

# DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE

Collegejaar 2001/2002 voor derde jaars studenten

Onderwijscoördinator: Dr F.B. de Waard - van der Spek

**Vereiste literatuur:** ABC of Dermatology, Hot climates edition.  
P.K. Buxton. BMJ Publishing Group 1999, London.  
ISBN 0-7279-1404-9.

**20 mei – 24 mei 2002: colleges dermatologie**  
**Let op: er is geen practicum**

## Maandag 20 mei 2002: 2<sup>e</sup> pinksterdag

### Dinsdag 21 mei 2002

<b>09.00 uur</b>	Dermatologie: algemene inleiding	Prof Dr H.A.M. Neumann
<b>10.00 uur</b>	Lasers in de dermatologie	drs R. Brandsen
<b>11.00 uur</b>	Acne	mr drs E. de Haas

### Woensdag 22 mei 2002

<b>09.00 uur</b>	Psoriasis	Dr F.B.de Waard-van der Spek
<b>10.00 uur</b>	Flebologie	drs M.A. Kockaert
<b>11.00 uur</b>	Autoimmuunziekten	Prof Dr H.A.M. Neumann
<b>12.00 uur</b>	Venerologie:algemene inleiding	Dr W.I. van der Meijden

### Donderdag 23 mei 2002

<b>09.00 uur</b>	Eczeem	Dr A.P. Oranje
<b>10.00 uur</b>	Geneesmiddelenreacties	Dr F. Heule
<b>11.00 uur</b>	Venerologie in de eerste lijn	Dr W.I. van der Meijden

### Vrijdag 24 mei 2002

<b>09.00 uur</b>	Urticaria en angioedeem	Dr A.P. Oranje
<b>10.00 uur</b>	Arbeidsdermatologie	Dr H.B. Thio
<b>11.00 uur</b>	Huidtumoren	Drs K. Munte

Bloktentamen Dermatologie & Venerologie: vrijdag 31 mei 2002, 09.00 uur.

# 1. ALGEMENE INLEIDING DERMATOLOGIE

**Prof. Dr H.A.M. Neumann**

## ANAMNESE

- 1 - Duur (tijdstip van ontstaan)
- 2 - Invloed van exogene en endogene factoren
- 3 - Familiair voorkomen
- 4 - Subjectieve klachten
- 5 - Voorkomen van recidieven

## KIJKEN NAAR DE HUID VOLGENS "PROVOKE-PRINCIPE":

- P** - plaats
- R** - rangschikking
- O** - omvang
- V** - vorm
- O** - omtrek
- K** - kleur
- E** - efflorescenties

## OPBOUW VAN DE HUID

- I - Epidermis (ectoderm)
  - stratum basale (= matrixcellen)
  - stratum spinosum
  - stratum granulosum
  - stratum lucidum
  - stratum corneum
  - melanocyten (= pigmentvormende cellen)  
(neurale lijst)
  - Langerhans cellen (= antigeen presenterende cellen)  
(beenmerg)
- II - Basaalmembraan
- III - Dermis
  - collageen, elastine, grondsubstantie, fibroblasten, mestcellen
  - bloedvaten
  - lymfebanen
  - adnexen
  - zenuwweefsel (autonoom, sensibel)

## INSPECTIE

- 1 - algemeen aspect van de efflorescentie (vorm, kleurverandering, grootte)
- 2 - niveau (boven, in, onder huidoppervlak)
- 3 - lokalisatie:
  - (topografie) gelokaliseerd
  - gedissimineerd
  - gegeneraliseerd (=erythrodermie)

## EFFLORESCENTIELEER

Primaire efflorescenties: erytheem, papel, vesikel, bulla

Secundaire efflorescenties: squama, crusta

## ADNEXEN

Haarfollikel (m. arrector pili)

Talgklieren (afvoerstoornis, acne)

Zweetklieren: a. eccriene klieren  
b. apocriene klieren

## ENKELE ALGEMENE BEGRIPPEN

Vesikel = voor het oog zichtbare holte gevuld met helder vocht, niet groter dan 1 cm.

Nodus = circumscripte palpabele weerstand in de dermis of subcutis, al dan niet boven het huidniveau verheven.

Erosie = oppervlakkig defect van de huid, waarvan de bodem boven de basaalmembraan (er worden géén bloedinkjes gezien)

Excoriatie = dieper gelegen defect tot in de dermis (er worden wel bloedinkjes gezien)

Hyperkeratose = de hoornlaag is verdikt

Atrofie = afname van volume van (bepaalde) huidlagen

Spongiose = vochtophoping tussen de cellen van het stratum spinosum (= histopathologische term)

Polymorfie = voorkomen van verschillende elementen naast elkaar (i.t.t. monomorf beeld)

Stoornis in:	omgevings- factoren	voorbeelden van mogelijke complicatie
aanleg van bindweefsel-structuren (m.n. colla-geen) in de dermis	mechanisch	bloeduitstortingen, huiddefecten, vertraagde wondgenezing
structuur en functie van bloedvaten	mechanisch	huiddefecten, vertraagde wondgenezing
huidpigmentatie (melanine), b.v. bij albino's (aangeboren) en bij vitiligo	fysisch (zonnestra- ling)	zonnebrand (bij minder huidpigment meer kans op huidkanker)
in aanleg van zweet- kliertjes	thermisch	problemen met de tempera- tuurregulatie
structuur van de opperhuid. Primair is hier de be- schadiging door bestaand chronisch (aangeboren, con- stitutioneel) eczeem	chemisch; fysisch	toxische (orthoergische) huidafwijkingen
immuunafweer ('verzwakt') ("immuungecompromiteerde status")	infectieus	bacteriële, virale, schimmel en gistinfecties
immuunafweer ('versterkt') (sensibilisatie en allergie door bepaalde stoffen (allergenen))	chemisch	allergisch contacteczeem contacturticaria, aller- gische geneesmiddelenre- acties

## 2. LASERS IN DE DERMATOLOGIE

Prof. Dr H.A.M. Neumann, drs R. Brandsen

1. Inleiding
2. CO<sub>2</sub> lasers
3. Vaatlasers
4. Pigment/ontharingslasers
5. Intense Pulsed Light Systems

### 1. Inleiding

De afgelopen jaren heeft de lasertechnologie een vlucht genomen en worden telkens nieuwe apparaten ontwikkeld en nieuwe toepassingen gevonden. Ook binnen de dermatologie neemt het aantal met laser te behandelen aandoeningen steeds toe.

Het woord LASER is een acronym voor: **Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation**. De wetenschappelijke basis werd gelegd door Albert Einstein in 1917. Het duurde echter tot de jaren 60, toen de eerste werkende laser werd ontwikkeld door Maiman, gebaseerd op het kristal robijn.

Laserlicht onderscheidt zich van 'gewoon' licht op twee punten:

- Laserlicht heeft één specifieke golflengte, in tegenstelling tot conventioneel licht, wat meerdere golflengten bevat.
- Laserlicht is gecollimeerd wat wil zeggen dat de stralen 'in fase' zijn. Dit in tegenstelling tot conventioneel licht, wat divergent is.

Verschillende lasers hebben verschillende golflengtes en hieruit voortvloeiende toepassingen. De golflengte wordt bepaald door het zogenaamde "laser medium".

Bijvoorbeeld de CO<sub>2</sub> laser : hier wordt de straal gegenereerd door uit CO<sub>2</sub> gasmoleculen. Bij de Nd:YAG laser wordt de lichtstraal gegenereerd uit Neodymium atomen, die in Yttrium Aluminium Garnet (YAG) kristallen zijn ingebed.

De golflengte van de laserstraal wordt uitgedrukt in nanometers (nm) of microns (µm), en is een indicatie van de kleur van de straal in het optische spectrum. Er bestaan lasers vanaf het ultraviolet (Excimer lasers) tot aan het infrarood (CO<sub>2</sub> lasers). De specifieke golflengte zorgt ervoor dat het laserlicht monochromatisch is, dat wil zeggen van één kleur.

Alle effecten van licht, inclusief de effecten van laserlicht op de huid, beginnen met de absorptie van elektromagnetische straling.(EMS). EMS is een fundamentele vorm van energie met zowel golfeigenschappen, vanwege een alternerend elektrisch en magnetisch veld, als deeltjes-eigenschappen, omdat de energie wordt gedragen in quanta, beter bekend als fotonen. EMS wordt door weefsel geabsorbeerd door interactie met deeltjes, zoals elektronen. Nadat het foton is geabsorbeerd, ontstaat er verplaatsing of verdeling van geladen materiaal, en wordt de energie die het foton draagt in deze excitatie geïnvesteerd.

De energie wordt uitgedrukt in Joules (J).

De energie per oppervlakte-eenheid (J/cm<sup>2</sup>) wordt de 'fluence' genoemd en staat gelijk aan de dosis.

De snelheid waarmee de energie geleverd wordt, heet het vermogen en wordt uitgedrukt in Watts. Per definitie is één watt één joule per seconde(W=J/sec).

De hoeveelheid vermogen per oppervlakte-eenheid staat gelijk aan de snelheid van energielevering per hoeveelheid huidoppervlak, uitgedrukt in W/cm<sup>2</sup>.

De pulsbreedte is de duur waarover de energie wordt geleverd, varieert van nanoseconden tot seconden, en is erg belangrijk voor het uiteindelijke resultaat.

### Veelvoorkomende lasers en hun golflengtes.

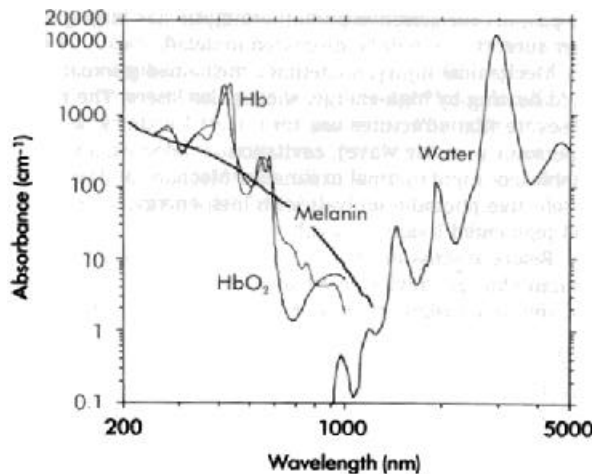
Lasertype	golflengte	optische spectrum	chromofloor
Excimer	193nm	U.V.	proteine
Argon	488, 514nm	zichtbaar, blauw-groen	melanine, bloed
Pulsed dye	585nm	zichtbaar, groen	bloed, melanine
Robijn	694nm	zichtbaar, rood	melanine
Diode	810-980nm	nabij Infra-rood Infra-rood	melanine melanine, bloed
CO2	10.6µm	I.R. I.R.	water water

Wanneer het licht in contact komt met materie, vinden er twee fundamentele processen plaats: absorptie en verstrooiing. Als er absorptie plaats vindt, draagt het photon zijn energie over aan een atoom of molecuul, bekend als het chromofloor. Het chromofloor wordt heet of zendt het licht uit (=fluorescentie). Het chromofloor bezit specifieke karakteristieken voor absorptie bij een bepaalde golflengte.

De absorptiespectra van de belangrijkste huidchromofloren domineren de meeste laser-weefsel interacties in de dermatologie. Deze selectieve absorptie in specifieke chromofloren, maakt de zogenaamde Selectieve Photothermolysis mogelijk. Dit betekent dat bij een bepaalde golflengte alleen de structuren die het chromofloor bevatten, worden getroffen, en dat andere structuren intact blijven. Hiermee is het bijvoorbeeld mogelijk om bloedvaatjes in de dermis te coaguleren, zonder de epidermis te beschadigen. (Pulsed dye laser, 585nm).

In figuur 1 worden de belangrijkste huidchromofloren en hun absorptiespectra weergegeven.

**Figuur 1: Huidchromophoren en hun absorptiespectra.**



## **2. CO<sub>2</sub> lasers**

De CO<sub>2</sub> laser heeft een golflengte van 10,600 nm en wordt voor het grootste deel geabsorbeerd in water. De laser verbrandt het weefsel door snelle verhitting en vaporisatie van intracellulair water. De diepte van penetratie in de huid is een functie van de golflengte. De extinctielengte wordt gedefinieerd als de dikte van water, welke 90% van de energie absorbeert. Voor de CO<sub>2</sub> laser is dit ongeveer 30µm. Deze eigenschap zorgt voor gecontroleerde weefsel vaporisatie.

Ook coaguleert de laser bloedvaten met een diameter kleiner dan 0.5 mm en zorgt hierdoor voor een relatief bloedvrij chirurgisch veld. Een ander voordeel van de laser is dat ook zenuwuiteinden gesloten worden en hiermee de postoperatieve pijn minder is dan bij andere technieken.

Omdat de CO<sub>2</sub> laserstraal niet zichtbaar is wordt een zichtbare Helium-Neon straal toegevoegd.

Aanvankelijk werden CO<sub>2</sub> lasers gebruikt voor bijvoorbeeld het verwijderen van necrotisch weefsel van decubitus ulcera, brandwonden en tumoren. Bij deze toepassingen kwam de techniek in de plaats van de curette en electrocoagulatie. Aangezien deze vroege CO<sub>2</sub> lasers met een continue straal werkten, werd veel schade toegebracht aan het omliggende weefsel door "thermale necrose"; dat wil zeggen dat het omliggende weefsel dusdanig werd verhit, dat het necrotisch werd en voor littekens zorgde. Bij de nieuwe CO<sub>2</sub> lasers wordt de energie in zeer korte hoogfrequente pulsen geleverd, waardoor de thermale schade beperkt wordt.

### ***Klinische toepassingen***

De CO<sub>2</sub> laser kan op twee manieren worden gebruikt :

- In plaats van het mes, dus om weefsel te snijden;
- Voor het oppervlakkig verwijderen van weefsel (vaporiseren)

De eerste toepassing wordt in de dermatologie weinig gebruikt, maar des te meer in andere snijdende specialismen, waar het relatief bloedloos snijden een groot voordeel oplevert (gynaecologie, plastische chirurgie, k.n.o)

De vaporisatie is een techniek die voor vele dermatologische indicaties grote voordelen biedt:

1. Grote precisie van zowel diepte als oppervlak van het te behandelen gebied.
2. De vaporisatie blijft beperkt tot het te behandelen gebied.
3. De methode is zeer snel.
4. Er is hemostase tijdens de procedure.
5. Minimale postoperatieve pijn en oedeem.

### **Specifieke indicaties**

**Benigne dermale tumoren:** neurofibromen, granuloma faciale, trichoepitheliomen, tricholemmomen,

syringomen, adenoma sebaceum en vele anderen. Deze tumoren werden en worden ook met conventionele technieken behandeld, maar hebben echter als nadeel dat er vaker verlittekening optreedt, of kleurverschillen. De oude technieken vergen ook meer tijd, en hebben een inferieur resultaat.

**Geselecteerde wratten:** Deze kunnen net zo makkelijk, of misschien wel makkelijker met vloeibare stikstof behandeld worden. Het nadeel bij de laserbehandeling is de noodzaak van lokale anesthesie en de mogelijkheid van littekens door de zeer diepe vaporisatie. Het voordeel van de laser is dat het mogelijk is grotere gebieden te behandelen in één sessie.

**Excisie chirurgie:** Met name bij ooglidcorrecties ( blefaroplastieken) is excisie met de laser superieur gebleken aan excisie met het mes. Er traden minder hematomen, minder zwelling en minder postoperatieve pijn op.

**Huidresurficing procedures:** Deze techniek wordt sinds midden jaren 90 toegepast voor met name cosmetische doeleinden. Met behulp van de laser wordt een dun laagje huid geïvaporiseerd. Het doel hiervan is de epidermis in zijn natuurlijke pigmentatie en textuur te herstellen. Wanneer weefsel tot in de dermis wordt geïvaporiseerd, heeft dit het krimpen van collageen tot gevolg. Van dit effect wordt gebruik gemaakt bij de behandeling van rimpels en acnelittekens.

Medische indicaties voor laser resurfacing zijn bijvoorbeeld actinische keratosen en andere premaligne huidafwijkingen.

Re-epithelialisatie gebeurt vanuit de huidadnexen (haarfollikels, zweetklieren) , en duurt ongeveer 10 dagen. Tijdens het genezingsproces wordt de huid behandeld als een brandwond. In feite creëert de laser een tweede graads brandwond!!

Mogelijke complicaties zijn infectie, en daarmee samenhangend de kans op littekens. Verder kan er hyper- en hypopigmentatie optreden, met name bij patiënten met een donkerder huidtype. Na re-epithelialisatie blijft de huid nog wat rood. Deze roodheid vermindert geleidelijk in één tot drie maanden, alhoewel langerdurende roodheid is beschreven.

Ook voor deze indicatie is de laser superieur aan oudere technieken, zoals dermabrasie en diepe chemische peeling.

**Andere oppervlakkige dermatosen:** Dermatosen die beperkt zijn tot de superficiële dermis en epidermis kunnen ook goed met de CO<sub>2</sub> laser behandeld worden. Voorbeelden hiervan zijn: de ziekte van Hailey-Hailey, xantheleasmatata, lichen sclerosus, balanitis plasmocellularis en erythroplasie van Queyrat (=plaveiselcarcinoom in situ van de glans penis). Ook epidermale nevi en seborrhoische keratosen zijn goed te behandelen met de CO<sub>2</sub> laser.

### **3. Vasculaire lasers**

Vasculaire lasers zijn laser welke een golflengte emitteren welke geschikt is om geabsorbeerd te door het hemoglobine. Zoals uit het figuur blijkt is op verschillende punten van de absorptiecurve bij bepaalde golflengte zeer sterke interferentie met de absorptie van melanine. Dergelijke dubbel absorptie gebieden dienen voorkomen te worden omdat anders tijdens de behandeling van vasculaire afwijkingen ook depigmentaties optreden. Vandaar dat lasers zoals bijvoorbeeld de Argon-laser met 488 nm, de dubbel frequente Nd:YAG laser met 532 nm en met name de Pulsed Dye Laser van 585 nm geschikt zijn voor vasculaire afwijkingen. Wanneer dieper ingegaan wordt op scherpe scheiding tussen absorptie tussen melanine en hemoglobine dan is de Pulsed Dye Laser met 585 nm eigenlijk de meest ideale laser. In het hogere golflengte traject kan de Nd:Yag laser van 1064 nm heel goed ingezet worden voor vasculaire afwijkingen.

## **Klinische toepassingen**

De vasculaire afwijkingen hebben een reputatie verdiend met de behandeling van wijnvlekken. Toch worden hier niet de allerbeste resultaten mee bereikt. Met name teleangiëctasieën in het gelaat zijn ideale doelen voor de vasculaire lasers. Helaas blijkt uit ervaring dat afwijkingen aan de onderste extremiteiten veel minder goed reageren op de lasertherapie dan op andere locaties van het lichaam.

## **Specifieke indicaties**

Naevus flammeus solitair voorkomend of al dan niet als onderdeel van een bepaald syndroom kunnen behandeld worden met bij voorkeur de Pulsed dye laser. Uit studies blijkt dat de leeftijd bij aanvang van de behandeling weinig invloed heeft op het uiteindelijke resultaat. Andere overwegingen zoals bijvoorbeeld het pesten op school, algemene conditie, eventuele risico's van narcose zullen in overweging moeten worden genomen wanneer aangevangen wordt met de behandeling van een naevus flammeus. Een naevus flammeus is een aandoening welke frequent behandeld moet worden waarbij tussen de verschillende laserbehandelingen minimaal een periode van 6 tot 12 weken dient te zitten. Een naevus flammeus wordt doorgaans 6 tot 10 maal behandeld. Mocht er dan geen significante verbetering zijn opgetreden dan moet van een therapie-resistente afwijking gesproken worden. Teleangiëctasieën in het gelaat en met name rosacea teleangiectatica. Deze vormen een prima indicatie voor behandeling met de Pulsed dye laser. Eén tot drie behandelingen zijn doorgaans voldoende om een goed cosmetisch resultaat te bereiken.

Blaauwe bezemrijsvarices. Hoewel de behandelingsresultaten niet zo goed zijn als bij sclerocompressietherapie kan bij patiënten, welke hypopigmentaties geven ten gevolge van de sclerocompressietherapie, behandeling plaatsvinden door middel van 1064 nm Nd:YAG laser. Rode bezemrijsvarices en teleangiëctatica metting, deze blijken aan de benen moeilijk te behandelen en er wordt routinematig niet geadviseerd om met lasers te behandelen.

## **4. Pigmentlasers**

Bij pigmentlasers is het chromophoor melanine. Zoals uit figuur 1 blijkt zijn vele mogelijkheden aanwezig om melanine door middel van laserlicht te ataqueren. De Tripled Nd:YAG laser, de Argon laser en dubbel frequente Nd:YAG laser, de Ruby laser, de Alexandrite laser en de 1064 Nd:YAG laser zijn alle lasers welke in theorie hier geschikt voor zijn. In de praktijk blijkt vooral dat de Ruby laser de meest geschikte laser is voor pigmentafwijkingen gevolgd door de Alexandrite laser. Pigmentlasers worden ook ingezet voor ontharing Het is immers zo dat haren pigment bevatten en dat het chromophoor dat in de vorm van melanine in de haarwortel zich bevindt door middel van warmte ontwikkeling het haarzakje kan vernietigen waardoor een selectieve blijvende epilatie verkregen kan worden. Hiervoor worden veelal diode lasers gebruikt met golflengten welke tussen 800 en 950 nm bevinden. Hoewel de absorptie van het melanine in dit gebied wordt is dit noodzakelijk omdat anders de penetratie van het laserlicht onvoldoende is en er geen blijvend effect optreedt.

## **Klinische toepassingen**

Er zijn slechts een beperkt aantal gehyperpigmenteerde afwijkingen welke in aanmerking komen voor behandeling met pigmentlasers. Veel komende afwijkingen zoals melasma laat zich initieel wel goed behandelen met een pigmentlaser maar recidiveert eigenlijk altijd na een behandeling waardoor dit toch minder geschikt is. Exogeen aangebracht pigment zoals dat bij tatoeages voorkomt kan eveneens met lasers behandeld worden. Vele behandelingen zijn doorgaans noodzakelijk en het uiteindelijke resultaat is mager. Het beste gebruik van de pigmentlaser is nog altijd voor de epilatie.

## **Specifieke indicaties**

Lentigo solaris, hoewel deze aandoening goed reageert op cryotherapie kan deze ook uitstekend behandeld worden met de Ruby laser.

Naevus van Ota, dit is een in West-Europa weinig voorkomende naevoïde afwijking maar in Japan komt deze frequent voor. Dit is mogelijk de beste indicatie voor een pigmentlaser.

Epilatie, alle haren welke voldoende pigment bevatten en zich in de anagene fase bevinden zijn geschikt om definitief geëpileerd te worden met de pigmentlaser. Aangezien aan de armen en benen slechts 20% van de haren in de anagene fase zich bevinden zal de behandeling dus ook minstens uit 5 verschillende zittingen dienen te bestaan. Wereldwijd is veel vraag van consumenten naar epilatie door middel van lasertherapie. Als medische toepassing wordt epilatie wel gebruikt wanneer harige transplantaten getransplanteerd worden op gebieden waar deze haren ongewenst zijn. Ook voor transseksuelen worden laser epilatie ingezet.

## **5. Intense Pulsed Light Systems**

Naast de lasersystemen zijn er ook zogenaamde intensieve lichtbronnen of flitslampen op de markt. Deze apparaten streven hetzelfde principe na, namelijk dat van selectieve fotodermolyse. Er wordt echter geen gebruik gemaakt van dure lasers maar van flitslampen welke elektronisch aangetuurd worden. Hierdoor ontstaan een niet coherente lichtbundel en het licht is bovendien ook niet monochromatisch. Dit zijn sterke verschillen ten opzichte van echte lasersystemen. Een niet coherente lichtbron is in principe een nadeel omdat deze altijd in focus gebracht moet worden. Het non-monochromatisch karakter van deze apparaten is een voordeel. Door gebruik te maken van bepaalde afbreek filters kan al het licht onder een bepaalde golflengte eruit gefilterd worden. Wanneer bijvoorbeeld bij een flitslamp een filter van 585 nm geplaatst wordt dan bevindt er zich in de uitredende lichtbundel slechts licht met een golflengte van 585 nm en hoger. Hierdoor bestaat een goede vrijheid om met één apparaat de verschillende huidaandoeningen te behandelen. Door middel van interventie in de elektronica kan pulse duur en pulse cycli zeer nauwkeurig geregeld worden. Doorgaans zijn flitslampen ook in staat om zeer hoge energie te leveren wat weer een voordeel is. Een nadeel van flitslampen is dat ze veel moeilijker te bedienen zijn dan lasers.

In de praktijk worden flitslampen gebruikt vooral voor epilatie en vasculaire afwijkingen. Met name hebben flitslampen voor vasculaire afwijkingen aan de extremiteiten een voordeel boven de toegepaste lasers.

### 3. ACNE VULGARIS

**Drs mr E. de Haas**

#### 1. Acne Vulgaris

Acne is een aandoening die zeer frequent bij beide geslachten voorkomt, voornamelijk in de periode van de puberteit en de adolescentie. Na omstreeks het 23ste jaar treedt gewoonlijk verbetering op. Acne vulgaris kan echter ook na het 30ste jaar voortduren (vooral bij vrouwen), hoewel weinig frequent. In de prepuberteit is acne zeer zeldzaam.

Comedonen ('meëeters') komen bij praktisch alle adolescenten voor. Bij groepsonderzoek op scholen van grote aantallen jongens en meisjes werd gevonden dat sporadische comedonen reeds op 6-jarige leeftijd bij enkele kinderen voorkomen. Bij toenemende leeftijd neemt de frequentie toe, met een scherpe stijging bij het begin van de puberteit. Papulopustels en de ernstiger vormen van acne treden dan ook op. Er is een nauwe correlatie in de tijd tussen deze stijging in frequentie van de ernstiger vormen van acne en het optreden van de secundaire geslachtskenmerken.

#### Pathogenese

De talgklieren staan onder hormonale controle. Vooral androgene hormonen veroorzaken een sterke vergroting van de talgklieren. Functionerende gonaden zijn noodzakelijk voor het ontstaan van acne. De spiegels van de verschillende geslachtshormonen liggen bij acnepatiënten volgens de meeste onderzoekers op normale niveaus. Bij de ontwikkeling van de acne-erupties speelt de individuele gevoeligheid van de talgklieren een rol; op het behaarde hoofd bevinden zich ook grote, actieve talgklieren, maar hier ontstaat geen acne vulgaris.

Acne-erupties ontstaan vooral in de zgn. talgklierfollikels die alleen bij de mens voorkomen, en die gelokaliseerd zijn in het gelaat, in de nek, op schouders, rug en borst. Hierdoor wordt de lokalisatie van acne vulgaris juist in deze gebieden verklaard. In deze follikels, die in de puberteit tot ontwikkeling komen, is de ontwikkeling van het vellushaar (= donshaar) min of meer rudimentair. De talgklieren daarentegen vormen uitgebreide pakketten rondom deze wijde follikels en meerdere talgklieren monden met hun uitvoergangen in een follikel uit. Acne-erupties kunnen echter ook ontstaan in follikels met een goed ontwikkelde vellushaar.

Bij acne vulgaris treedt een abnormaal sterke verhoorning op in de follikelhals en meestal ook in de uitvoergangen van de afzonderlijke talgklieren. Er ontstaat daardoor een belemmering van de sebumafvoer. Achter de met sebum (= talg) doordrenkte hoornprop in de follikelhals, die aan zijn top gewoonlijk donker verkleurd is, bevindt zich het opgehoopte sebum, waarin onder invloed van de in de huid aanwezige micro-organismen door middel van enzymen allerlei omzettingen plaats vinden. Het resultaat van deze stagnatie is klinisch waar te nemen in de vorm van een comedo. Is de hoornprop oppervlakkig gelegen en donker verkleurd (door melanine), dan ziet men bij inspectie van de huid in een verwijde follikelmonding een donkere prop zitten; het geheel is soms iets verheven t.o.v. de omgevende huid. Men spreekt in dit geval van een open comedo ('blackhead'). Is de hoorn prop dieper gelegen en de follikelmonding nauw, dan ziet men alleen een wit doorschimmerend papeltje; men spreekt dan van een gesloten comedo ("whitehead"). Vooral deze laatste vorm van comedovorming zou aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van ruptuurtjes in de follikelhals, waardoor sebum in de dermis lekt. Met sebum en vooral de vrije vetzuren daarin, werken als ontstekingsprikkel. Het gevolg is een ontstekingsreactie rondom de follikel, klinisch zichtbaar als een rode papel. Dikwijls treedt ook pusvorming op; men ziet dan een folliculaire pustel, of overgangsvormen tussen papels en pustels, de zogenaamde papulopustel. Als keratine door de ruptuur in de dermis terechtkomt, wordt een ontstekingsreactie van het vreemdlichaamtype geprovoceerd. Door de ontsteking rondom de follikel kan het follikelepitheel gedeeltelijk gedeestruerd worden, waardoor het vellushaar zonder epitheelbekleding in de dermis komt te liggen, wat op zichzelf ook een vreemdlichaam-granuloom veroorzaakt. Wanneer grote hoeveelheden follikelinhoud in de dermis terecht komt ontstaan grotere ontstekingsinfiltraten, die zich ook subcutaan uitbreiden (noduli). Deze infiltraten worden slechts traag geresorbeerd. Soms treedt verweking van het infiltraat op, er ontstaan dan abscesjes. Wordt het verwekte materiaal geheel of gedeeltelijk omgeven door prolifererend follikel-epitheel, dan ontstaan cysten met een olie-achtige inhoud. Na genezing van de infiltraten en abscesjes blijven vaak ingezonken folliculaire littekens over. Een enkele maal zijn de littekens hypertrofisch (keloid-acne).

vulgaris is dus geen pyodermie en is niet besmettelijk.

De samenhang tussen het gebruik van bepaalde voedingsmiddelen en exacerbaties van acne is nooit met zekerheid bewezen. Het effect van chocolade, oude kaas, vet en dierlijke eiwitten enz. is waarschijnlijk nihil. Genetische factoren spelen vermoedelijk wel een rol; in bepaalde families komt ernstige acne meer voor dan in andere. Hormonale invloeden spelen ongetwijfeld een belangrijke rol. Oestrogenen en anti-androgenen hebben een gunstige, androgenen een ongunstige invloed. Behalve de reeds vermelde samenhang tussen het begin van de acne en het intreden van de puberteit ziet men bij sommige vrouwen premenstrueel een verergering van de acne. De rol van progesteron bij het optreden van deze premenstruele verergering is omstreden. Verder kunnen psychische spanningstoestanden acne doen verergeren (soms tot een vicieuze cirkel leidend).

### Klinische symptomen

Het klinische beeld van acne vulgaris wordt dus bepaald door het in mindere of sterkere mate voorkomen van comedonen, papels, papulopustels, pustels, noduli, abcesjes, cysten en ingezonken litttekentjes in het gelaat, nek, borst, schouders, rug en evt. in de deltoideusregio. Men spreekt van acne pustulosa, acne indurata en acne cystica als het beeld overheerst wordt door resp. pustels, infiltraten en cysten. Een bijzondere vorm is de acne conglobata, die vooral bij mannen voorkomt. Deze vorm van acne gaat tot op hogere leeftijd door en is vooral op de rug en nates gelokaliseerd en gaat gepaard met de vorming van talrijke pijnlijke abcessen, die met grote ingezonken atrofische littekens genezen. Soms is er bovendien een hidradenitis axillaris en/of inguinalis aanwezig.

### Therapie

Vroeger werd acne vulgaris voornamelijk uitwendig behandeld met een combinatie van resorcine en salicylzuur (beide 3-10%) in crèmebasis of droge pasta; soms ook met vitamine A-zuur (0,05-0,1%) in crèmebasis of lotion. Deze medicamenten hebben een keratolytisch effect (verwijdering van de comedonen). De laatste jaren worden als lokale antibacteriële middelen bij acne ook vaak gebruikt benzoylperoxide gel (5-10%), dat tevens keratolytisch werkt, en clindamycine of erythromycine in een lotion. Vitamine A zuur lotion en resorcine-salicylzuur crèmes worden soms nog gebruikt wanneer er voornamelijk comedonen zijn.

In ernstige gevallen wordt na een normale aanvangsdosis in een lage onderhoudsdosis een breed spectrum antibioticum oraal erbij gegeven (meestal tetracycline, 1 gr/dag, later 0,250-0,500 gr/dag). Hierdoor wordt vooral de P. acnes in de follikels onderdrukt, waardoor minder vrije vetzuren uit het sebum worden gemaakt. De voornaamste ontstekingsprikkel wordt daardoor verminderd. Bovendien remt tetracycline de lipase-activiteit van P. acnes en ook de leukocyten-chemotaxis. Penicilline heeft geen effect op acne. Minocycline en doxycycline zijn tetracycline-derivaten met een goede werkzaamheid bij acne.

De risico's van een laag gedoseerde onderhoudsbehandeling met tetracycline (bv. 500 mg/dag) zijn in de praktijk zeer gering gebleken. Bestraling met natuurlijk zonlicht heeft meestal een gunstig effect op acne, daarentegen heeft hoogtezoon en een UVB- of UVA-solarium behandeling weinig invloed.

Anticonceptieve hormoonpreparaten die relatief veel oestrogeen bevatten, kunnen een gunstig effect op acne hebben. Bij vrouwelijke patiënten kan een combinatie van cyproteronacetaat (anti-androgeen) en oestrogenen oraal gegeven (Diane-35<sup>®</sup>). Lokaal toegepast hebben anti-androgenen geen effect.

Bij zeer ernstige vormen van acne, voornamelijk acne conglobata, heeft isotretinoïne (Roaccutane<sup>®</sup>),

een vitamine A derivaat, bij orale toediening van 1 mg/kg lichaamsgewicht/dag vaak een zeer gunstig effect. Het heeft echter nogal wat hinderlijke bijwerkingen, die grotendeels overeenkomen met die van de verschijnselen van hypervitaminosis A. Voorts is isotretinoïne teratogeen, waardoor toediening aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd sterk gelimiteerd is (in ieder geval niet zonder zwangerschapstest vooraf en strikte anticonceptie!).

### Samenvatting therapie:

Lokaal:	*	benzoylperoxide gel (5 of 10%);
	*	clindamycine of erythromycine lotion (1-4%)
	*	resorcine-salicylzuur crème (5-10%)
	*	vitamine A-zuur lotion of crème (0,025-0,5%)
Oraal:	*	tetracycline 1 gr / dag, later 250 tot 500 mg/dag
	*	eventueel: minocycline of doxycycline, 100 mg/dag
	*	Diane-35 <sup>®</sup>
	*	isotretinoïne (Roaccutane <sup>®</sup> , 1 mg/kg/dag)

## 2. Acne door andere oorzaken

### a. Beroepsacne

In bepaalde industrieën komen acne-achtige huidafwijkingen veel voor, vooral bij arbeiders die omgaan met minerale oliën, teer en gechloreerde koolwaterstoffen. Deze stoffen dringen de follikelmondingen binnen en veroorzaken een hyperkeratose die tot de vorming van comedonen aanleiding geeft. In tegenstelling tot acne vulgaris blijft de eruptie niet beperkt tot de acne gebieden: de huidgedeelten die het meest blootgesteld zijn tonen de meeste afwijkingen. Beroepsacne ziet men vooral in het gelaat, op de armen en bovenbenen (via met de beroepsstof doordrenkte werkkleding). Bij langere expositie ontstaan ook folliculaire pustels en cysten. Bekend is de zogenaamde olie-acne bij "classificeerders", dit zijn mensen die olietanks van schepen schoonmaken. "Chloor acne" ontstaat als gevolg van accidentele expositie aan gechloreerde koolwaterstoffen (dioxines). Dit is een zeer hardnekkige huidandoening die moeilijk therapeutisch beïnvloedbaar is.

### b. Acne door medicamenten en cosmetica

Sommige medicamenten kunnen een acne c.q. acne-achtige eruptie induceren, dan wel doen verergeren. Voorbeeld: corticosteroiden in hoge dosis, ACTH, anti-epileptica, isonicotinezuur, hydralazine, vitamine B12, lithium. Cosmetica die minerale oliën bevatten (bv. paraffine) kunnen dat ook (bv. in het gezicht bij zuigelingen: "pommade-acne").

betekent 'druppel'. Dit kan de eerste manifestatie van psoriasis zijn, guttata lesies kunnen echter ook ontstaan bij een patiënt die bekend is met plaque psoriasis. Deze vorm is vaak geassocieerd met een bovenste luchtweginfectie (streptococcon) of een andere infectie.

*Psoriasis pustulosa* is een vorm van psoriasis waarbij macroscopisch zichtbare pustels ontstaan. Deze kunnen gelokaliseerd en gegeneraliseerd voorkomen. De gelokaliseerde vorm is vaak aanwezig op de handen en voeten en is in de meeste gevallen chronisch. De gegeneraliseerde vorm kan een sub-acuut, acuut of zelfs levensbedreigend beloop hebben.

*Psoriasis inversa* treedt op in de plooien (oksels, liezen, submammair, genitalia externa, bilspleet). De schilfering is vaak minder opvallend aanwezig. De lesies zijn scherp begrensd en veelal symmetrisch verdeeld.

Indien de psoriasis zich heeft uitgebreid tot de gehele huid is sprake van een *erythrodermie*. De huid is diffuus rood, warm en schilferend. Dit is een ernstig ziektebeeld dat gepaard kan gaan met ernstige interne complicaties. Persisterende universele inflammatie van de huid heeft belangrijke consequenties voor o.a. de regulatie van de temperatuur, de vochthuishouding, de elektrolyten en de eiwithuishouding.

Psoriasis kan nagelafwijkingen geven. Putjes, subunguale hyperkeratose, onycholysis of loslaten van de nagelplaat komen voor. De nagel verliest dan zijn normale kleur en er ontstaat een zogenaamd 'olievlek fenomeen'. Ook artritis kan een uiting zijn van psoriasis. Er is dan sprake van een sero-negatieve artritis.

De distributie is meestal asymmetrisch, axiaal en de distale interfalageale gewrichten doen in het algemeen mee. Oogafwijkingen zoals blepharitis, conjunctivitis, keratitis en iridocyclitis zijn zeldzaam.

## **Differentieel diagnose**

De belangrijkste differentieel diagnostische overwegingen bij psoriasis zijn eczeem, pityriasis rosea, schimmel infectie, geneesmiddelen eruptie, parapsoriasis en syphilis.

## **Histopathologie**

In de epidermis is acanthose aanwezig. De retelijsten reiken diep. Er is tevens parakeratose en het stratum granulosum ontbreekt. In de dermis is een ontstekingsinfiltraat zichtbaar en de dermale papillen reiken tot vlak onder het stratum corneum.

## **Therapie**

Het doel van de therapie is de celdeling te beïnvloeden en de ontsteking te remmen. Behandeling kan lokaal of systemisch zijn. Ook lichtbehandeling is een mogelijkheid. Er kan ook gebruik worden gemaakt van combinaties.

### **Lokale therapie**

Bij beperkte plaque psoriasis is *calcipotriolzalf of crème* (een vitamine D derivaat) een mogelijke behandeling. Het effect is pas zichtbaar na 3 tot 4 weken. Het remt de celdeling en verbetert de celdifferentiatie. Indien grote hoeveelheden worden gebruikt kan het calciummetabolisme beïnvloed worden. Bij volwassenen dient per week niet meer dan 100 gram gebruikt te worden.

*Corticosteroiden* werken dankzij een remming op de celdeling. Ze hebben ook een anti-inflammatoir effect. Bij toepassing van grote hoeveelheden (potente) corticosteroiden kan door overmatige resorptie bijnierschorsremming ontstaan. Bij langdurig gebruik van met name de oudere generaties corticosteroiden kan atrofie van de huid ontstaan.

*Teerpreparaten* kunnen een gunstige werking hebben. Nadelen zijn de geur, het veroorzaken van vlekken op de kleding en het ontstaan van folliculitiden. Bij sommige preparaten is er ook een kans op (licht)overgevoelighedsreacties.

*Dithranol (antraline)* heeft een anti-inflammatoire en een lokale cytostatische werking. Bij de behandeling past men opklimmende concentraties toe in verband met de kans op prikkeling en verbranding van de huid.

*Salicylzuur* veroorzaakt keratolyse en bevordert de penetratie. Bij behandeling van grote oppervlakken met hoge concentraties bestaat een risico op salicyl intoxicatie.

### **Systemische therapie bij therapie-resistentie**

Indien lokale therapie onvoldoende effect heeft kan systemische therapie noodzakelijk zijn.

*Ciclosporine* wordt bij voorkeur kort toegepast (ongeveer 3 maanden). Bijwerkingen die kunnen optreden zijn met name hypertensie en nierfunctiestoornissen.

*Methotrexaat* veroorzaakt een remming van de celdeling door middel van enzymblokkade. Er kunnen ernstige bijwerkingen optreden. Bloedmorfologische waarden, lever- en nierfuncties dienen gecontroleerd te worden. Methotrexaat heeft ook een gunstige werking op artritis klachten. Het wordt gestapeld in de lever.

*Acitretine* is een vitamine A zuur preparaat. Het wordt met name gebruikt bij psoriasis palmoplantaris en psoriasis pustulosa. Het is teratogeen tot 2 jaar na toediening. Controle van vet- en cholesterolgehalte is met name noodzakelijk. Er worden na langdurig gebruik van hoge doses ook botafwijkingen gezien.

Het gebruik van *systemische corticosteroiden* is obsoleet bij psoriasis. Na het staken ontstaat een snelle en ernstige exacerbatie.

### **Lichttherapie**

Lichttherapie kan worden gegeven met UVA en UVB lampen. Bij fotochemotherapie wordt gebruik gemaakt van licht en een farmacon, die samen een therapeutische werking hebben. De meest gebruikte

therapiecombinatie is expositie aan UVA licht en 8-methoxy-psoralen (oraal of lokaal toegediend). Dit resulteert waarschijnlijk in remming van de DNA synthese en een vertraging van de celdeling. Daarnaast is het mogelijk dat ingegrepen wordt op het immunologisch apparaat en zo de psoriasis lesies beïnvloed worden.

## **5. FLEBOLOGIE**

**drs M.A. Kockaert**

### **Anatomie**

Het veneus systeem mondt uit in de vena cava inferior. Dit systeem is opgebouwd uit de beenvenen en de bekkenvenen. De beenvenen bestaan uit oppervlakkige en diepe venen die met elkaar in verbinding staan door de perforerende venen. Het oppervlakkige wordt van het diepe gescheiden door de fascie. De vena saphena magna en vena saphena parva zijn de belangrijkste oppervlakkige venen, en de vena femoralis, poplitea, tibialis en gastrocnemius de belangrijkste diepe venen. Venen hebben in tegenstelling tot arteriën kleppen. Deze moeten de terugstroom ‘

### **Fysiologie**

Voor een adequate veneuze drainage is een goede kuitspierpomp van het grootste belang.

### **Pathologie**

Acute pathologie komt voor bij diepe of oppervlakkige veneuze thrombose. Chronische pathologie bij chronische veneuze insufficiëntie door primaire, door erfelijke belasting of secundaire varices, ontstaan uit een ziekte of na een diepe veneuze thrombose.

### **Diagnostiek**

Deze bestaat uit het herkennen van de typische klachten en kliniek gaande van de kleinste varices tot de tekenen van chronische veneuze insufficiëntie (CVI). Typische veneuze klachten zijn loom, moe restless legs’. Typische tekenen van CVI zijn ‘ oedeem, pigmentaties, dermatoliposclerosis, atrophie blanche, corona phlebectatica en venectasieën. Het veneuze vaatlaboratorium bestaat uit niet-functioneel en functioneel onderzoek. De combinatie hiervan moet leiden tot een adequate diagnostiek en therapieplan. Hierbij wordt aandacht gegeven aan de veneuze anatomie, de reflux, de maat van reflux. Hierbij kunnen niet-invasieve en invasieve onderzoeken gebruikt worden. Doppler, plethysmografie, duplex en flebografie zijn veel gebruikte onderzoeken.

### **Therapie**

Deze bestaat in de allereerste plaats uit het uitsluiten van de reflux. Hierbij kan men kiezen tussen chirurgie (‘short strip’, crossectomie, ambulante flebectomie en endoscopische chirurgie), sclerocompressietherapie, echosclerocompressietherapie en compressietherapie door middel van elastisch therapeutische maatkousen. Meestal is een combinatie therapie het meest succesvol.

## 6. AUTO-IMMUUN ZIEKTEN

Prof. Dr H.A.M. Neumann

### LUPUS ERYTHEMATODES EN VASCULITIS

Men onderscheidt een chronische discoïde vorm van lupus erythematoses (CDLE), een subacute cutane lupus erythematoses en een systemische (viscerale) vorm (SLE). Het essentiële verschil tussen deze aandoeningen is dat bij een CDLE de afwijkingen vooral de huid betreffen, terwijl bij een SLE de aantasting van inwendige organen op de voorgrond staat.

#### 1. Chronische discoïde lupus erythematoses

De chronische discoïde lupus erythematoses (CDLE) wordt gekenmerkt door licht verheven lesies bestaande uit erytheem, folliculaire hyperkeratose en centrale atrofie. Deze discoïde lesies zijn vaak in een vlindervormig gebied in het gelaat gelokaliseerd. Vaak treedt verergering op onder invloed van zonlicht. Behalve de typische vlindervormige figuren komen ook solitaire haarden in het gelaat voor, soms ook elders op het lichaam, zoals in het halsgebied en op de armen. Kenmerkend is ook aantasting van de oorleltjes. Verder zijn er plekken op het behaarde hoofd, waar kale plekken kunnen ontstaan door littekenvorming. Sommige lesies gaan met sterke hyperkeratose en littekenvorming gepaard.

Bloedbeeld en bezinking: meestal geen noemenswaardige afwijkingen.

Een CDLE gaat zelden gepaard met systemische uitbreiding.

**Histologie:** Folliculaire hyperkeratose, atrofie van de epidermis met vacuolisatie van de basale laag en pleksgewijs lymfocytair infiltraat.

#### 2. Subacute cutane lupus erythematoses

De subacute cutane lupus erythematoses is een vrij zeldzame vorm van lupus erythematoses. In vergelijking met CDLE zijn de huidafwijkingen meer uitgebreid over de armen en romp aanwezig. De lesies zijn meer diffuus rood of polycyclisch van vorm schilferend en vertonen weinig littekenvorming. Bij dergelijke patiënten dient men op zijn hoede te zijn voor systemische uitbreiding.

Bij laboratoriumonderzoek vindt men soms een verhoogde bezinking, geïsoleerde leucopenie, positieve ANF en antilichamen gericht tegen bepaalde nucleaire antigenen (Ro/SSA en La/SSB). Soms worden ook geïsoleerde complement afwijkingen gevonden.

#### 3. Systemische lupus erythematoses

De systemische lupus erythematoses wordt vooral gekenmerkt door aantasting van diverse organen, waarbij tevens hematologische en immunologische afwijkingen worden gevonden. Belangrijke klinische symptomen zijn:

- \* extreme moeheid
- \* koorts
- \* gewrichtsklachten
- \* huidafwijkingen

De huidafwijkingen zijn gekenmerkt door rode plekken die op zon beschonen delen voorkomen.

Kenmerkend is het vlindervormig erytheem in het gelaat. Geïnfiltreerde laesies met centrale atrofie gelijkend op CDLE kunnen ook gevonden worden, evenals symptomen van vasculitis. De handen en voeten kunnen onder invloed van koude een paarsblauwe verkleuring vertonen, eventueel gepaard gaande met ulceraties (Raynaud fenomeen). Een diffuse haaruitval kan tijdens activiteit van de ziekte optreden. Het is van belang te beseffen dat deze systemische aandoening niet altijd gepaard gaat met

huidafwijkingen. The American Rheumatism Association heeft een aantal criteria opgesteld, volgens welke de diagnose systemische lupus erythematoses gesteld kan worden .

De afwijkingen van de nieren en van het centraal zenuwstelsel bepalen voor een belangrijk deel de prognose quod vitam. De laboratorium bevindingen bij systemische lupus erythematoses zijn o.a. gekenmerkt door de aanwezigheid van antilichamen gericht tegen dubbel strengs DNA. Verder worden vaak afwijkingen in het complementprofiel gevonden, hoge BSE, positieve ANF, leucopenie, anaemie, thrombopenie. Bij immunofluorescentie onderzoek van de normale huid worden soms granulaire deposities van immunoglobulinen gevonden langs de basale membraan van de epidermis. De aanwezigheid van uitgebreide deposities (o.a. IgG) in de normale huid zou een slechte prognostische betekenis hebben voor de systemische lupus erythematoses.

In de huidlesies van zowel CDLE, subacute LE en SLE kunnen granulaire deposities van immuunglobulinen langs de basaal membraan worden gevonden.

**Behandeling:** De huidafwijkingen van CDLE worden meestal lokaal behandeld met sterk werkzame corticosteroiden, soms onder occlusie. De resultaten zijn redelijk tot goed. Chloroquine en hydroxychloroquine per os zijn vaak eveneens werkzaam. Gezien het risico van irreversibele retinopathieën die tijdens de behandeling met deze preparaten kunnen ontstaan, is oogheelkundige chloroquine derivaten worden ook bij de subacute L.E. gebruikt. De behandeling van SLE wordt multidisciplinair bepaald en hangt sterk af van welke organen in welke mate zijn aangedaan. Bij alle LE vormen geldt dat zonprotectieve maatregelen belangrijk zijn.

## VASCULITIS

Vasculitis is een ontsteking van bloedvaten, waarbij de grootte van de bloedvaten de aard van eventueel aanwezig huidafwijkingen bepaalt. Wij zullen ons beperken tot ontstekingen van de arteriolen en de venulen. Vasculitis begint met purpurae die, als het proces doorgaat palpabel worden. Al naar gelang de uitbreiding van de lesies kunnen deze nodulair, necrotisch ulcererend zijn, soms ook urticarieel. Afhankelijk van eventuele extradermale uitbreiding kunnen proteïnurie, microscopische hematurie, arthralgie, buikpijn en inwendige hemorragieën optreden. De oorzaak van deze ontstekingen kan in een aantal gevallen worden herleid tot de aanwezigheid van:

- circulerende immuuncomplexen die zich hechten aan de vaatwand;
- antigeen dat in de vaatwand is afgezet en secundair met antilichamen een immuuncomplex kan vormen, waarna binding met complement kan optreden en een ontstekingsreactie ontstaat.

Het antigeen uit het immuuncomplex kan van zeer verschillende origine zijn zoals:

- een medicament (bijv. acetylsalicylzuur, sulfonamide, peniciline)
- een micro-organisme (bijv. Streptococci, meningococci, hepatitis B of C virus)
- een heteroloog eiwit (bijv. bij serumziekte, Arthusreactie)
- een autoloog antigeen (zoals bij SLE, reumatoïde artritis)

Vaak is de oorzaak niet geheel duidelijk, zoals bijvoorbeeld bij de ziekte van Henoch-Schönlein. Hierbij treedt de vasculaire reactie op in de huid, in de nieren en darmen (daarom urine controleren op sediment en eiwit; faeces op bloed). Bij M. Henoch-Schönlein worden in en vlakbij de huidlesies vaak granulaire perivasculaire deposities van IgA gevonden. Het komt vooral voor bij kinderen en jonge volwassenen na een luchtweginfectie.

Bij vasculitis bij reumatoïde artritis worden vooral perivasculaire deposities van IgM in de huid gevonden. Indien er sprake is van een seropositieve reumatoïde artritis zonder symptomen van vasculitis, kunnen ook perivasculaire IgM deposities in de normale huid worden aangetoond. Deze bevindingen duiden erop dat perivasculaire deposities van immunoglobulinen en complement factoren niet altijd een ontsteking van de vaatwand behoeven te veroorzaken. Met name geldt dit voor circulerende IgA complexen.

**Histologisch** vindt men fibrinoïde necrose van de vaatwand, kernpuin (leukocytoklasie) in en om de vaatwand en voorts om de vaten een ontstekingsinfiltraat waarin o.a. polymorfonucleaire granulocyten voorkomen en haemorrhagieën. Vooral de vaatjes hoog in de dermis vertonen afwijkingen.

Bij de interpretatie van vasculitis is het van belang om de eventuele oorzaak op te sporen, een onderliggend lijden uit te sluiten en na te gaan of er symptomen zijn van systemische uitbreiding van de vasculitis.

Indien de vasculitis aan de onderbenen is gelokaliseerd, kan vermindering van de hydrostatische druk

met behulp van elastisch therapeutische maatkousen c.q. zwachtels verbetering van de afwijkingen geven.

Medicamenteuze therapie is meestal teleurstellend en alleen vrij hoge doseringen prednison (40-60 mg), eventueel gecombineerd met andere immunosuppressiva zijn in principe alleen geïndiceerd bij aanwijzingen voor een systeemvasculitis.

## AUTO-IMMUUN BULLEUZE DERMATOSEN

Met begrip auto-immuun bulleuze dermatosen omvat een aantal huidaandoeningen met als gemeenschappelijk kenmerk het optreden van multipele blaren. Met klinisch beeld en de pathogenese zijn echter zeer uiteenlopend.

### 1. Parapemphigus (pemphigoid)

Parapemphigus is een auto-immuun ziekte waarbij antilichamen tegen de basale membraan worden gevormd. Parapemphigus treedt vooral op oudere leeftijd op. Het is gekenmerkt door vrij grote heldere, gespannen blaren, soms op erythemateuze bodem. Tevens vindt men rode maculae die al dan niet urticarieel kunnen zijn.

**Histologisch** vindt men subepidermale blaarvorming met veel eosinofiele granulocyten. Bij immunofluorescentie onderzoek vindt men lineaire deposities van immunoglobulinen (IgG of IgM) en complement langs de basaalmembraan. Deze antistoffen zijn gericht tegen een antigeen dat direct onder de hemidesmosoom in de lamina lucida is gelegen (het zogenaamde 180 kD-bulleus pemphigoidantigeen, type XVII-collageen). In het bloed kunnen vaak circulerende antilichamen tegen de basaalmembraan worden aangetoond met behulp van indirecte immunofluorescentie.

Parapemphigus reageert het beste op behandeling met orale corticosteroiden, waarbij men moet bedenken dat een langdurige corticosteroid therapie niet ongevaarlijk is. Vaak wordt de orale corticosteroid therapie gecombineerd met azathioprine (Imuran®). De aanvangsdosering is meestal 40 mg prednison en 150 mg azathioprine per dag. Wanneer de ziekte in een rustiger fase komt, wordt de prednison vermindert.

Lokale **therapie** met corticosteroiden klasse 3-4 is soms effectief bij gelokaliseerde parapemphigus.

### 2. Pemphigus vulgaris

Pemphigus vulgaris is een zeer ernstige blaarvormende huidziekten. Voor de invoering van de corticosteroid therapie voerde deze ziekte in enkele jaren tot de dood.

De symptomen bestaan uit blaren en erosies, die ook op de slijmvliezen (mond) kunnen voorkomen. De patiënten zijn meestal jonger dan de patiënten met parapemphigus. Tot de klinische symptomen van pemphigus vulgaris behoort het zogenaamde Nikolsky fenomeen. Dit berust op de verminderde samenhang van de cellen van het stratum spinosum.

Men kan het op twee wijzen opwekken:

- a. bij druk op een blaar schuift deze als het ware onder de huid verder.
- b. met zacht wrijven kan men delen van de epidermis verwijderen, waarna een erosief gebied overblijft (het Nikolsky fenomeen is ook positief bij toxische epidermale necrolysis).

**Histologisch** vindt men intra-epidermale blaren, die door acantholyse ontstaan zijn. Verder vindt men bij direct immunofluorescentie onderzoek deposities van immunoglobulinen (IgG) en complement, die intercellulair zijn gelokaliseerd in de epidermis van de lesionale en meestal ook de niet aangetaste huid. Deze antistoffen zijn gericht tegen desmogleïne 3, een eiwit dat onderdeel uitmaakt van de desmosomen. Bovendien kunnen door middel van indirecte immunofluorescentie bij vrijwel alle pemphigus patiënten in het serum auto-antistoffen worden aangetoond die reactief zijn met de intercellulaire substantie van de epidermis.

De laatste jaren is ook een vorm van pemphigus beschreven die geluxeerd wordt door behandeling met penicillamine. Na het staken van dit geneesmiddel bleef de pemphigus voortbestaan.

**Therapie:** zeer hoge doses prednison (120 mg/dag) in combinatie met azathioprine (100 à 150 mg/dag) zijn nodig om pemphigus vulgaris tot staan te brengen. Hoewel de complicaties van deze therapie zeer

ernstig kunnen zijn (infecties, maagbloeding, etc.) is door de invoering van de corticosteroiden de mortaliteit t.g.v. pemphigus vulgaris belangrijk afgenomen. Nadat de blaarvorming tot staan is gekomen, kan vrij snel met veel lagere doses, dan waarmee begonnen werd, worden volstaan.

### **3. Dermatitis herpetiformis**

Bij dermatitis herpetiformis vindt men gegroepede blaasjes, erosies en papels, vaak symmetrisch op de strekzijde van de onderarmen, op de schouderbladen, de borst, hofijzervorming om de bilplooï en op de knieën. De patiënten klagen over een hevige, vaak branderige jeuk. Dermatitis herpetiformis kan op eczeem gelijken. De differentiële diagnose is zeer belangrijk, omdat een dermatitis herpetiformis niet op anti-eczemateuze therapie reageert, maar meestal zeer goed op DDS (diaminodiphenyl sulfon). DDS kan haemolytische anaemie en methaemoglobulinaemie veroorzaken.

Bij de differentiële diagnose ten opzichte van eczeem lette men op de symmetrie van de aandoening, op de ellebogen, de knieën, op de schouders en in een hofijzerachtig gebied om de bilplooï. Verder hebben de lesies een neiging tot pigmentatie. Wanneer er herpetiforme blaasjes te vinden zijn is de diagnose, vooral histologisch, gemakkelijk. In twijfelgevallen is immunofluorescentie-onderzoek van belang. Men vindt daarbij in de toppen van de papillen van de schijnbaar normale huid deposities van IgA en complement. Patiënten met dermatitis herpetiformis lijden vaak aan een gluten-overgevoelige enteropathie. Hierbij hebben de patiënten slechts zelden last van malabsorptie of diarree. Volgens onze ervaring kan een glutenvrij dieet bij patiënten met dermatitis herpetiformis een verbetering van de huidverschijnselen geven. De benodigde dosering DDS om de huidafwijkingen onder controle te houden kan vaak tijdens een glutenvrij dieet verminderd of geheel gestaakt worden.

## **7. VENEROLOGIE: algemene inleiding**

### **Dr W.I. van der Meijden**

In deze inleiding zal worden stilgestaan bij een aantal aspecten van:

- epidemiologie van SOA in Nederland
- organisatie van de SOA-zorg in Nederland
- diagnostiek en therapie van de belangrijkste bacteriële SOA
- hepatitis B virus-, en HIV-infecties
- counseling en preventie

### **De epidemiologie van SOA in Nederland**

Voor inzicht hierin, m.a.w. hoe vaak komen SOA voor en bij wie, is het noodzakelijk om op een gestructureerde wijze gegevens te verzamelen van patiënten (leeftijd, sekse, etnische achtergrond, seksuele voorkeur, etc.). Voor gonorrhoe en syfilis, die wel als de 'klassieke' SOA worden aangeduid, gold tot voor kort een aangifteplicht, evenals voor hepatitis B virusinfecties. Een groot probleem hierbij was -met name bij gonorrhoe- de enorme onderrapportage. Met de introductie van een nieuwe Infectieziektenwet (1 april 1999) is de aangifteplicht voor syfilis en gonorrhoe vervallen. Om toch voldoende inzicht te hebben in epidemiologische ontwikkelingen, kan gebruik worden gemaakt van 'peilstations', d.w.z. organisaties die continu dan wel gedurende bepaalde periodes, de incidentie en prevalentie van SOA registreren en rapporteren. Huisartsen peilstations, SOA-poliklinieken en curatief werkende GGD-en spelen hierbij een belangrijke rol. Ook via de laboratoria (positieve testuitslagen) kan belangrijke informatie worden verkregen. Onder invloed van de aids-epidemie elders (vooral USA en Afrika ten zuiden van de Sahara) is het aantal gerapporteerde SOA in Nederland vanaf het begin van de jaren 80 sterk teruggelopen. Deze afname was met name uitgesproken bij homo-, en biseksuele mannen, een van oudsher bekende risicogroep voor HIV en andere SOA. Vanaf het eind van de jaren 90 is een kentering waarneembaar. Met name bij mannen die seks hebben met mannen (msm) is sprake van een toegenomen incidentie van SOA. Recent werd verslag gedaan van epidemische verheffingen van syfilis bij msm in Amsterdam en Rotterdam. Gevreesd wordt, dat dit een gevolg is van het nu veelvuldig gebruikt worden van HAART ('highly active antiretroviral treatment'), waardoor weer tot onveilige(r) seks wordt overgegaan. Een kwalitatief goede surveillance van HIV en andere SOA blijft daarom van het grootste belang. Volgens schattingen van de Stichting SOA-bestrijding (Utrecht) lopen jaarlijks ruim 100.000 personen een SOA op.

### **Organisatie van de SOA-zorg in Nederland**

Er zijn in Nederland geen recente cijfers bekend over de 'circuitkeuze' van patiënten met klachten van, of angst voor een SOA. Met andere woorden, het is niet goed bekend tot wie deze patiënten zich met hun hulpvraag wenden. Op basis van een studie uit de jaren 80 werd becijferd dat ongeveer 80% van de patiënten naar de huisarts gaat, het overgrote deel dus. Van de restgroep bezoekt een deel dermatoloog dan wel gynaecoloog, of maakt gebruik van speciale SOA-poliklinieken. In de Randstad bevindt zich een aantal 'drempelvrije' SOA-poli's (één ervan is verbonden aan de afdeling dermatovenereologie van het Erasmus MC), waar mensen zich zonder verwijzing door een huisarts kunnen laten testen op SOA en HIV. Indien gewenst, kan men zich 'anoniem' inschrijven, d.w.z. met een gefingeerde naam en zonder opgave van adres / woonplaats. Dat het daarbij van groot belang is, dat men de naam waaronder werd ingeschreven onthoudt, behoeft geen betoog.

In gebieden waar geen SOA-poli's operationeel zijn, wordt door (een aantal) curatief werkende GGD-en SOA-zorg geboden. De 'venereologie', oftewel 'leer der venerische ziekten' (zoals SOA vroeger werden aangeduid) is van oudsher het terrein van de dermatoloog. Deze wordt als enig medisch specialist tijdens de opleiding vertrouwd gemaakt met de diverse aspecten van adequate SOA-zorg. De dermatovenereoloog speelt daarom bij de kwaliteitsbewaking van deze zorg een belangrijke rol. Een min of meer gelijkmatig over Nederland verspreide, drempelvrije SOA-zorg dient te worden nagestreefd. Adequate financiering (Ministerie van VWS) is daarbij een randvoorwaarde.

### **Diagnostiek en therapie van de (belangrijkste) bacteriële SOA**

De bacteriële SOA zullen in volgorde van numeriek belang aan de orde komen.

## ***Chlamydia***

De genitale infectie met *Chlamydia trachomatis* (CT) is onbetwist aanvoerder van de SOA Top Tien, met ongeveer 60.000 nieuwe infecties per jaar (bron: St. SOA-Bestrijding).

Bij vrouwen is de infectie in ongeveer driekwart der gevallen symptomeloos. Er kan sprake zijn van, bijvoorbeeld, toegenomen vaginale afscheiding of 'contactbloedingen' (d.w.z. bloedverlies na seksueel contact). Ongeveer 1 op de 3 mannen heeft geen klachten van de infectie. Als er wel klachten bestaan, dan betreft dit doorgaans branderigheid bij urineren (dysurie) en/of helder/slijmerig écoulement.

### Diagnostiek CT-infecties

Omdat bij vrouwen die op een SOA-poli komen doorgaans speculum-onderzoek wordt uitgevoerd, wordt bij CT-diagnostiek gebruik gemaakt van een uitstrijk van de cervix (en vaak ook urethra). De op deze wijze verkregen epitheelcellen (CT is een obligaat intracellulair levende bacterie) worden dan met behulp van een DNA-amplificatietechniek (PCR of LCR) op CT-antigeen onderzocht. Voor de diagnostiek bij mannen kan van eerste-straals ('first void') urine gebruik worden gemaakt. Het is van belang om bij vrouwen die symptomen vertonen van een pelvic inflammatory disease' (PID), onderzoek op CT uit te voeren

### Therapie CT-infecties

Met de introductie van azitromycine (Zithromax®) werd de behandeling sterk vereenvoudigd. Was het voordien nodig om gedurende 1 week 2x daags 100 mg doxycycline voor te schrijven, nu kan worden volstaan met 1 gram (2x 500 mg) azitromycine in 1 dosis. Dit bevordert ontegenzeggelijk de therapietrouw. Bij zwangeren dient erytromycine te worden gebruikt, 4x daags 500 mg gedurende 1 week.

## ***Gonorrhoe***

Gonorrhoe wordt veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae*, een Gram-negatieve diplokok. Bij mannen verloopt de infectie doorgaans symptomatisch en is in het klassieke geval sprake van een 'druiper'. Hierbij is er -vaak spontaan opwellend- dik en geel écoulement. Doorgaans bestaat tevens dysurie. Bij vrouwen kan sprake zijn van toegenomen vaginale afscheiding, maar vaak is er een asymptomatische infectie ter hoogte van de cervix uteri.

### Diagnostiek gonorrhoe

Bij mannen met écoulement heeft een Gram-preparaat een hoge specificiteit en sensitiviteit. Bij een infectie met *N. gonorrhoeae* zijn in het Gram-preparaat Gram-negatieve, intracellulaire (d.w.z. door leucocyten gefagocytierde) diplokokken aanwezig. Bij vrouwen is een Gram-preparaat veel minder betrouwbaar. Voor een definitieve diagnose is een kweek of DNA-amplificatietest (PCR met name) aangewezen. Nadeel van de PCR-techniek is, dat geen onderzoek van de gevoeligheid voor antibiotica (resistentie-bepaling) kan plaatsvinden.

### Therapie gonorrhoe

In Nederland wordt op SOA-poli's doorgaans gebruik gemaakt van ceftriaxon (Rocephin®), een cefalosporine, in een dosering van 250 mg i.m. Omdat de producent deze dosering van het middel uit de handel wil nemen, zal waarschijnlijk naar een vervangende therapie moeten worden gezocht. Cefuroxim (Zinacef®), 2x 750 mg i.m., is een van de mogelijkheden. Ook kan ciprofloxacine (1x 500 mg per os), in de huisartsenpraktijk vaak eerste keus, worden toegepast. Echter, met een toenemende resistentie voor dit product moet rekening worden gehouden.

## ***Syphilis (lues)***

Syfilis wordt veroorzaakt door een infectie met *Treponema pallidum*, een spirocheet. Deze bacterie behoort tot de familie waarvan ook *Treponema pertenue*, de verwekker van framboesia tropica ('yaws'), deel uitmaakt. Er wordt onderscheid gemaakt tussen *vroege* en *late* syfilis. Tot de vroege syfilis worden primaire syfilis (LI), secundaire syfilis (LII) en lues latens recens gerekend. Tot de late vormen van syfilis -die overigens in Nederland zeer zelden worden gezien- behoren cardiovasculaire en neurosyfilis. Bij primaire syfilis is doorgaans sprake van een solitair, niet pijnlijk, geïndureerd ulcus ('ulcus durum'), waarbij de liesklieren (soms eenzijdig) gezwollen kunnen zijn. Bij secundaire syfilis kan sprake zijn van 'roseolen', rode -vaak schilferende- gutteuze maculae op romp en extremiteiten (pathognomisch als aanwezig op handpalmen en voetzolen). Daarnaast kunnen condylomata lata aanwezig zijn, vochtige, wit-grijze plaques, vaak gelokaliseerd in het perianale gebied en uiterst infectieus. Condylomata *lata* dienen niet verward te worden met condylomata *acuminata*, welke een uitingsvorm zijn van een genitale infectie met humaan papillomavirus (HPV), doorgaans type 6 of 11. Moth eaten' alopecie is vrijwel pathognomonisch voor secundaire syfilis. Hierbij zijn er verspreid over de hoofdhuid op alopecia areata gelijkende plekken aanwezig. Deze vorm van alopecie geneest na behandeling snel en restloos.

### Diagnostiek syfilis

Bij verdenking op primaire (ulcus) en secundaire (condylomata lata) syfilis, moet een poging worden ondernomen om treponemen aan te tonen in 'prikkelserum'. Prikkelserum wordt verkregen door na het voorzichtig reinigen van ulcus of condyloma latum (gaasje met fysiologisch zout) de laesie tussen (gehandschoende) duim en wijsvinger te comprimeren en dit net zo lang (een dertigtal seconden voldoet doorgaans) vol te houden tot helder vocht opwelt. Een objectglas wordt tegen de laesie gehouden, waardoor het vocht op het objectglas wordt overgebracht. Na afdekken met dekglasje bekijken in de donkerveldmicroscop. Doorgaans zullen -soms talrijke- treponemen zichtbaar zijn, spiraalvormig gewonden bacteriën met een typische 'knikkende' beweging. Serologisch onderzoek is bij het stellen van de diagnose van groot belang. De 'rapid plasma reagin' (RPR)-test kan al tijdens het eerste bezoek waardevolle informatie opleveren. In geval van een LI of LII zal de RPR snelst vaak een 3+ of 4+ uitslag geven. De definitieve serologische diagnose berust op het positief zijn van: TPPA (Treponema pallidum particle agglutination), FTA-Abs (Fluorescent treponemal antibody absorption) en VDRL (venereal disease research laboratory). De TPPA kan beschouwd worden als de screeningstest, de VDRL-titer is een maat voor de activiteit van het ziekteproces (titer  $\geq$  1:8: actieve infectie).

### Therapie syfilis

Penicilline is nog steeds het middel bij uitstek voor de behandeling van syfilis. In Nederland wordt gebruik gemaakt van benzathinebenzylpenicilline (Penidural®), dat i.m. moet worden toegediend. Primaire en secundaire syfilis, alsmede lues latens recens worden behandeld met een eenmalige toediening van Penidural® (1,2 mE in elke bil). Zwangeren vormen een uitzondering, zij krijgen 3x 2,4 mE toegediend, met tussenpozen van 1 week. Als sprake is van een penicilline-allergie, dan kan doxycycline (2x daags 200 mg gedurende 2-4 weken) of erytromycine (4dd 500 mg gedurende 2-4 weken) worden gegeven.

## **Hepatitis B virus- en HIV-infecties**

In landen waar het hepatitis B virus (HBV) endemisch voorkomt, zoals Marokko en Turkije, worden nieuwe infecties vooral gezien bij pasgeborenen (verticale transmissie) en jonge kinderen (infectie doorgaans opgelopen in het gezin). In landen waar HBV niet endemisch voorkomt, zoals Nederland, vormen hetero- en homoseksueel contact de belangrijkste wijze van overdracht. Op de SOA-polikliniek van het Erasmus MC, waar routinematig bij alle nieuwe patiënten HBV-serologie wordt uitgevoerd, bleek in 2001 bij 0,8% van de onderzochte personen sprake van HBsAg-positiviteit en werd bij 3,4% anti-HBc aangetoond, als teken van een doorgemaakte infectie. Als HBsAg langer dan 6 maanden aanwezig is, spreekt men van chronisch dragerschap. Een chronische HBV-infectie is een belangrijke oorzaak van levercirrhose en primair hepatocellulair carcinoom. Het is daarom belangrijk om nieuwe HBV-infecties zo veel mogelijk te voorkòmen. Ziekenhuispersoneel (met name artsen en verpleegkundigen) moet worden aangeraden zich te laten vaccineren. Hetzelfde geldt voor de seksuele partners van HBsAg-positieve personen. Inmiddels heeft de Overheid geld beschikbaar gesteld voor vaccinatie van personen die een verhoogd risico lopen op infectie met HBV, waaronder de bezoekers van SOA-poliklinieken.

In Nederland werd in 1982 voor het eerst aids gediagnosticeerd. Net als in andere geïndustrialiseerde landen verdubbelde in de jaren daarna het aantal patiënten elk jaar. De dramatische voorspellingen over het aantal te verwachten aids- patiënten zijn -gelukkig- niet uitgekomen. Tot op heden zijn in Nederland in totaal 5347 aids- patiënten gemeld. Omdat door het beschikbaar komen van krachtige antivirale middelen een HIV-infectie lang niet altijd meer tot aids leidt, moet voor het inschatten van de omvang van de HIV-epidemie een HIV-registratiesysteem beschikbaar zijn. Een dergelijk systeem werd recent door de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) ook voor Nederland geadviseerd. Op basis van de nu beschikbare, onvolledige gegevens wordt het aantal HIV-geïnfecteerden in Nederland geschat op 12.000 - 18.000. Homoseksuele mannen zijn nog steeds de belangrijkste risicogroep. Een andere belangrijke risicogroep zijn injecterende drugsgebruikers.

## **Counseling en preventie**

Er is pas sprake van een adequaat SOA-consult, als ook aandacht wordt besteed aan het verstrekken van informatie over de geconstateerde aandoening (eventueel door het uitreiken van foldermateriaal), als bron- en contactopsporing aan de orde worden gesteld en als mogelijkheden voor preventie van SOA de revue passeren. Op de grotere SOA-poliklinieken wordt deze taak doorgaans uitgevoerd door hiertoe speciaal getrainde verpleegkundigen, al dan niet gedetacheerd door een lokale/regionale GGD. Als men door drukke werkzaamheden hier zelf niet aan toe komt (huisartsenpraktijk bijv.), dan kunnen patiënten voor aanvullende counseling worden verwezen naar de dichtstbijzijnde GGD. Op landelijk niveau houdt de Stichting SOA-bestrijding zich bezig met preventie van SOA. Te denken valt aan de Vrij Veilig campagnes en aan de speciale projecten voor schoolgaande jeugd. Een groot probleem bij preventie-activiteiten is dat sommige risicogroepen, bijv. allochtonen, moeilijk bereikbaar zijn. Medewerking van deskundigen uit deze groep ('peer educators') is daarom van groot belang.

## **Om nog verder na te lezen**

1. Compendium Seksueel Overdraagbare Aandoeningen. OP Bleker, L Wigersma (red.). Bunge, Utrecht, 1996.
2. Radcliffe K (ed.). European STD Guidelines. Int J STD AIDS 2001; 12: supplement 3.

## 8. ECZEEM

**Dr A.P. Oranje**

**Eczeem (klinisch beeld): altijd meer dan 2 efflorescenties bij elkaar**

Acute fase: erytheem, papels, vesikels, squamae, crustae, excoriaties (door krabben)

Chronische fase: erytheem, squamae, lichenificatie

### **Etiologie van eczeem**

Exogeen:	contact-allergisch toxisch (orthoergisch) medicamenteus infecties (bijv. coccogeen eczeem en mycotisch eczeem)
Endogeen:	atopisch (constitutioneel eczeem) seborrhoïsch intertrigineus (doorgaans gelokaliseerd in de lichaamsplooiën) hypostatisch
restgroep (bijv. nummulair eczeem, dyshidrotisch eczeem)	

**I - Vroeg atopisch eczeem**

**II - Laat atopisch eczeem**

### **Atopisch eczeem, klinische aspecten**

- seizoengebonden variatie van het eczeem
- xerosis (tijdelijk of continu droge huid)
- verergering van het eczeem door psychische stress
- jeuk van niet aangedane huid na transpiratie
- IgE-gehalte in serum verhoogd
- hooikoorts in de anamnese en in de familie-anamnese
- irritatie door textiel
- handeczeem op kinderleeftijd
- atopisch eczeem in de familie-anamnese
- bleekheid of erytheem in het gezicht
- astma in de anamnese
- keratosis pilaris
- voedingsintolerantie
- nummulair eczeem
- tepeleczeem
- pompholyx

### **Atopisch eczeem, anamnese (atopische constitutie)**

- familie anamnese
- eigen anamnese: dauwworm, chronische rhinitis/bronchitis
- seizoensinvloeden
- droge, makkelijk irriteerbare huid
- allergie (inhalatie-allergenen, voedsel-allergenen)

## **Atopisch eczeem, (IgE)**

- IgE bij meeste patiënten verhoogd
- zuigelingen met IgE-gemedieerde voedselallergie (b.v.: ei-allergenen)
- IgE-gemedieerde reacties op aero-allergenen (RAST)
- IgE-receptoren op Langerhanscellen

## **Atopisch eczeem en beroep**

- droge, kwetsbare huid
- barrière functie van de huid verstoord
- vaak reacties bij natwerk (invloed van detergentia)

## 9. GENEESMIDDELENREACTIES

### Dr F. Heule

Besproken worden de cutane geneesmiddelreacties ook wel toxicodermieën genoemd.  
Dit college bestaat uit drie delen: 1. De huidverschijnselen, 2. De mechanismen en 3. Een casus

1. De klinische presentatie kan zeer verschillend zijn. Soms is er bij een geneesmiddel sprake van verschillende huidreacties, soms is er bij progressie een verandering van het huidbeeld. Veel voorkomende primair efflorescenties zijn: erytheem, macula, papel, urtica, vesikel, bulla. De huidafwijkingen kunnen verdeeld over het lichaam voorkomen: lokaal, regionaal, diffuus, gegeneraliseerd.

2. De volgende mechanismen worden onderscheiden: intoxicatie (overdosering), intolerantie, immunologisch fenomeen (vgl Gell & Coombs)

3. Als voorbeeld van een geneesmiddelreactie wordt besproken een patiënt met urticaria die medicijn x gebruikt. Analyse van het probleem. Is er een verband en bestaat er een test om erachter te komen. Behandel deze bijwerking en lever nazorg.

## 10. VENEROLOGIE IN DE EERSTE LIJN

### Dr W.I. van der Meijden

In dit college ligt de nadruk op de SOA die à vue, d.w.z. op basis van het klinisch beeld, dan wel door eenvoudig in de huisartsenpraktijk uit te voeren laboratoriumonderzoek, kunnen worden gediagnosticeerd.

Aan de hand van een drietal casus komen de volgende SOA aan de orde:

- vaginale trichomoniasis
- herpes genitalis en
- condylomata acuminata (genitale wratten)

#### Casus 1

Een 19-jarige vrouw bezoekt het spreekuur i.v.m. het sinds 2 weken bestaan van overvloedige, zeer onwelriekende vaginale afscheiding. Zij moet frequent inlegkruisjes gebruiken. Het seksuele contact met de vaste partner gaat met pijn gepaard en de schaamlippen zijn geïrriteerd.....

##### Lichamelijk onderzoek

Als patiënte in de gynaecologische stol heeft plaatsgenomen, blijkt ter plaatse van de labia minora sprake te zijn van erytheem. In de introitus vaginae is dunne, gelige fluor aanwezig. Bij onderzoek met het speculum -het inbrengen ervan is enigszins pijnlijk- blijkt in de vagina en vooral op het onderste speculumblad een ruime hoeveelheid gelige en schuimende fluor aanwezig te zijn. De vaginawanden zijn erythemateus. De afscheiding ('snuffelen aan speculum') is zeer onwelriekend.

##### Microscopisch onderzoek

Een druppel fluor (afkomstig van het uit de vagina verwijderde speculum) wordt gemengd met een druppel fysiologisch zout en microscopisch onderzocht. Bij lage vergroting worden al direct grote aantallen leukocyten gezien. Na enkele gezichtsvelden te hebben bekeken, worden peervormige, druk beweeglijke micro-organismen gezien met duidelijke flagellen ('ballerina's der lage landen'). De diagnose is rond!

Conclusie: vaginale trichomoniasis.

##### Bespreking

Urogenitale trichomoniasis is een obligate SOA, d.w.z. de aandoening wordt opgelopen door seksueel contact met een geïnfecteerde partner. De infectie wordt hoofdzakelijk bij vrouwen gediagnosticeerd, natuurlijk vooral omdat deze zich i.v.m. klachten (afscheiding!) tot een arts wenden. Bij mannen worden trichomonaden soms in het urinesediment aangetroffen. *Trichomonas vaginalis* wordt beschouwd als een van de mogelijke oorzaken van urethritis bij mannen.

Voor de behandeling van trichomoniasis wordt gewoonlijk gebruik gemaakt van metronidazol, in een dosering van 2 gram ineens (4 tabletten à 500 mg). Dit is doorgaans zeer effectief. Gelijktijdige partnerbehandeling is van groot belang om re-infectie ('ping pong' effect) te voorkomen.

#### Casus 2

Een 25-jarige man bezoekt het spreekuur. Hij heeft sinds een dag of 5 in toenemende mate last van pijnlijke, open plekken t.p.v. voorhuid en eikel. Bij urineren wordt betrekkelijk weinig hinder ervaren, maar bij aanraken van de plekken (afdrogen na douchen) vertelt hij 'door de grond' te gaan. Uw patiënt heeft verder bmerkt dat er pijnlijke 'bobbels' in beide liezen aanwezig zijn. Hij heeft zich wel eens beter gevoeld.....

##### Lichamelijk onderzoek

Ter plaatse van de rand van het preputium, dat oedemateus is en niet goed kan worden teruggeschoven, zijn een aantal erosieve en met purulent beslag bedekte laesies aanwezig. De glans penis vertoont soortgelijke afwijkingen. Er is geen écoulement. In beide liezen zijn vergrote en pijnlijke lymfklieren aanwezig.

##### Uw overwegingen en conclusie

U vindt dat het grote aantal laesies en het feit dat ze extreem pijnlijk zijn niet passen bij syfilis. De diagnose 'herpes genitalis' is daarentegen zeer aannemelijk, waarschijnlijk in dit geval een eerste infectie ('primo-infectie').

##### Bespreking

Herpes genitalis wordt veroorzaakt door een infectie met herpes simplex virus (HSV). Zowel HSV type 1 (HSV-1) als HSV type 2 (HSV-2) kan de oorzaak zijn. HSV-1 staat vooral bekend als de verwekker van

herpes labialis ('koortslip'). Echter, in toenemende mate presenteren zich -o.a. op SOA-poliklinieken- personen met uitgebreide anogenitale HSV-1 infecties. Deze ontstaan doorgaans door passief oro-genitaal contact met een partner die een, al dan niet symptomatische, HSV-1 infectie heeft t.p.v. het oro-labiale gebied. Zo'n partner heeft overigens vaak géén verhaal van recidiverende herpes labialis. Na de primo-infectie blijft het HSV latent aanwezig in een van de sacrale ganglia. Van daaruit kunnen recidieven optreden, die gewoonlijk minder klachten geven dan een eerste 'aanval'. Bij recidieven is sprake van een kleiner aantal -vaak gegroepeerde- laesies, zijn de pijnklachten doorgaans minimaal en ontbreekt de algehele malaise. Anogenitale HSV-2 infecties recidiveren frequenter dan anogenitale HSV-1 infecties. Meer dan de helft van de met HSV-2 geïnfecteerde individuen heeft binnen 3 maanden een recidief.

Alhoewel zeker de primaire infectie voor wat betreft de differentiaaldiagnose weinig problemen zal opleveren, is er veel voor te zeggen om aanvullend virus-onderzoek te doen, met name om geïnformeerd te zijn over het oorzakelijke HSV-type. Op die manier kan de counseling van de patiënt met herpes genitalis adequater plaatsvinden. In geval van een HSV-1 infectie kan oro-genitaal contact als mogelijke oorzaak aan de orde worden gesteld. Herpes genitalis is één van de SOA waar niet altijd sprake hoeft te zijn van een "Dritte im Bunde".

Een bijzondere omstandigheid is het optreden van een primaire herpes genitalis in de laatste 4 tot 6 weken van de zwangerschap. Als hierbij een vaginale baring plaatsvindt, bestaat er een groot risico ( $\pm 50\%$ ) dat er een neonatale HSV-infectie optreedt. In dergelijke situaties dient de baring dan ook plaats te vinden d.m.v. een sectio caesarea.

Herpes genitalis is niet te genezen, d.w.z. eradicatie van het HSV behoort (nog) niet tot de mogelijkheden. Wel zijn er antivirale middelen beschikbaar die symptomen effectief kunnen bestrijden. Het eerste medicament dat een goede vooruitgang betekende bij de behandeling van herpes genitalis, was aciclovir (Zovirax®). Inmiddels is een opvolger beschikbaar in de vorm van valaciclovir (Zelitrex®). Laatstgenoemd medicament wordt bij primo-infecties als volgt gedoseerd: 2dd 500 mg gedurende 5 dagen. Bij de profylactische behandeling van frequent optredende recidieven kan 1dd 500 mg (continu) worden voorgeschreven. Deze behandeling kent geen noemenswaardige bijwerkingen.

### **Casus 3**

Een 30-jarige vrouw bezoekt het spreekuur met het verhaal dat ze sinds enige weken een toenemend aantal 'bobbeltjes' heeft t.p.v. de ingang van de schede. Zij kwam erachter omdat er bij het laatste seksuele contact sprake was van gering bloedverlies. Inmiddels is ook bij haar vaste partner sprake van soortgelijke afwijkingen. Deze heeft zijn eigen huisarts bezocht, welke een smeersel voorschreef.....

#### **Lichamelijk onderzoek**

Bij onderzoek in steensnedeligging worden t.p.v. de introitus vaginae multipole huidkleurige, wratachtige laesies gezien. Ter hoogte van het perianale gebied bevinden zich geen afwijkingen. Onderzoek in speculo toont normale fluor en geen aanwijzingen voor 'wratjes' t.p.v. cervix en vaginawand.

#### **Conclusie**

Condylomata acuminata (genitale wratten).

#### **Bespreking**

Condylomata acuminata worden veroorzaakt door infectie met het humaan papillomavirus (HPV), gewoonlijk type 6 of 11. Er kan sprake zijn van een zeer langdurige incubatieperiode, tot meer dan 6 maanden. Er bestaat geen direct verband tussen condylomata acuminata en het optreden van cervixcarcinoom. Laatstgenoemde aandoening wordt veroorzaakt door oncogene HPV-types (HPV 16 met name), terwijl genitale wratten door niet-oncogene HPV-types worden veroorzaakt. De enige overeenkomst tussen de aandoeningen is, dat in beide gevallen het HPV doorgaans door seksueel contact wordt geacquireerd. In elk geval is er bij vrouwen met genitale wratten geen reden om cervixcytologie te doen. Deelname aan het normale screeningsonderzoek (PAP-smear) is natuurlijk (ook) voor deze vrouwen belangrijk.

De behandeling van genitale wratten is doorgaans langdurig en moeizaam. Meer dan eenderde van de patiënten hebben na een 'op het oog' effectieve behandeling binnen 3 maanden een recidief. Mogelijk spelen subklinische laesies hierbij een belangrijke rol. Met betrekking tot de behandelingsmodaliteiten is er een verschuiving waarneembaar van 'doctor-initiated' naar 'patiënt-initiated' therapie. Dit is een gunstige ontwikkeling, omdat op deze wijze minder polikliniekbezoek nodig is, hetgeen patiëntvriendelijker is. Op de SOA-poli van het Erasmus MC is applicatie van vloeibare N<sub>2</sub> (cryospray) de therapie van eerste keus. Hiervan zijn vaak een aantal behandelingen nodig. In geval van therapieresistentie wordt gebruik gemaakt van elektrocoagulatie onder lokaal anesthesie.

Van de mogelijkheden voor 'thuisbehandeling' van genitale wratten moeten de volgende medicamenten genoemd worden:

- podofyllotoxine (Condyline®, Wartec®)

- imiquimod (Aldara®)

Imiquimod, een product dat behoort tot de groep van 'immune response modifiers' (IRM's), zou als voordeel hebben dat gebruik ervan leidt tot een lagere recidief-frequentie. Dit zou berusten op stimulering van de cellulaire afweer.

### **Tot besluit**

De huisarts speelt een cruciale rol bij de diagnostiek en therapie van SOA, eenvoudigweg omdat het merendeel van de patiënten zich presenteert in de eerstelijns. Echter, doordat het per huisarts vaak gaat om kleine aantallen patiënten (per jaar), is het niet eenvoudig om de expertise op niveau te houden. De gepresenteerde casus betreffen SOA die -in principe- heel goed door de huisarts kunnen worden afgehandeld. Van belang is wel dat counseling voldoende aandacht krijgt en dat bij twijfel doorverwijzing plaatsvindt naar dermatoloog of SOA-poli. Ook dient de huisarts een zorgvuldige afweging te maken t.a.v. de vraag of bij patiënten met een van de 3 gepresenteerde SOA onderzoek naar andere SOA is aangewezen. Een goede anamnese is daarbij van groot belang.

### **Om verder nog na te lezen**

1. Dekker JH, Boeke AJP, Damme D et al. NHG-standaard fluor vaginalis. Huisarts Wet 1994; 37:70-8.
2. Boeke AJP, Griethuysen JJI, Versteeg JW et al. NHG-standaard herpes genitalis. Huisarts Wet 1999; 38: 576-80.
3. Versteeg JW, Westerveld MC, Boeke AJP et al. NHG-standaard condylomata acuminata. Huisarts Wet 1995; 38: 581-4.

# 11. URTICARIA EN ANGIOEDEEM

**Dr A.P. Oranje**

**Verschillende oorzaken van urticaria zijn bekend, waarvan de meest bekende zijn:**

1. Fysische invloeden:

- koude (koude urticaria)
- warmte (warmte urticaria)
- druk ("pressure urticaria")

2. Immunologische invloeden:

- Type I (Bijv. atopie), hierbij bestaat binding van antigenen met antilichaam (IgE) op de celmembraan van mestcellen.
- Type I bijv. bij geneesmiddelen en bij voedselantigenen.
- Type III (bijv. bij geneesmiddelen), hierbij bestaan immuun-complexen in de circulatie, die neerslaan in de bloedvaten

3. Niet-immunologische d.w.z. door histamine-liberatoren, bijvoorbeeld salicyten kunnen via niet immunologische weg vasoactieve stoffen vrijmaken en aanleiding zijn tot urticaria.

4. Cholinergische urticaria bij inspanning/stress. Hier bestaat een relatie met vrijkomen van acetylcholine bij de zenuwuiteinden in de huid.

5. Urticaria kunnen voorkomen als onderdeel van systeemaandoeningen: Bijv. bij lupus erythematosus en bij paraneoplastisch syndroom. Een goede gestandaardiseerde anamnese is van groot belang, alvorens tot laboratoriumonderzoek over te gaan.

## **Aspecten van de anamnese:**

anamnese:

- algemeen: atopie - intercurrente ziekten
- geneesmiddelen gebruik
- voedsel gebruik (kleurstoffen, conserveringsmiddelen, histamine liberatoren)
- inhalatie-allergenen
- contact-factoren

onderzoek:

- focus onderzoek (keeluitstrijk, sinus foto's, faeceskweek, enz.) op indicatie

## **Koude urticaria**

1. Direct contact met koud water en soms zelfs met koude lucht (soms mogelijk provocatie met blokje ijs).
2. Symptomatische vorm: bijv. bij cryoglobulinemie klinisch beeld (begeleidende symptomen) - koude purpura, Raynaud syndroom en ulceratie
3. Koude reflex-urticaria: beeld is zeldzaam, provocatie met ijs of koud water geeft folliculaire urticae elders op het lichaam, dus niet op de plaats waar provocatie plaats vindt.

## **Therapie bij urticaria**

In de eerste plaats komt uiteraard in aanmerking:

I Eliminatie van de oorzaak

II Symptomatische therapie:

Acute vormen: per os: antihistaminica

Chronische vormen:

- antihistaminica per os
- glucocorticoid per os
- combinatie antihistaminica en corticosteroid
- combinatie van histamine receptor blokkerende stoffen
- [antihistaminicum (H<sub>1</sub>-blokker) en cimetidine (Tagamet®) (H<sub>2</sub>-blokker)] per os

## 12. ARBEIDSDERMATOLOGIE

Dr H.B. Thio

### Inleiding

De arbeidsdermatologie is een onderdeel van de dermatologie waarin huisartsen, bedrijfsartsen, toxicologen en dermatologen nauw dienen samen te werken.

Beroepsdermatoses zijn in hun ontstaan geheel of voor een groot deel afhankelijk van factoren die op de werkvloer aanwezig zijn. Werkgerelateerde huidziekten zijn te onderscheiden van andere huidaandoeningen door middel van specifieke kenmerken, die vrij eenvoudig te achterhalen zijn door het afnemen van een gerichte anamnese en het uitvoeren van een adequaat onderzoek van de huid. Het analyseren van het beroep en de hiermee gepaard gaande arbeidsomstandigheden vormen een belangrijk onderdeel. Het beloop van de huidaandoening bepaalt de mate van haar beroepsgebondenheid, d.w.z. de aandoening toont veelal een duidelijke verbetering tijdens de vakantieperiode en in het weekeinde. De huidproblemen ontstaan door contact met of toxische/ortho-ergische stoffen, of sensibiliserende allergenen gedurende het arbeidsproces.

Zo kan bij keuken- en horecapersoneel vaak een ortho-ergisch handeczeem optreden ten gevolge van veelvuldig en langdurig contact met zeep, afwasmiddel en water.

Ortho-ergisch eczeem wordt in het algemeen veroorzaakt door huidbarrière verstorende stoffen, die bij iedereen huidproblemen teweeg kunnen brengen. Naast detergentia vallen hier ook onder zuren, logen en aardolieproducten. Bij ortho-ergische processen is de huid soms alleen wat droog en ruw; in ernstige gevallen is er sprake van rode, schilferende, af en toe oedemateus gezwollen huidafwijkingen, gepaard gaand met de vorming van pijnlijke fissuren.

De wijze waarop detergentia hun schadelijke effecten op de huid uitoefenen, berusten op hun vermogen om waterbindende verbindingen uit de hoornlaag te verwijderen. Het watergehalte van de hoornlaag is namelijk de belangrijkste factor die verantwoordelijk is voor de algehele 'souplesse' van de huid. Indien het relatieve vochtigheidsgehalte van de buitenlucht/ werkomgeving laag wordt (bijvoorbeeld bij droog vriezend weer) dan zal ten gevolge van het verminderde waterbindingsvermogen van de hoornlaag het hierin aanwezige water gemakkelijk verdampen, waardoor de huid de soepelheid verliest en droog-schilferend wordt.

### Contactallergisch eczeem

Contactallergisch eczeem, ten gevolge van blootstelling van de huid met bepaalde chemische verbindingen, kan bij vele beroepen optreden, zoals: galvaniseurs, kappers(-sters), tuinders, drukkers, schoenmakers en metselaars.

Bij contactallergisch eczeem is de huidaandoening toe te schrijven aan direct contact met stoffen waarvoor men allergisch is (=contactallergenen). Deze vorm van eczeem ontstaat ten gevolge van een type IV allergische reactie (ook wel 'delayed type hypersensitivity' genoemd in Anglosaksische literatuur) en berust op het sensibiliserende vermogen van een stof waarmee men kort- of langdurig in contact komt. In tegenstelling tot de type I allergische reactie ('immediate type'), die in het algemeen binnen 15 tot 30 minuten na contact optreedt, neemt een type IV allergische reactie meer tijd in beslag, namelijk 24 tot 72 uur. De kans op sensibilisatie verschilt van stof tot stof. Verder is de neiging om gesensibiliseerd te worden sterk individueel bepaald. De HLA klasse II gestuurde antigeen presentatie door in de huid aanwezige Langerhans en/of dendritische cellen speelt een belangrijke rol bij sensibilisatie. Dit leidt in de regionale lymfklieren tot stimulatie en proliferatie van de hiervoor gevoelige CD4+ T lymfocyten. Een hernieuwd contact met het specifieke antigeen leidt vervolgens tot een activatie (=elicitering) van deze gesensibiliseerde T lymfocyten. Vervolgens produceren deze geactiveerde cellen verschillende pro-inflammatoire cytokinen en induceren samen met de eveneens immunologisch actieve keratinocyten het klinisch kenmerkende beeld van eczeem.

Een groot aantal chemische verbindingen is in staat bij hiervoor gevoelige personen deze vorm van allergie op te wekken. Stoffen die frequent een contactallergisch eczeem kunnen veroorzaken zijn onder andere nikkel, kobalt, perubalsem, parfumgrondstoffen, conserveermiddelen, lijmproducten, rubber, genesmiddelen en planten. De ernst van een contactallergisch eczeem is afhankelijk van verschillende factoren, zoals de concentratie van de bewuste stof, de plaats van het huidcontact en de duur en frequentie van deze blootstelling. Intacte huid vormt een belangrijke barrière tegen het ontstaan van een ulcus cruris ('open been') bestaat een verhoogd risico voor het

ontwikkelen van een contactallergisch eczeem, met name voor bij de wondbehandeling gebruikte lokale geneesmiddelen en verbandmateriaal. De lokalisatie van de huidafwijkingen zijn vaak kenmerkend voor een specifiek contactallergeen. Zo zijn anatomische lokalisaties als polsen, oorlellen, centraal op de (onder)buik en centraal op de rug (ter hoogte van BH-sluitingen) typisch voor een contactallergie voor nikkelhoudende voorwerpen. Een eczeem op de voetruigen ('schoeneczeem') wordt veelal veroorzaakt door overgevoeligheid voor een schoenbestanddeel (bijvoorbeeld lijmsoort, rubberproduct of kleurstof). Bij eczeem in het gelaat dient men regelmatig de oorzaak te zoeken in het gebruik van al dan niet geparfumeerde cosmetische producten. Bij sensibilisatie na uitwendig gebruik kunnen bepaalde geneesmiddelen bij de eerstvolgende orale of parenterale toediening een systemische reactie geven in de vorm van een gegeneraliseerde rode, jeukende huiduitslag (=exantheem). In enkele gevallen kan zelfs een gevaarlijke anafylactische shock optreden. Niet alleen bij patiënten kan sensibilisatie optreden, ook bij het (para)medisch personeel. Bij deze laatste beroepsgroep kan ook een contactallergie voor latex of rubber (handschoenen) een belangrijk arbeidsgebonden probleem zijn.

## Onderzoek bij verdenking op contactallergie

Allereerst is het afnemen van een volledige anamnese van groot belang. Met deze anamnestiche gegevens is men in staat een inventarisatie te maken van de relevante stoffen waarmee de eczeempatiënt in aanraking komt. Vaak kan de patiënt zelf reeds duidelijk aangeven welk product niet wordt verdragen. Bij beroepsgebonden eczemen levert de vraag of de huidaandoening in het weekeinde en tijdens de vakantie verbetert nuttige informatie op. Bij inspectie van de huid let men op de lokalisatie en het klinisch beeld van de huidaandoening. Een kapster met een nattend, vuurrood eczeem aan de handen is zeer waarschijnlijk contactallergisch voor een in kappersproducten voorkomend bestanddeel, terwijl een droog, rood schilferend eczeem met kloven meer wijst in de richting van een ortho-ergisch gebeuren. Een epicutaan allergologisch onderzoek (ook wel plakproeven, lapjesproeven of "testen genoemd) is een niet-invasieve, veilige en redelijk betrouwbare methode om aan te tonen of juist uit te sluiten dat patiënten met eczeem contactallergisch zijn voor specifieke chemische verbindingen. Dit diagnostisch onderzoek wordt verricht op de rug en kan alleen worden uitgevoerd indien de huid van de rug gaaf is, d.w.z. geen eczeemachtige verschijnselen toont. Gedurende tenminste een week voor het testen dient patiënt uitgebreide en langdurige expositie aan de zon of zonnebank te mijden, evenals het systemische gebruik (voor zover mogelijk) van antihistaminica, corticosteroïden, cyclosporine en cytostatica. Deze kunnen alle interfereren met het immuunsysteem, zodanig dat de epicutane testreacties onderdrukt kunnen worden. Voor het aanbrengen van de contactallergenen op de rug maakt men gebruik van commercieel verkrijgbare testkamers die gefixeerd worden met huidvriendelijke ('hypoallergene') pleisters. In Nederland zijn er momenteel 400-500 contactallergenen in een gestandaardiseerde vorm verkrijgbaar. Routinematig wordt bij alle patiënten de Europese standaardreeks epicutaan getest. Deze reeks is in staat ongeveer driekwart van alle gevallen van contactallergie te detecteren. Naast deze standaardreeks worden aanvullende contactallergenen getest op geleide van de anamnese. Commercieel verkrijgbaar zijn ook verscheidene gestandaardiseerde reeksen met contactallergenen die voor kunnen komen bij specifieke beroepen (bijv. kappers, fotografen), die chemisch (bijv. epoxyreeks) of functioneel (bijv. cosmeticareeks) verwant zijn of die gerelateerd zijn aan bepaalde anatomische lokalisaties (bijv. schoendermatitisreeks). Verder worden de door de patiënt zelf meegebrachte producten eveneens epicutaan getest. Vaak kunnen deze onverdund op de rug worden aangebracht, terwijl andere, met name industriële producten, juist tot een bepaalde concentratie verdund dienen te worden. Het kiezen van het juiste vehiculum is dan van belang. Het zorgvuldig verdunnen van de te testen materialen is een belangrijk onderdeel van het epicutaan allergologisch onderzoek. Te veel verdunnen kan leiden tot vals negatieve huidreacties, terwijl te weinig verdunnen toxische effecten kan induceren. De allergenen bevattende testkamers worden 48 uur na applicatie verwijderd en vervolgens worden de huidreacties beoordeeld. Indien men bij het verwijderen van de pleisters irritatie bemerkt dan is het raadzaam deze beoordeling 15 minuten uit te stellen om de huid tot rust te laten komen. 24 uur later worden de reacties opnieuw afgelezen. Deze tweede aflezing is absoluut noodzakelijk en doorslaggevend. Indien men bij deze tweede aflezing een sterkere of gelijke reactie constateert dan bij de eerste aflezing, is er sprake van een contactallergie. Een zwakkere huidreactie bij de tweede aflezing wijst op een niet-specifiek toxisch gebeuren. Sommige contactallergenen, zoals corticosteroïden en het antibioticum neomycine, laten pas 7 dagen na applicatie positieve reacties zien. Het is dus soms verstandig bij het epicutaan allergologisch onderzoek een extra afleesmoment in te bouwen. De reacties bij plakproeven kan men als volgt scoren en vastleggen: - negatief, + ? dubieus positief (uitsluitend roodheid; in de meeste gevallen onvoldoende bewijs voor een contactallergie), + zwak positieve reactie (roodheid met infiltratie), ++ positieve reactie (roodheid met infiltratie en blaasjes), +++ sterk positieve reactie (als bij ++ doch met grotere blaarvorming). In slechts 5% van de gevallen berust een +? reactie

op een contactallergie. 50% van de + reacties en 90% van de ++ reacties geven een contactallergie aan, terwijl de +++ reactie vrijwel altijd contactallergisch van origine is. Een diffuse begrenzing en uitbreiding van de reactie buiten het applicatiegebied zijn kenmerkend voor de contactallergische reactie. Daarentegen heeft een toxische (=orthoergische) reactie vaak een scherpe begrenzing en de vorm en grootte van de aangebrachte testkamer. Bij twijfel is het raadzaam het onderzoek te herhalen.

## **Beleid**

De aangetoonde contactallergie is klinisch pas relevant, als het allergeen daadwerkelijk verantwoordelijk is voor de door patiënt gepresenteerde huidklachten. Soms is een positieve reactie meer een toevalsbevinding, zoals een gevonden contactallergie voor parfummengsel bij een metaalbewerker met handeczeem. Voor de contactallergenen uit de Europese standaardreeks zijn er informatiefolders voor de patiënt beschikbaar die aangeven in welke producten de desbetreffende contactallergenen kunnen worden aangetroffen. Patiënt zal deskundig worden geadviseerd hoe expositie aan het bewuste contactallergeen zoveel mogelijk vermeden kan worden.

Voor beroepsgerelateerde problematiek levert een lokale inspectie van de 'werkvloer' vaak nuttige aanwijzingen op. Zoals reeds eerder gesteld kan goede samenwerking tussen bedrijfsarts en dermatoloog (eventueel ook een chemicus en een toxicoloog) in de meeste gevallen leiden tot een verbetering van de werksituatie, zodanig dat de huid rustig blijft gedurende het arbeidsproces. Het dragen van handschoenen, aangevuld met het gebruik van barrière crème en beschermende werkkleding kan in enkele gevallen uitkomst bieden. Indien hiermee geen adequaat resultaat wordt bereikt dan zal gezocht moeten worden naar andere werkzaamheden of een ander beroep. Indien men overgaat tot bij- of herscholing van de getroffen werknemer, dient dit zo spoedig mogelijk plaats te vinden, zodat het ontstaan van een specifiek chronisch eczeem en van een potentiële WAO-situatie voorkomen kan worden.

Voor mensen met een chronisch handeczeem ten gevolge van het uitoefenen van bepaalde werkzaamheden is het vaak moeilijk een geschikt beroep te vinden, waarbij géén hoge eisen aan de handen worden gesteld.

Tot slot dient opgemerkt te worden dat veel contactallergenen (bijvoorbeeld metalen en kleurstoffen) zowel in de beroeps- als privé-sfeer voorkomen, wat het niet altijd eenvoudig maakt om de juiste contactsituatie waarin het eczeem wordt verkregen, op te sporen.

## **Referentie**

Rietschel RL, Fowler JF Jr. Fisher's Contact Dermatitis. Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1995.

## 13. HUIDTUMOREN

### drs K. Munte

De tumoren (tumor = abnormale weefselmassa met autonome groei) van de huid vormen een zeer groot spectrum. Ze kunnen uitgaan van de verschillende structuren in de epidermis, dermis (adnexen) respectievelijk subcutis.

Het spectrum wordt verdeeld in: benigne tumoren, premaligne huidafwijkingen en maligne tumoren. De kwalificatie premaligne wil zeggen dat op den duur maligne ontaarding mogelijk is (facultatief) of altijd optreedt (obligaat). Verder kan er een onderverdeling naar de structuur van origine worden gemaakt. Huidtumoren kunnen voorkeurslokalisaties hebben, solitair of multipel voorkomen, gerelateerd zijn aan een bepaald huidtype en aan zonexpositie (ultraviolet in het verleden). In sommige gevallen kan er sprake zijn van familiair voorkomen en moet aan bepaalde syndromen worden gedacht. Sommige huidtumoren zijn (heel) zeldzaam.

Bedacht moet worden dat de term "naevus" van algemene aard is en betrekking heeft op een al of niet congenitale huidafwijking, die op een teveel of tekort aan de normale huidsamenstellende bestanddelen berust.

### Indeling:

#### I) Benigne huidtumoren

Een **naevus naevocellularis** is een kleine vlakke of verheven benigne lesie, al of niet gepigmenteerd, heeft een glad of papillomateus oppervlak en kan behaard zijn.

Bij **melanocytair naevi** (moedervlekken) is er sprake van toename van het aantal melanocyten. De kleur is bruin. Ze ontstaan in de jeugd, adolescentie en soms nog later. Vrijwel ieder mens van elk ras heeft ze wel. Tijdens zwangerschap kan een sterke toename in aantal opvallen. Maligne degeneratie komt zelden voor. Veranderingen in vorm, dikte en kleur zijn een indicatie voor deskundige beoordeling. DD: epheliden (zomersproeten) zijn lichter van kleur en worden donkerder door invloed van zonlicht.

#### II) Facultatief en obligaat premaligne huidtumoren

#### III) Maligne huidtumoren

De belangrijkste 3 maligne huidtumoren zijn het basaalcelcarcinoom, het plaveiselcelcarcinoom en het melanoom.

#### Basaalcelcarcinoom

Deze tumor gaat uit van de epidermis en bestaat uit cellen die op de basale cellen gelijken. Het is de meest frequent voorkomende maligne tumor van de huid. Langdurige blootstelling aan de zon in samenhang met een lichte huidskleur vormt de belangrijkste predisponerende basis.

Er worden verschillende varianten klinisch en histopathologisch onderscheiden.

Basaalcelcarcinomen kunnen ook wel gepigmenteerd zijn (DD: melanoom!).

Na histopathologisch onderzoek wordt een behandelingsplan, mede afhankelijk van lokalisatie, uitgebreidheid, leeftijd en conditie, gemaakt. Behandeling: chirurgische excisie is de gouden standaard, verder op indicatie cryotherapie of anderszins. Langdurige controle (5 jaar) is altijd noodzakelijk.

#### Plaveiselcelcarcinoom

Deze tumor gaat uit van de epidermis en bestaat uit cellen die microscopisch op die van het stratum spinosum gelijken en zich kunnen ontwikkelen uit het stratum basale van zowel huid als slijmvliezen. Er is ook een voorkeur voor de aan zonlicht blootgestelde huid. De tumor komt meer bij mannen dan bij vrouwen voor, komt ten opzichte van het basaalcelcarcinoom relatief weinig en op hogere leeftijd voor.

Na histopathologisch onderzoek wordt een behandelingsplan mede afhankelijk van lokalisatie, uitgebreidheid, leeftijd en conditie gemaakt. Behandeling: bij voorkeur chirurgische excisie, op indicatie radiotherapie. Langdurige nacontrole (5 jaar) is altijd noodzakelijk.

## **Melanoom**

Deze tumor gaat uit van de melanocyten van de epidermis en kan de novo of uit benigne gepigmenteerde lesies (meestal uit congenitale of dysplastische moedervlekken) ontstaan. Er bestaan ook oculaire en mucosale melanomen (conjunctivae, mondholte, vulvovaginaal en anus/rectum), maar deze worden als een ander type beschouwd en hebben een slechtere prognose dan die van de huid. Ze komen op alle leeftijden voor met een piek tussen het 40- en 50ste jaar. Bij mannen komen ze voornamelijk op de romp en bij vrouwen voornamelijk op de benen voor. Hoewel de tumor zeldzaam is, valt de laatste decennia een toename in frequentie op: verdubbeling per 10 jaar. In Nederland is de incidentie thans opgelopen naar ca 2000. Het melanoom kent een familiair voorkomen (5-10%). Een licht huidtype en de expositie aan de zon op jonge leeftijd lijken van invloed te zijn. Bij negers komt het melanoom nauwelijks voor. Gelet moet worden op relevante veranderingen in een pigmentvlek: (snel) groter worden, donkerder (tot zwart) worden, onregelmatige kleur (polychromasie), dikker worden, onregelmatige vorm (asymmetrie, perifere uitlopertjes), erythemateuze hof, jeukend of stekend gevoel, niet meer doorlopen van de huidlijnen, bloeding en ulceratie. Het is een snel metastaserende tumor, eerst lymfogeen en dan hematogeen naar lever, longen, botten en hersenen. Bij negatieve bevindingen bij het algemene lichamelijke onderzoek vindt eerst een diagnostische excisie plaats. Later volgt afhankelijk van de Breslow-dikte de therapeutische (re)excisie. De Breslow-dikte correleert met de prognose. De nacontrole is 5 jaar of langer, afhankelijk van het stadium. Vroege herkenning blijft het belangrijkste instrument.