cellen (goblet cellen) gevonden en de aanwezigheid van een ontstekingsinfiltraat bestaande uit voornamelijk T-cellen en eosinofielen. In hoofdstuk 10 wordt dit ontstekingsinfiltraat verder gekarakteriseerd door middel van een nieuwe innovatieve techniek (imaging mass cytometry). Het ontstekingsinfiltraat in het conjunctiva weefsel van CE patiënten met dupilumab-geassocieerde conjunctivitis blijkt te bestaan uit verschillende soorten ontstekingscellen, waaronder sterk geactiveerde CD4+ en CD8+ T-cellen, maar ook dendritische cellen, monocyt en macrofagen. Daarnaast worden er duidelijk sterke signalen van T1- en T17-gerelateerde cytokines en het cytotoxische enzym granzyme B gevonden in vergelijking met gezonde controle samples.

Het is bekend dat IL-13 normaal gesproken de proliferatie van goblet cellen en de aanmaak van slijm door deze cellen stimuleert. Op basis van de resultaten van hoofdstuk 9 en 10 wordt gespeculeerd dat remming van IL-4 en IL-13 door dupilumab in combinatie met de daardoor verhoogde T1-gerelateerde cytokineproductie kan leiden tot een afname van het aantal goblet cellen en hun belangrijke immuun-modulerende functie in de conjunctiva. Dit kan vervolgens leiden tot droge ogen, conjunctivale inflammatie en uiteindelijk weefselschade. Het non-invasief meten van het aantal conjunctivale goblet cellen en cytokines in traanvocht zou mogelijk kunnen bijdragen aan het identificeren van patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van conjunctivitis. Deze patiënten hebben mogelijk profijt van vroegtijdige anti-inflammatoire oogheelkundige behandeling.

## TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Zoals eerder beschreven zal de behandeling van CE zich in de komende periode gaan verplaatsen richting meer gerichtere en gepersonaliseerde gezondheidszorg. De bevindingen in dit proefschrift hebben bevestigd dat CE een uiterst heterogene ziekte is. Door het beschrijven van de biomarkerprofielen die

de verschillende patiënten clusters onderscheiden, werd laten zien dat er voor subgroepen patiënten naast de T2 cytokines ook andere cytokine routes een belangrijke rol spelen in het ontstaan van CE. Derhalve zijn er verschillende nieuwe therapieën onderweg die aangrijpen op onder andere de T17 en T22 routes, evenals breder werkende systemische middelen, zoals JAK-remmers. De verschillende onderscheidende biomarkerprofielen zullen in de toekomst, samen met eventuele bekende (atopische) comorbiditeiten en de risico factoren voor mogelijke bijwerkingen, bijdragen aan gepersonaliseer-

de behandelstrategieën. Het proefschrift stelt een mogelijk behandel algoritme voor welke de behandelaar kan ondersteunen in het maken van een beslissing over welke behandeling het beste gestart kan worden bij welke CE patiënt.

## CORRESPONDENTIEADRES

Daphne Bakker

E-mail: D.S.Bakker-4@umcutrecht.nl

### Verkorte productinformatie Tremfya

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

**Naam en samenstelling:** Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: bevat 100 mg guselkumab in 1 ml oplossing.

Tremfya 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen: bevat 100 mg guselkumab in 1 ml oplossing. **Indicaties:** Plaque psoriasis: Tremfya is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. Arthritis psoriatica: Tremfya, alleen of in combinatie met methotrexaat (MTX), is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn geweest voor een eerdere behandeling met een disease-modifying antirheumatic drug (DMARD). **Toediening:** Tremfya is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van een arts met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van aandoeningen waarvoor Tremfya geïndiceerd is. Raadpleeg voor de dosering de volledige SmPC. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen; klinisch belangrijke, actieve infectie (bijv. actieve tuberculose). **Waarschuwingen en voorzorgen:** Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden. Tremfya kan mogelijk het infectierisico vergroten. Bij patiënten met een klinisch relevante actieve infectie mag de behandeling met Tremfya niet worden begonnen voordat de infectie is verdwenen of adequaat is behandeld. Voor, tijdens en na behandeling met Tremfya dienen patiënten te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van actieve tbc. Antituberculose therapie dient te worden overwogen alvorens Tremfya te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tbc bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylaxie, zijn gemeld. Bij het voorschrijven van Tremfya q4w bij arthritis psoriatica wordt het monitoren van leverenzymen op *baseline* en daarna bij de routinematige behandeling van de patiënt aangeraden. In geval van toename in ALAT of ASAT en bij vermoeden van door medicatie geïnduceerde leverschade dient Tremfya tijdelijk te worden onderbroken totdat deze diagnose is uitgesloten. Voordat er met de behandeling met Tremfya wordt begonnen, dient te worden overwogen om alle aangewezen immunisaties conform de huidige immunisatie richtlijnen uit te voeren. Levende vaccins mogen niet worden gebruikt bij patiënten die met Tremfya worden behandeld. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met Tremfya na de laatste dosis ten minste 12 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: luchtweginfecties. Vaak: hoofdpijn, diarree, artralgie, injectieplaatsreacties, transaminasen verhoogd. Soms: herpes simplex-infecties, tinea-infecties, gastro-enteritis, urticaria, rash, neutrofielentelling verlaagd. **Afleverstatus en vergoeding:** U.R. Voor de geregisteerde indicaties is een add-on vergoeding beschikbaar. (Voor prijzen zie de z-index) **Registratiehouder:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België. **Datum:** Gebaseerd op SmPC van 11/02/2021. **Verdere informatie:** Raadpleeg de volledige SmPC van Tremfya. **Referenties:** 1. Reich, K, et al. *Br J Dermatol.* 2021;doi: 10.1111/bjd.20568. Epub ahead of print. 2. McInnes IB, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr;73(4):604-616. doi: 10.1002/art.41553. Epub 2021 Mar 17. 3. McInnes IB, et al. *Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Presented at Innovations in Dermatology Conference, March 16-20, 2021. Online.* 4. Blauvelt A, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):405-417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041. 5. Ferris LK, et al. *J Dermatol Treat* 2020;31:152-159.

**Telefoon:** 0800 242 42 42 - **E-mail:** janssen@jacnl.jnj.com - **Internet:** www.janssen.com/nederland

Janssen-Cilag B.V.

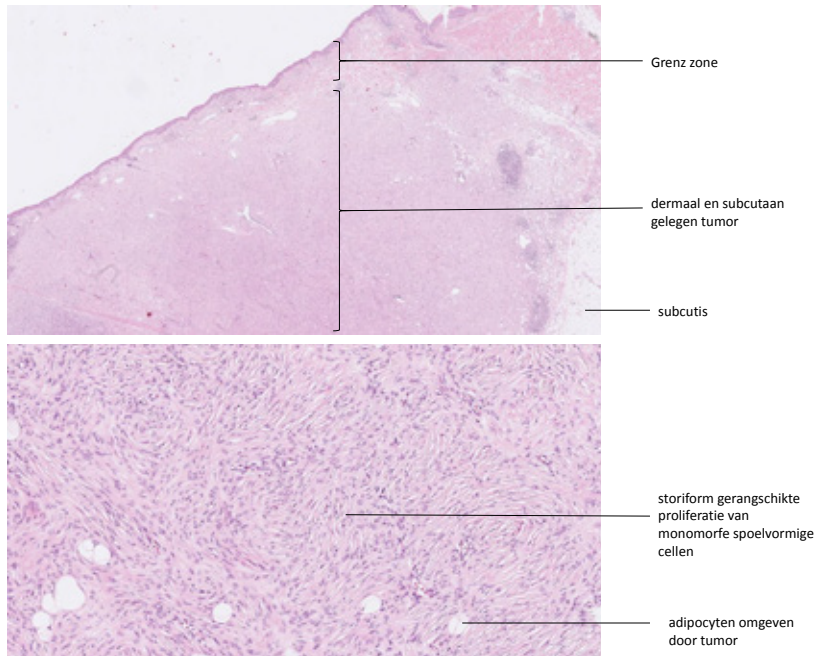
**Janssen** Immunology  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  **Иммунитет**





# Dermatopathologie

Zie pagina 16 voor de vraag.



## ANTWOORDEN

De antwoorden op de vragen luiden:  
1d, 2a, 3a, 4a, 5c, 6c

## HISTOPATHOLOGISCHE BESCHRIJVING (FIGUUR 2)

Het betreft een excisie tot in de subcutis. De gehele dermis, met uitzondering van de papillaire dermis (Grenz zone), wordt ingenomen door een proliferatie van storiform gerangschikte, monomorfe spoelvormige cellen. Er is invasie van de tumor in het subcutane vet.

**Diagnose: dermatofibrosarcoma protuberans**

## BESPREKING

Het dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is het meest voorkomende sarcoom van de huid. Het is een langzaam groeiende, lokaal agressieve tumor met hoge recidiefkans, die zelden metastaseert. De voorkeursplaatsen zijn de romp en de proximale extremiteiten en het komt het meest voor bij mensen tussen de 20 en 60 jaar oud. Het DFSP begint meestal als een pijnloze huidkleurige tot livide plaque, die kan uitgroeien tot een grote tumor en kan ulcereren. Histopathologisch wordt een monomorfe spoelcelproliferatie gezien met een storiforme groeiwijze. De tumor infiltreert in de meerderheid van de gevallen in het subcutane vet en kan dan de vetcellen omgeven waardoor een beeld lijkend op een honingraat ontstaat. Er kunnen ook gebieden binnen de tumor ontstaan die celrijker en atypischer zijn en er uitzien als een fibrosarcoom met een karakteristieke architectuur gelijkend aan een vissen-

graat. Dit wordt ook wel een 'fibrosarcomateuze component' genoemd en deze heeft een slechtere prognose. Differentiaal diagnostisch wordt meestal overwogen: een (celrijk) dermatofibroom, plaque-like CD34+ dermaal fibroom [1] en met name bij een fibrosarcomateuze component, een hooggradig sarcoom van de huid. Met een CD34 kleuring kan relatief makkelijk het onderscheid worden gemaakt met het celrijk dermatofibroom, aangezien deze CD34 negatief is en het DFSP juist positief is. Onderscheid met het plaque-like CD34+ dermaal fibroom, een relatief recent beschreven entiteit, is lastiger. Het feit dat eerstgenoemde zich vaker beperkt tot de dermis is behulpzaam, maar vaak is aanvullende moleculaire diagnostiek essentieel voor het onderscheid. Alleen bij het DFSP is een specifieke translocatie aantoonbaar (fusie COL1A1 en PDGFB). Behandeling met Mohs micrografische chirurgie of excisie volgens Breuninger heeft de voorkeur, aangezien dit een beduidend lagere recidiefkans geeft ten opzichte van een wide local excision.

## LITERATUUR

1. Flohil SC, van Lee CB, Beisenherz J, Mureau MAM, Overbeek LIH, Nijsten T, van den Bos RR. Mohs micrographic surgery of rare cutaneous tumours. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Aug;31(8):1285-1288. doi: 10.1111/jdv.14079. Epub 2017 Jan 24.

## CORRESPONDENTIEADRES

Petra Dikrama  
E-mail: p.dikrama@erasmusmc.nl



## Botharde papels

Zie pagina 25 voor de vraag.

In eerste instantie werd gestart met adapaleen gel 1mg/g ante noctem om de dag. Het huidbeeld toonde hierop geen verbetering. Op verzoek van patiënte werd een biopt afgenomen. Histologie toonde dermaal twee osteomen van 1,5 tot 2 mm groot, bestaande uit botweefsel en centraal vetweefsel waarin enkele bloedvatjes verlopen.

**Diagnose: multipele miliaire osteomen van de huid.**

### UITWERKING

Het beeld van multipele miliaire osteomen van de huid (multiple miliary osteoma cutis (MMOC)) werd voor het eerst beschreven in 1864. [1] Het is een verworven ziektebeeld gekarakteriseerd door abnormaal gelokaliseerde botformatie in de diepe dermis en/of subcutis. Patiënten presenteren zich met kleine, huidkleurige, bolvormige, harde papels of noduli tussen de 2 en 10 mm in diameter. Het aantal kan oplopen tot een paar honderd. Meestal zijn de laesies gelokaliseerd in het gelaat, maar deze kunnen ook voorkomen in de nek, op de scalp en op de borst. [2,3,4]

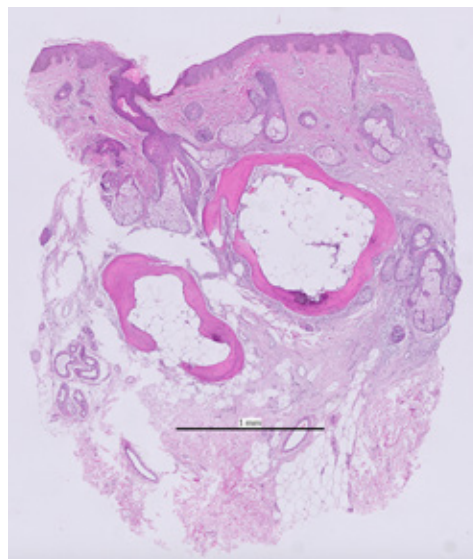
De pathofysiologie is nog onbekend. Op basis van case reports en case series wordt gepostuleerd dat er een associatie bestaat met een voorgeschiedenis van acne. Mogelijk is er een relatie met excessieve ultraviolet blootstelling, aangezien de ziekte voornamelijk voorkomt bij een licht huidtype en laesies vooral ontstaan op zon geëxposeerde huid. Middelbare leeftijd, vrouwelijk geslacht, een voorgeschiedenis van acne, dermabrasie en een witte huidskleur zijn risicofactoren. MMOC kan zowel primair als secundair voorkomen. [3,5] Minstens 80% van de laesies is secundair van origine. [5]

MMOC wordt beschreven als een zeldzame, dan wel onderge-diagnosticeerde dermatose. Door subklinische manifestatie en omdat het erg lijkt op andere dermatosen wordt de diagnose vaak gemist. [3]

Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan calcinosis cutis, vanwege eenzelfde klinische presentatie. Histologisch is er echter een duidelijk verschil, aangezien calcinosis cutis zich presenteert met enigszins amorfe calciumafzetting in de dermis en MMOC zich presenteert als foci van botformatie. [6]

De histologie van MMOC betreft reële lamellaire botformatie met vaak tevens een component van merg, in een enkel geval met enig hematopoëtische beenmerg. [3]

Aangezien MMOC zich in de diepe dermis bevindt en uit botweefsel bestaat, is topicale behandeling vooralsnog ineffectief. Chirurgische benadering via mini-incisies met een naald



Afbeelding 3: HE-kleuring toont een tweetal circa 1,5-2 mm grote osteomen, bestaande uit lamellair botweefsel en centraal vetweefsel waarin enkele bloedvatjes verlopen.

en extractie van de osteoempjes met een pincet, of Er-YAG en CO<sub>2</sub> laserbehandeling met ablatie van de bovenste dermis geven meer kans op succes en hebben daarom de voorkeur. Belangrijk is om de risico's en de voordelen van de verschillende behandelopties goed met de patiënt te bespreken. [3,4]

Patiënte uit de casus heeft een huidtype dat minder met deze dermatose is geassocieerd. Haar voorgeschiedenis met acne is typisch. Topicale behandeling was ineffectief en zij wenst geen invasieve behandeling te ondergaan. Een expectatief beleid werd afgesproken.

### LITERATUUR

1. Virchow R. *Die Krankhaften Geschwulste*. 1864; 2.
2. Plewig G, Klingman A. *Acne and rosacea*. 3rd, compl ed., Springer, 2000.
3. Duarte BMF, Pinheiro RR, Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: a comprehensive review and update of the literature. *Eur J Dermat*. 2018; 28:434-9.
4. Chabra IS, Obagi S. Evaluation and management of multiple miliary osteoma cutis: case series of 11 patients and literature review. *Dermatology Surg*. 2014; :2013-5.
5. Lim TM. Osteoma cutis [WWW Document]. 2012. URL <https://dermnet-nz.org/topics/osteoma-cutis/> [accessed on July 31, 2021].
6. Duarte M, Pinheiro RR, Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: an overlooked dermatosis? *Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018; :2017-9.

### CORRESPONDENTIEADRES

Emily Kallen

E-mail: [emily.kallen@hotmail.com](mailto:emily.kallen@hotmail.com)





## Lineaire huidafwijkingen op het been

Zie pagina 35 voor de vraag.

---

### BESPREKING

Histologie toonde een gering focaal lichenoïde infiltraat en hoog dermaal ijzerpigment (afbeelding 3). Hierop werd de diagnose unilaterale lineaire capillaritis gesteld. Dit zeldzame ziektebeeld betreft een benigne capillaritis behorend tot de purpura pigmentosa groep. Door beschadiging van de capillairen treden erythrocyten uit de vaatjes. Het ijzer oxideert en zorgt voor de roodbruine kleur. In de huidafwijkingen kunnen lichenoïde en eczematieuze plekken ontstaan. Histologisch is deze capillaritis gelijk aan de andere ziektebeelden in de purpura pigmentosa groep, maar door zijn unilaterale, lineaire en segmentale distributie wordt dit als aparte entiteit gezien. De etiologie is nog onbekend. Histologie kan behulpzaam zijn

om onderscheid te maken tussen andere lineaire dermatosen zoals lineaire lichen planus of lichen striatus. Behandeling is moeizaam. De aandoening verdwijnt meestal spontaan binnen enkele maanden tot jaren. In onze casus werden de huidafwijkingen behandeld met mometason vetzalf 4 dagen per week. De huidafwijkingen verdwenen binnen enkele maanden.

---

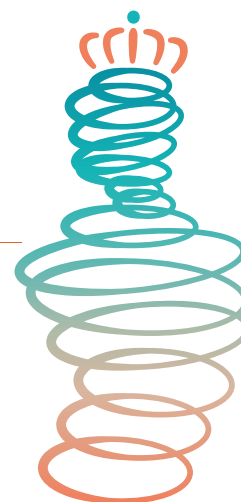
### CORRESPONDENTIEADRES

Sanne Plug

**E-mail:** [s.plug@outlook.com](mailto:s.plug@outlook.com)



# 'Koninklijke' dermatologen



Bureau NVDV | Fotografie: Iris Spaink

**Op vrijdag 8 april reikte commissaris van de Koning voor de provincie Noord-Holland, mr. Arthur van Dijk, het predicaat 'Koninklijk' uit aan de NVDV. Met de uitreiking van het predicaat Koninklijk is de NVDV één van de zeer weinige koninklijke wetenschappelijke verenigingen, en met 125 jaar bestaansrecht één van oudste wetenschappelijke verenigingen van Nederland.**

De uitreiking gebeurde in het DeLaMar theater te Amsterdam, tijdens de Dermatologendagen, het wetenschappelijke jaarcongres. Bestuursvoorzitter dr. Birgitte Visch zei in haar dankwoord: "We beschouwen de toekenning als een eerbetoen voor het kwaliteitsbeleid van de vereniging." Zij is er dan ook trots op: "Deze huldeblijk heeft namelijk betrekking op de decennialange inzet van honderden dermatologen. Het is dus geen momentopname en is een beloning voor onze toewijding en zorg voor mensen met huidziekten en huidafwijkingen. Zo onderstreept het kabinet van de Koning het belang van een goede medisch specialistisch zorg voor de huid plus de vooraanstaande rol van dermatologen daarin".

De toekenning van het predicaat 'koninklijk' was één van de hoogtepunten tijdens de viering van het 125-jarig bestaan. Ook dat vond plaats tijdens de Dermatologendagen, het lustrumcongres. Behalve het wetenschappelijke programma op donderdag 7 en vrijdag 8 april, verzorgde Viktor Mids, arts en

illusionist, een optreden. Hij goochelde onder andere met het nieuwe NVDV-logo. Bij de uitreiking van het predicaat maakte muzikant The Dean zijn opwachting. In deze bescheiden fotoreportage hopen we een sfeerbeeld kunnen geven van deze twee heuglijke, zeg maar gerust historische dagen.

## CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: [secretariaat@nvdv.nl](mailto:secretariaat@nvdv.nl)





**Referenties:** 1. SmPC Klisyri (tirbanibuline). Via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). 2. Blauvelt A, et al. N Engl J Med. 2021; 384:512-520. 3. Smolinski MP, et al. J Med Chem. 2018;61(11):4704-4719. 4. Marson JW, et al. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine. 2021;5(2):83-89.

**Verkorte productinformatie KLISYRI 10mg/g zalf** (in sachet) opgesteld: 2022 JAN.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Beroepsbeoefenaren wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden bij Bijwerking Centrum Lareb via website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl) of bij de firma (zie hieronder). De volledige productinformatie (SmPC) is op aanvraag verkrijgbaar. Samenstelling: Elke gram zalf bevat 10 mg tirbanibuline. Elk sachet bevat 2,5 mg tirbanibuline in 250 mg zalf. **Indicaties:** Klisyri is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose (Olsen graad 1) in het gezicht of op de hoofdhuid. **Dosering:** Eenmaal daags op het aangedane gebied van het gezicht of de hoofdhuid gedurende één behandelingscyclus van 5 opeenvolgende dagen. Een dunne laag zalf moet aangebracht worden om het te behandelen gebied tot 25 cm<sup>2</sup> te bedekken. **Farmacotherapeutische groep:** ATC D06BX03/ antibiotica en chemotherapeutica voor dermatologisch gebruik, andere chemotherapeutica. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Contact met de ogen moet worden vermeden. Tirbanibuline-zalf mag niet ingeslikt worden. Tirbanibuline-zalf mag niet worden gebruikt in de neusgaten, aan de binnenkant van de oren of op de lippen. Het aanbrengen van tirbanibuline-zalf wordt niet aanbevolen als de huid nog niet is genezen na de behandeling met een eerder geneesmiddel, procedure of operatieve ingreep en de zalf mag niet worden aangebracht op open wonden of beschadigde huid waar de huidbarrière is aangetast. buitensporige blootstelling aan zonlicht (waaronder zonnelampen en zonnebanken) moet worden vermeden of beperkt. Tirbanibuline-zalf moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij immuungecompromiteerde patiënten. Veranderingen in het uiterlijk van actinische keratose kunnen wijzen op het ontstaan van invasief plaveiselcarcinoom. Klinisch atypische laesies van actinische keratose of vermoede maligniteiten moeten dienovereenkomstig worden behandeld. Bevat Propyleenglycol en kan huidirritatie veroorzaken. Lokale huidreacties in het behandelde gebied, waaronder erytheem, schilfering, korstvorming, zwelling, erosie/ulceratie en vesiculatie/pustulatie, kunnen zich voordoen na topische toediening van tirbanibuline-zalf. Het effect van de behandeling kan mogelijk niet adequaat worden beoordeeld tot de lokale huidreacties zijn verdwenen. **Bijwerkingen:** De meest gemelde bijwerkingen zijn lokale huidreacties. Lokale huidreacties omvatten erytheem (91%), schilfering (82%), korstvorming (46%), zwelling (39%), erosie/ulceratie (12%) en vesiculatie/pustulatie (8%) op de applicatieplek. Verder werden pruritus (9,1%) en pijn (9,9%) gemeld in het behandelde gebied. **Zeer vaak (>1/10):** Erytheem op toedieningsplaats; schilfering; korstvorming; Zwelling en erosie op toedieningsplaats. **Vaak (>1/100, <1/10)** Pijn, pruritus en vesikels op de toedieningsplaats. **Indien u een bijwerking vermoedt als gevolg van het gebruik, neem dan contact op met [drugsafety.nl@almirall.com](mailto:drugsafety.nl@almirall.com). Afleveringsstatus:** U.R. **Registratienummer:** EU/1/21/1558/001. **Vergoeding en prijzen:** KLISYRI 10mg/g wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z index. **Neem voor medische vragen, correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Almirall BV; Papendorpseweg 100; 3528 BJ Utrecht; tel 030 7991155. Indien u een bijwerking vermoedt als gevolg van het gebruik van dit product of van een ander Almirall product, neemt u dan contact op met [drugsafety.nl@almirall.com](mailto:drugsafety.nl@almirall.com).**



#### Verkorte Product Informatie:

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. **Verkorte productinformatie:** Adtralza® 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit. **Samenstelling:** Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg tralokinumab in 1 ml oplossing (150 mg/ml). **Dosering:** De aanbevolen dosis tralokinumab voor volwassen patiënten is een initiële dosis van 600 mg (vier injecties van 150 mg) gevolgd door een dosis van 300 mg (twee injecties van 150 mg) die om de week subcutaan wordt toegediend. Bij patiënten die na 16 behandelingsweken geen respons vertonen, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen. **Farmacotherapeutische categorie:** middelen voor dermatitis, exclusief corticosteroiden. **Therapeutische indicaties:** Adtralza® is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassen patiënten die in aanmerking komen voor systemische therapie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Terugvinden herkomst: Om het terugvinden van de herkomst van biologics te verbeteren moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden. **Overgevoeligheid:** Als een systemische overgevoeligheidsreactie (direct of vertraagd) ontstaat, dient de toediening van tralokinumab te worden stopgezet en een passende therapie te worden geïnitieerd. **Conjunctivitis:** Patiënten die na behandeling met tralokinumab conjunctivitis ontwikkelen die na een standaardbehandeling niet verdwijnt, dienen een oogheelkundig onderzoek te ondergaan. De meeste patiënten herstelden of waren aan de beterende hand tijdens de behandelingsperiode. **Worminfectie:** Patiënten met reeds bestaande worminfecties dienen te worden behandeld voorafgaand aan de behandeling met tralokinumab. Als patiënten geïnfecteerd raken terwijl ze tralokinumab krijgen en niet op de wormbehandeling reageren, dient de behandeling met tralokinumab te worden stopgezet totdat de infectie is verdwenen. **Vaccinaties:** Levende en levend verzwakte vaccins dienen niet samen met tralokinumab te worden toegediend. Het wordt aanbevolen dat patiënten alle vereiste levende en levend verzwakte vaccins toegediend krijgen in overeenstemming met actuele immunisatie richtlijnen voordat de behandeling met tralokinumab wordt gestart. **Natriumgehalte:** Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 150 mg dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. **Zwangerschap:** Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van tralokinumab te vermijden tijdens de zwangerschap. **Borstvoeding:** Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met tralokinumab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen zijn infecties van de bovenste luchtwegen (23,4%; meestal gemeld als verkoudheid), injectieplaatsreacties (7,2%), conjunctivitis (5,4%) en conjunctivitis allergica (2,0%). **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Zeer vaak: Infecties van de bovenste luchtwegen. Vaak: Conjunctivitis. Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Vaak: Eosinofilie. Oogaandoeningen: Vaak: Conjunctivitis allergisch. Soms: Keratitis. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Vaak: Injectieplaatsreacties. **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Denemarken. **Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen:** EU/1/21/1554/002 - uitsluitend recept. **Datum van herziening van de tekst:** 06/2021 - Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

#### Referenties:

1. Summary of Product Characteristics for Tralokinumab. Leo Pharma A/S.
2. Silverberg JI, Kantor R. The role of interleukins 4 and/or 13 in the pathophysiology and treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):327-334.
3. Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75:54-62. doi:10.1111/all.13954.



©LEO August 2021 MAT-47814 ALL LEO trademarks mentioned belong to the LEO group.  
LEO Pharma NV Duwijkstraat 17 2500 Lier België.

