

University of Groningen

Cutaan T-cellymfoom bij atopisch eczeem

Janse, I. C.; Kluin, P. M.; Diercks, G. F.H.; Coenraads, P. J.; Horváth, B.

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2013

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Janse, I. C., Kluin, P. M., Diercks, G. F. H., Coenraads, P. J., & Horváth, B. (2013). Cutaan T-cellymfoom bij atopisch eczeem. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*, 23(8), 451-454.
<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84886664431&origin=inward&txGid=dc46980f45909a51aac2f0a811457b97>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

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

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

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKELEN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stooft

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

Dr. P.G.M. van der Valk

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID OP DOEK EN BOEK

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEUREN

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

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

dchg medische communicatie
Hans Groen
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: hans.groen@dchg.nl

COPYRIGHT

©2013 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 205,- per jaar. Studenten (NL) € 100,- per jaar.
Buitenland € 325,- per jaar. Losse nummers € 30,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD	423
PROGRAMMA WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING	426
ROUTEBSCHRIJVING	427
ARTIKELEN	
Parafenylenediamine (PPD): een historisch molecuul	429
Is ascaridol het contactallergeen in tea tree oil?	431
Anafylaxie door huidcontact met persulfaten	439
Bulleuze contactallergische reactie bij de productie van coatings	444
Cutaan T-celmyfoom bij atopisch eczeem	451
Gegeneraliseerde orf-superinfectie bij atopisch eczeem	455
Mechanisme van blaarvorming bij pemfigus	459
Serodiagnostiek van paraneoplastische pemfigus	462
Keratolysis exfoliativa (dyshidrosis lamellosa sicca), een aparte 'peeling'-entiteit	466
Epidermolysis bullosa pruriginosa excoriée	473
Revertant mozaïcisme in epidermolysis bullosa	476
Revertante celtherapie	480
Herlitz junctionele epidermolysis bullosa	484
Organisatie van de dermato-oncologische zorg in het UMCG	487
Spiny folliculaire hyperkeratose door vemurafenib, een BRAF-remmer	490
Adalimumab voor recalcitrante Sneddon-Wilkinson pustulose	493
Strongyloides stercoralis-hyperinfectie bij een harttransplantatiepatiënt	496
Een kind met pustels en een aardbeientong: een diagnostisch dilemma	499
Vreemdlichaamsgranulomen na siliconen injecties	503
VERENIGING	
Medisch specialisten verenigt u!?!	507

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij hangt op de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen en is eigendom van prof. dr. M.F. Jonkman.

Thema voor 2013: kunstwerken door dermatologen. Collega: heeft u zelf een kunstwerk gemaakt, bijvoorbeeld een schilderij of beeld, dat wij op de cover af kunnen beelden? Stuur dan een staande foto van het werk en een beknopte beschrijving naar hans.groen@dchg.nl

VOORWOORD

Van harte welkom op de 330^{ste} wetenschappelijke vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Het jaar 2013 is voor ons een bijzonder jaar: wij vieren het 100-jarig bestaan van de leerstoel Dermatologie en Venereologie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Als aandenken hieraan schenken wij u op deze feestelijke dag het jubileumboek *Vallen en Opstaan 100 Jaar Leerstoel Dermatologie Rijksuniversiteit te Groningen*. In het boek wordt de geschiedenis beschreven van de Groningse leerstoel huid- en geslachtziekten van 15 september 1913, toen prof. dr. R.A. Reddingius bij Koninklijk Besluit werd benoemd, tot op heden. Tevens bevat het boek een portretgalerij van alle stafleden en assistenten die de laatste honderd jaar op de afdeling Dermatologie hebben gewerkt.

De huidige stafleden en arts-assistenten hebben een boeiend programma voor u samengesteld met speciale aandacht voor de speerpunten van de afdeling, blaarziekten en eczemen/arbeidsdermatologie. Onze stafleden en arts-assistenten zullen onderzoek en dermatologische casuïstiek aan u presenteren. Dr. B. Horváth zorgde voor de samenstelling van het wetenschappelijk programma en nam het gastredacteurschap op zich voor deze aflevering van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*. Voor de organisatie van de dag tekenden dr. M.L.A. Schuttelaar, J.B. Terra, A. Fongers, M.S. Bruijn, A. Hoekstra (secretaresse), Piet Toonder (fotograaf) en H.F. Gubbels (Wenckebach Instituut).

Namens alle stafleden en assistenten wens ik u een onderhoudende dag.

Prof. dr. M.F. Jonkman



1. Drs. J.B. Terra, dermatoloog
2. Drs. A. Fongers, dermatoloog
3. Prof. dr. P.J. Coenraads, dermatoloog
4. Dr. M.L.A. Schuttelaar, dermatoloog
5. Prof. dr. M.F. Jonkman, dermatoloog
6. Dr. S.H. Kardaun, dermatoloog
7. Dr. B. Horváth, dermatoloog
8. Drs. N. Molders, dermatoloog
9. Dr. G.F.H. Diercks, patholoog
10. Drs. M.S. Bruin, aios dermatologie
11. Drs. S. Aalfs, aios dermatologie
12. Drs. G. van der Wier, aios dermatologie
13. Drs. C. Bakker, aios dermatologie
14. Drs. J.L. Blok, aios dermatologie
15. Drs. I. Turcan, aios dermatologie
16. Drs. A.M. Poot, aios dermatologie
17. Drs. E. Spoorenberg, aios dermatologie
18. Drs. T.A. Vogel, aios dermatologie
19. Drs. K.B. Gostynska, aios dermatologie

20. Drs. R.K. Horlings, aios dermatologie
21. Dr. M.C. Bolling, aios dermatologie
22. Drs. A. Gostynski, aios dermatologie
23. Dr. W.Y. Yuen, aios dermatologie
24. J. Bremer, klinisch onderzoeker
25. Drs. M. Hoekstra, aios dermatologie
26. Drs. L.M. Pot, aios dermatologie
27. Drs. W.A. Christoffers, klinisch onderzoeker
28. Drs. S. van Hattem, aios dermatologie
29. Drs. J. Meijer, aios dermatologie
30. Drs. E. Kuiper, aios dermatologie
31. Dr. M.J. Wiegman, aios dermatologie

Niet op de foto:

- Dr. J.R. Spoo, dermatoloog
 Dr. H.H. Pas, klinisch onderzoeker dermatologie
 Dr. A.M.G. Pasmooij, klinisch onderzoeker dermatologie
 Drs. I.C. Janse, aios dermatologie

**PROGRAMMA 330^{STE} WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING VAN DE
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DERMATOLOGIE EN VENEREOLOGIE**

VRIJDAG 20 SEPTEMBER 2013

LOCATIE

Universitair Medisch Centrum Groningen
Hanzeplein 1
9700 RB Groningen

Ontvangst: Fonteinpatio

Programma: Blauwe Zaal (intern UMCG-adres: Winkelstraat 1)

09.45 - 10.30 uur

Ontvangst met koffie

10.30 - 10.35 uur

Opening

Mr. J.F.M. Aartsen (RvB UMCG)

10.35 - 11.00 uur

Welkomstwoord met aankondigen van het Jubileumboek

Prof. dr. M.F. Jonkman

11.00 - 12.10 uur

ECZEMEN EN CONTACTALLERGIEËN

VOORZITTERS: PROF. DR. P.J. COENRAADS, DR. M.L.A. SCHUTTELAAR

Parafenyleendiamine (PPD): een historisch molecuul

Prof. dr. P.J. Coenraads

Is ascaridole het contactallergeen in tea tree oil?

Dr. M.L.A. Schuttelaar

Anafylaxie door huidcontact met persulfaten

Drs. M. Hoekstra

Bulleuze contactallergische reactie bij de productie van coatings

Drs. T.A. Vogel

T-cellymfoom bij atopisch eczeem

Drs. I.C. Janse

Gegeneraliseerde orf-superinfectie bij atopisch eczeem

Drs. T.A. Vogel

12.10 - 13.10 uur

Lunch

13.10 - 14.20 uur

BLAARZIEKTEN

VOORZITTERS: DR. G.F.H. DIERCKS, DR. H.H. PAS

Mechanisme van blaarvorming bij pemfigus

Drs. G. van der Wier

Serodiagnostiek van paraneoplastische pemfigus

Drs. A.M. Poot

Keratolysis exfoliativa (dyshidrosis lamellosa sicca)

Prof. dr. M.F. Jonkman

Epidermolysis bullosa pruriginosa excoriée

Drs. K.B. Gostyńska

Revertant mozaïcisme in epidermolysis bullosa

Dr. A.M.G. Pasmooij

Revertante celtherapie

Drs. A. Gostyński

Herlitz junctionele epidermolysis bullosa

Dr. W.Y. Yuen

14.20 - 14.50 uur

Koffiepauze

14.50 - 16.00 uur

ONCOLOGIE EN ALGEMENE DERMATOLOGIE
VOORZITTERS: DR. B. HORVÁTH, DR. S.H. KARDAUN

Organisatie van de dermato-oncologische zorg in het UMCG

Dr. J.R. Spoo

Optoderma study: dermatoscopie in de huisartsenpraktijk

Drs. N. Molders

Spiny folliculaire hyperkeratose door vemurafenib, een BRAF-remmer

Drs. E. Spoorenberg

Adalimumab voor recalcitrante sneddon-wilkinsonpustulose

Drs. I. Turcan

Strongyloides stercoralis hyperinfectie bij een harttransplantatiepatiënt

Drs. S. Aalfs

Een kind met pustels en een aardbeientong: een diagnostisch dilemma

Drs. M.S. Bruijn

Vreemdlichaamsgranulomen na siliconeninjecties

Drs. C. Bakker

16.00 - 17.00 uur

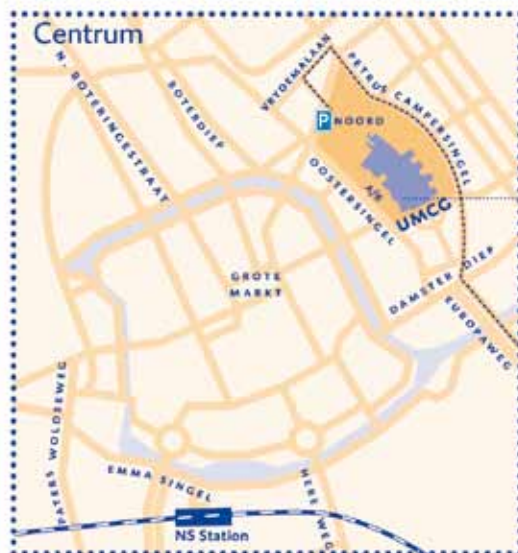
Afsluitende borrel

ROUTEBESCHRIJVING NAAR HET UMCG

Universitair Medisch Centrum Groningen
 Hanzeplein 1
 9713 GZ Groningen
 Telefoon (050) 361 61 61



Universitair Medisch Centrum Groningen



MET DE AUTO

Als u Groningen bereikt, volgt u de ANWB-bewegwijzering richting Hoogezand en later UMCG. Als u de rondweg hebt verlaten en de brug over het Eemskanaal bent gepasseerd, kiest u bij de verkeerslichten UMCG-Noord en niet UMCG-hoofdingang.
 Zie ook: www.umcg.nl > Het UMCG > Over het UMCG > Bereikbaarheid

MET HET OPENBAAR VERVOER

U kunt het UMCG goed bereiken met het openbaar vervoer. Zowel stads- als streekbussen rijden vanaf het Centraal Station in ongeveer tien minuten naar het UMCG. De volgende buslijnen stoppen bij de hoofdingang van het ziekenhuis.

- buslijn 8 (Hoogkerk) of citybus 22 (Grote Markt)
- Streekbuslijnen 40, 42, 65, 161, 163 en 165
- Q-liner 139

ARTIKELN

Parafenyleendiamine (PPD): een historisch molecuul

P.J. Coenraads¹, L.M. Pot²

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
² Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:
 P.J. Coenraads
 Universitair Medisch Centrum Groningen
 Afdeling Dermatologie
 Postbus 30.001
 9700 RB Groningen.
 E-mail: p.j.coenraads@umcg.nl

In het jaar 1992 publiceerde mijn promotor en predecessor professor Nater in het tijdschrift *Contact Dermatitis* een artikel over Oscar Wilde.¹ In zijn laatste levensjaar, in het voorjaar van het jaar 1900, klaagde Wilde over een heftig jeukende huidaandoening op zijn gelaat, armen en bovenste deel van zijn rug. Nater postuleerde dat uit enkele brieven en geschriften kan worden opgemaakt dat Wilde in hoog tempo grijs haar kreeg. Hij stond bekend als ijdel en uit brieven kan worden opgemaakt dat hij zijn haar verfdde. Zeer waarschijnlijk had Oscar Wilde dus een allergisch contacteczeem door haarverf.

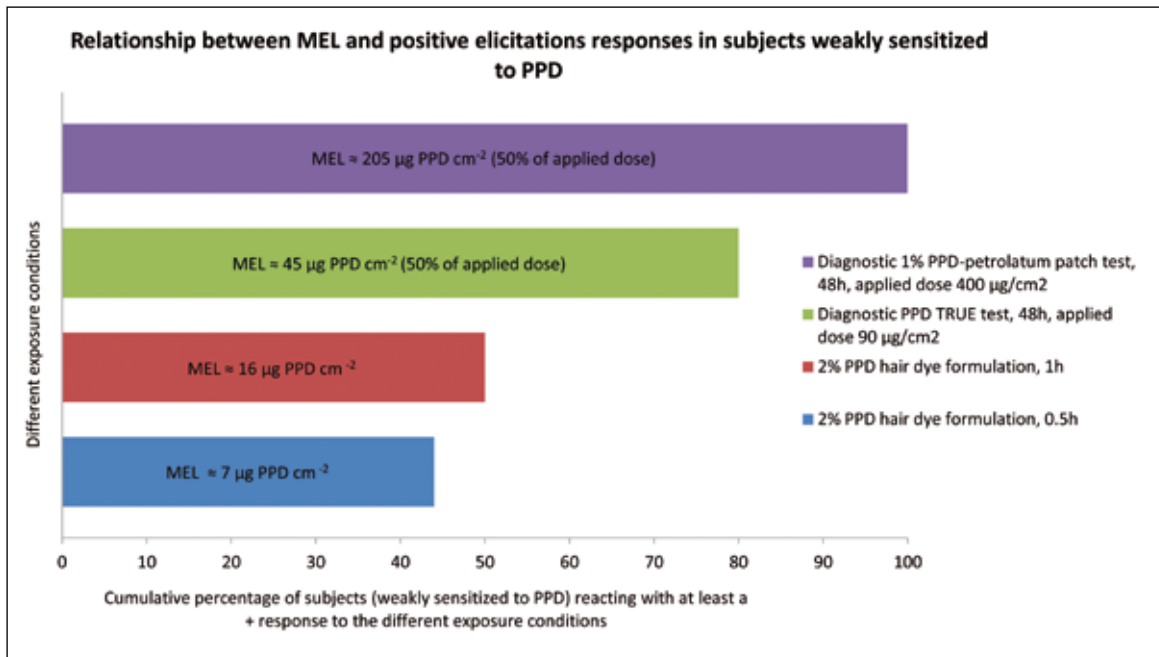
In de tijd van Oscar Wilde waren er diverse varianten van chemische haarverfmiddelen in omloop, waarvan de bekendste is het nog steeds veelgebruikte p-fenyleendiamine (PPD). Na de publicatie werd Nater overstelpt met *requests for reprints* van de nog springlevende Oscar Wilde society. Ook werd hij benaderd door een familielid van Wilde die nog een haarlok van de beroemde schrijver in zijn bezit had. Een analyse van deze haarlok op de aanwezigheid van PPD was gedoemd te mislukken omdat dit molecuul door oxidatieve processen 'vergankelijk' is.

Het molecuul werd al in 1863 'ontdekt'. Het is verbazingwekkend dat het nog steeds als belangrijkste onderdeel van haarverf in gebruik is, hoewel de krachtige sensibiliserende eigenschap al in de negentiende eeuw bekend werd. In Duitsland werd op grond daarvan in 1906 de toepassing in haarverf verboden, later gevolgd door beperkende maatregelen in andere landen. De chemische gelijkenis met aniline

genereerde veel epidemiologisch onderzoek naar eventuele carcinogene eigenschappen; vooralsnog zijn de aanwijzingen in deze richting zeer gering. Nog steeds is contactallergie ten aanzien van PPD een bekend verschijnsel in de dermatologie: bij ruim 2 - 4% van de patiënten die een plakproef ondergaat, wordt een positieve reactie vastgesteld. In het prototype van een standaardserie plakproeven die in 1939 werd voorgesteld door Bonnevie staat PPD met een aanbevolen concentratie van 2% in petrolatum (vaseline); tegenwoordig testen wij met een concentratie van 1% in pet of 90 microgram per cm² in de zogenoemde TRUE-test®.

Nog steeds is contactallergie door PPD een wetenschappelijk enigma, omdat het molecuul door oxydatieve en acetylerende processen relatief snel wordt geconverteerd naar andere verbindingen.² Na penetratie door het stratum corneum ondergaat PPD zowel acetylatie als oxydatie. Door oxydatie ontstaat de intermediaire stof p-benzochinon diimine, dat weer verder wordt gehydrolyseerd naar p-benzochinon, of naar Bandrowski's base. Deze oxydatieve derivaten van PPD reageren met aminozuren, en deze complexen worden verondersteld als haptene te fungeren. Het staat vooralsnog ter discussie welk van deze complexen het belangrijkste is bij de inductie en elicitatie van contactallergie.

Naast oxydatie ondergaat PPD ook acetylatie, waarbij mono-acetyl-PPD en di-acetyl-PPD wordt gevormd. In de lymfkliertest en bij patchtests op de huid van gesensibiliseerde individuen blijken deze acetylatieproducten niet-sensibiliserend te zijn. Het is zeer onwaarschijnlijk dat de eerste oxydatieproducten van PPD alsnog acetylatie kunnen ondergaan. Een efficiënte acetylatie, die via het in de keratino-cyten aanwezige enzym n-acetyltransferase-1 loopt, zou dus de inductie van contactallergie in zekere mate kunnen vertragen of voorkomen. Al langer is bekend dat de acetylatiecapaciteit varieert tussen individuen, deels op grond van genpolymorfismen. Op grond van die overwegingen is nagegaan of de prevalentie van PPD-contactallergie verschilt tussen de genetisch bepaalde zogenaamde snelle acetyleerders en langzame acetyleerders.³ De resultaten zijn vooralsnog niet eenduidig, maar lijken te wijzen in de richting van een zekere mate van beschermend



Figuur 1. Subgroep van patiënten met zwakke reactie (+) op een patchtest met PPD. Cumulatief percentage patiënten dat reageert op de op de huid aangebrachte dosis PPD, uitgedrukt in 'measured exposure level' (MEL). De figuur toont de MEL bij verschillende soorten blootstelling: reguliere plakproef, TRUE Test®, haarverf gedurende dertig minuten en haarverf gedurende zestig minuten.⁸

effect door snelle acetylering. Deze hypothese werd complexer toen bleek dat hogere doses PPD de werking van NAT-1 kunnen remmen. Mogelijk bepaalt een kleine afwijking in de balans tussen oxydatie en acetylatie het risico op sensibilisatie.⁴ Ook moet niet worden onderschat dat door blootstelling aan de lucht het PPD al tijdens het aanbrengen op de huid een auto-oxydatie ondergaat.

Een samenhang met polymorfismen in het enzym glutathion-S-transferase, dat onder andere een rol speelt in het wegvangen van reactive oxygen species (ROS), kon niet worden aangetoond.⁵

De toepassing van PPD in haarverf staat volop in de schijnwerpers van diverse overheidsorganen en organen van de Europese Commissie die zich bezighouden met consumenteneveiligheid. Een van de problemen is dat er technisch, toxicologisch en allergologisch gezien amper goede vervangers zijn voor PPD. Vanuit technisch oogpunt is een verbod op de toepassing op PPD in haarverf daarom momenteel niet haalbaar. Een aantal onderzochte derivaten zijn ook *strong sensitizers*. In de zogenoemde hennatatoeages is een verbod op de toepassing van PPD wel van kracht.

Om het risico op sensibilisatie in kaart te brengen, en om te komen tot een betere regulering van het gebruik is er behoefte aan meer inzicht in de op de huid aangebrachte dosis (en eventuele respons). In diverse landen verlangen de autoriteiten naar de beschikbaarheid van een zelftest. Onderbouwing van de verlangde test ontbreekt doorgaans. Daarom is er ook behoefte aan inzicht in het nut van een door consumenten zelf op de huid aangebrachte test, waarbij de juiste dosis een belangrijk element is.⁶

Bij een haarverfprocedure is er een groot verschil tussen de op de huid aangebrachte dosis (*applied dose*) en de daadwerkelijk in het stratum corneum beschikbare dosis (*measured exposure level, MEL*).⁷ In-vitro-experimenten hebben aangetoond dat er een lineair verband is tussen de MEL en de tijdsduur van blootstelling; de aangebrachte dosis zegt dus weinig over de allergologisch belangrijke voor elicitering beschikbare dosis. Ook is inmiddels duidelijk dat de MEL van een diagnostische patchtest vele malen hoger is dan de MEL bij het verven van haar. Aannemende dat er ook bij gesensibiliseerde individuen een dosis-responsamenhang is tussen de op de huid aangebrachte hoeveelheid PPD en de eliciteringreactie op de huid, kan dit de verklaring zijn dat er individuen zijn met een positieve plakproef op PPD die wel probleemloos hun haar kunnen verven. In een subgroep van patiënten met een zwakke reactie op een plakproef met PPD kon worden bevestigd dat er inderdaad een drempel bestaat ten aanzien van elicitering, en dat de MEL een betere inschatting geeft van deze drempel dan de aangebrachte dosis.⁸

LITERATUUR

1. Nater JP. Oscar Wilde's skin disease: allergic contact dermatitis? *Contact Dermatitis* 1992;27:47-9.
2. Pot LM, Scheitza SM, CoenraadsPJ, Blomeke B. Penetration and haptening of p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis* 2013;68:193-207.
3. Blömeke B, Brans R, Coenraads PJ, et al. Para-phenylenediamine and allergic sensitization: risk modification by N-acetylation genotypes. *Br J Dermatol* 2009;161:1130-35.
4. Aebi P, Sieber T, Beck H, Gerberick GF, Goebel C. Skin sensitization to p-phenylenediamine: the diverging roles of

- oxydation and N-acetylation for dendritic cell activation and the immune response. *J Invest Dermatol* 2009;129:99-109.
5. Pot LM, Alizadeh BZ, Ahrensberg D, Coenraads PJ, Snieder H, Blomeke B. No major role for glutathione S-transferase gene polymorphisms in sensitization to parafenyleendiamine and other xenobiotics: a study of association and a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011;164:890-2.
 6. Ezendam J, Salverda-Nijhof JGW. Hair-dye allergy in consumers. Report 340300006/2011. RIVM / National Institute for Public Health, NL, 2011
 7. Goebel C, Coenraads PJ, Rothe H, et al. Elicitation of the immune response to p-phenylenediamine in allergic patients: the role of dose and exposure time. *Br J Dermatol* 2010;163:1205-11.
 8. Pot LM, Coenraads PJ, Goebel C, Blomeke B. Assessment of the elicitation responses in subjects weakly sensitized to PPD. Submitted.

SAMENVATTING

Parafenyleendiamine (PPD) wordt al sedert de negentiende eeuw gebruikt als kleurstof, voornamelijk om haren te verven. Het is een sterk sensibiliserende stof. Vanuit technisch oogpunt zijn er weinig alternatieven, en deze verbindingen zijn ook allergeen. Het is nog niet zeker of PPD zelf, dan wel een door oxydatie ontstaan derivaat het oorzakelijke allergeen is. De snelle oxydatie en de acetylering bemoeilijken het onderzoek naar de penetratie en de haptentatie van PPD in de huid. Door de auto-oxydatie en de omzettingsprocessen in het stratum corneum is de aangebrachte dosis geen goede maat voor de allergologisch beschikbare dosis. Een zelftest op contactallergie door consumenten is problematisch.

TREFWOORDEN

parafenyleendiamine – contactallergie – dosis

SUMMARY

Since the mid 1800's the molecule parafenyleendiamine is in use as a hair-dye. It is a strong contact-sensitizer. The development of alternative molecules is hampered by their technical inferiority and their sensitizing capacity. It is as yet uncertain whether PPD itself, or whether an oxidized derivative is the allergen. Oxidation and acetylation hampers research to penetration and haptentation in the skin. Due to fast auto-oxidation from air-exposure and transformation in the stratum corneum the applied dose on the skin is not a good measure for the measured exposure level (MEL); this should be taken into account when dose-response studies are performed. A consumer self-test with PPD, as requested by some regulatory authorities, is not without pitfalls.

KEYWORDS

parafenyleendiamine – contact allergy – dose

Is ascaridol het contactallergeen in tea tree oil?

M.L.A. Schuttelaar¹, W.A. Christoffers², B. Blömeke³, P.J. Coenraads¹

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ³ Toxicoloog, afdeling Toxicologie, Universiteit Trier, Duitsland

Correspondentieadres:
 Dr. M.L.A. Schuttelaar
 Afdeling Dermatologie
 Universitair Medisch Centrum Groningen
 Postbus 30.001
 9700 RB Groningen
 E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl

tot de familie *Myrtaceae*. De bomen worden zo genoemd omdat men de bladeren volgens overlevering gebruikte als vervanging voor thee. 'Tea tree oil' (*Melaleuca alternifolia*, CAS 68647-73-4) is een essentiële of etherische olie die gedestilleerd wordt uit de bladeren van het soort *Melaleuca alternifolia*, uit de familie *Myrtaceae*. In Australië wordt per jaar meer dan 500 ton tea tree oil geproduceerd. De productie vindt voornamelijk plaats in Nieuw-Zuid-Wales, een staat van Australië. Het gebruik van tea tree oil is wijd verspreid in Australië, Noord-Amerika en Europa.

Aan tea tree oil worden antibacteriële, antimycotische, antivirale en anti-inflammatoire eigenschappen toegeschreven. De olie wordt onder andere gebruikt bij insectensteken, de behandeling van wratten en acne. Tea tree oil wordt als ingrediënt

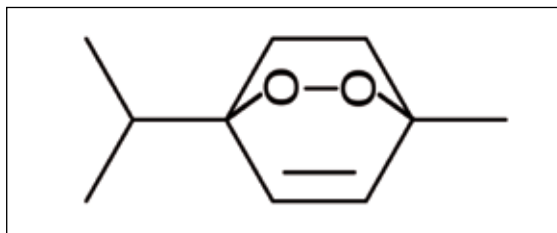
'Tea trees' zijn struiken en kleine bomen die voorkomen in Australië en Zuidoost-Azie. Ze behoren

toegevoegd aan cosmetica- en verzorgingsproducten zoals crèmes, shampoos, zepen, scheerproducten en mondverzorgingsproducten. Consumenten denken vaak dat het gebruik van natuurlijke producten veiliger is dan het gebruik van synthetische producten. Het gebruik van tea tree oil is echter niet geheel zonder risico aangezien het allergisch contacteczeem kan veroorzaken.

In 1991 werden de eerste casus gepubliceerd van patiënten met allergisch contacteczeem, die tea tree oil gebruikten.^{1,2} Bij deze patiënten werden plakproeven uitgevoerd met eigen onverdunde tea tree oil, waarbij sterk positieve en bulleuze reacties werden gezien. In 2002 verrichten Coutts et al.³ bij eczeempatiënten plakproeven met onverdunde tea tree oil die geoxideerd was. Van 550 geteste patiënten hadden 13 (2,4%) een positieve reactie. Bij 209 (38%) patiënten echter, werd een irritatieve reactie gezien. Discussie heeft plaatsgevonden over de juiste testconcentratie en het wel of niet geoxideerd zijn van tea tree oil.^{4,5} De huidige gestandaardiseerde plakproef is met geoxideerde tea tree oil in een concentratie van 5% in vaseline. De gepubliceerde prevalentie van contactallergieën voor 5% geoxideerde tea tree oil in de VS is 1%.⁶ Dit is vergelijkbaar met de gepubliceerde prevalenties van contactallergieën voor tea tree oil in Europa en Australië, die variëren van 0,5% tot 1,8%.⁷⁻⁹

De samenstelling van tea tree oil verandert onder invloed van licht, zuurstof en warmte; het is gebleken dat hierdoor ook de potentie van tea tree oil om contactallergieën te veroorzaken, verandert. Tea tree oil die bewaard wordt in transparante gesloten of open flesjes kan door foto-oxidatie binnen enkele dagen tot maanden veranderen. In 1999 publiceerde Hausen et al.¹⁰ over de sensibiliserende componenten in tea tree oil. Experimentele sensibilisatie bij cavia's met vers gedestilleerde tea tree oil liet een laag sensibiliserend vermogen zien, in tegenstelling tot de fotogeoxideerde olie die een driemaal sterker sensibiliserend vermogen had. In dezelfde publicatie werd aangetoond dat de belangrijkste bestanddelen van monoterpenen, sesquiterpenen en de geassocieerde alcoholen zijn. Bij de oxidatie van tea tree oil wordt α -terpineen omgezet in *p*-cymen en peroxiden, waaronder ascaridol. In de genoemde publicatie werd voor de eerste maal de aanwezigheid van ascaridol in tea tree oil aangetoond. In deze studie werden bij elf patiënten met een contactallergie voor tea tree oil, de afzonderlijke componenten getest en werden positieve reacties gezien op ascaridol, terpinoleen, α -terpineen, α -fellandreen, limoneen, myrceen en 1,2,4-trihydroxymenhtaan.

Ascaridol (1,4-epodioxy-*p*-menth-2-ene CAS nummer 512-85-6), een asymmetrisch monoterpeen endoperoxide, is op grond van bovenstaande mogelijk een contactallergeen in tea tree oil. De structuurformule van ascaridol is weergegeven in figuur 1. In 2008 werd door Tietze en Blömeke in-vitro-onderzoek gedaan naar het sensibiliserend vermogen van



Figuur 1. Structuurformule van ascaridol.

ascaridol.¹¹ In dit onderzoek werd gebruik gemaakt van monocytanafgeleide dendritische cellen en een THP-1-monocytenlijn, als model voor dendritische celactivatie. Dendritische cellen, inclusief langerhanscellen, spelen een cruciale rol in het sensibilisatieproces. Veel moleculen die een sensibiliserend vermogen hebben, verhogen de expressie van CD86 en CD54 in humane monocytanafgeleide dendritische cellen. In de genoemde studie gaf ascaridol een toename van expressie van CD86.¹¹

De toename van de expressie van CD86 geeft aan dat ascaridol sensibiliserende potentie heeft. In 2012 werd door Rudbäck et al.¹² in-vivo-onderzoek gedaan naar het sensibiliserend vermogen van ascaridol. In dit onderzoek werd de *Local Lymph Node Assay* (LLNA) gebruikt. Dit is de meest gebruikte in-vivo-test om sensibiliserende stoffen te onderscheiden van niet-sensibiliserende stoffen. De test is gebaseerd op de eigenschap dat sensibiliserende stoffen proliferatie van lymfocyten in lymfklieren veroorzaken en wordt uitgevoerd bij muizen. Rudbäck et al.¹² toonden met de LLNA-test aan dat ascaridol een matige tot sterke sensibiliserende stof is.

Om de relevantie van ascaridol als contactallergeen te onderbouwen is de afdeling Dermatologie van het UMCG, in samenwerking met prof. Blömeke van de afdeling Milieutoxicologie aan de Universiteit van Trier, in 2008 gestart met klinisch onderzoek naar ascaridol en tea tree oil. Het doel was om inzicht te krijgen in de prevalentie van de sensibilisatie voor ascaridol, om de juiste plakproefconcentratie van ascaridol te onderzoeken, en om het gelijktijdig voorkomen van sensibilisatie voor ascaridol en tea tree oil te onderzoeken. Ascaridol (99,8% puur) werd verkregen via het Farmacologie instituut, Universiteit Bonn, Duitsland, door de apotheek van het UMCG verdund in vaseline en toegevoegd aan de cosmeticareeks. Geoxideerde tea tree oil 5% in vaseline werd verkregen via Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Zweden. De plakproeven werden uitgevoerd volgens de criteria van de International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) waarbij het testmateriaal werd verwijderd na 48 uur en er werd afgelezen na 3 dagen en 7 dagen.

In 2010 publiceerden wij een studie waarbij plakproeven werden verricht met ascaridol 1% bij 602 patiënten met eczeem; 9 (1,5%) patiënten toonden een positieve reactie en 15 (2,5%) een dubieuze reactie.¹³ Wij veronderstelden dat de 1% testconcentratie mogelijk te laag was om een positieve reactie

Tabel 1. Resultaten van plakproeven bij 290 patiënten die met ascaridol 1%, 2% en 5% zijn getest. Bij 221 van de 290 patiënten werd tevens geoxideerde 'tea tree oil' 5% getest. De meest sterke positieve reactie op dag 3 of dag 7 wordt vermeld.

	Aantal getest	+	++	+++	IR	?	Totaal +	Relevant
		(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)
Ascaridol 1%	290	4 (1,4)	-	-	1 (0,3)	9 (3,1)		1 (0,3)
Ascaridol 2%	290	15 (5,2)	1 (0,3)	-	5 (1,7)	12 (4,1)	16 (5,5)	5 (1,7)
Ascaridol 5%	290	20 (6,9)	1 (0,3)	-	26 (9,0)	30 (10,3)	21 (7,2)	4 (1,4)
Geoxideerde Tea tree oil 5%	221	2 (0,9)	-	-	-	1 (0,5)		-

op te wekken; hierop werd ascaridol 1% vervangen door ascaridol 5%. Bij 144 patiënten getest met ascaridol 5% werden 21 (14,6%) positieve reacties, 14 (9,7%) dubieuze reacties en 5 (3,5%) irritatieve reacties gezien. Een complicerende factor was dat de positieve en de irritatieve reacties veel gelijkenis vertoonden en daardoor moeilijk van elkaar te onderscheiden.

Het vervolgonderzoek bestond daarom uit het testen van ascaridol 1%, 2% en 5% met een aangepast plakproefafleesprotocol waarbij gestructureerd verschillende kenmerken gescoord moeten worden, om positieve en irritatieve reacties beter te kunnen onderscheiden.^{14,15} Bij 290 patiënten met eczeem werd ascaridol in de verschillende concentraties getest. De resultaten zijn weergegeven in tabel 1. Een toename van de concentratie van ascaridol ging

samen met een toename van het aantal positieve reacties: ascaridol 1%: 4 (1,4%), ascaridol 2%: 16 (5,5%), ascaridol 5%: 21 (7,2%). Echter, de toename van de testconcentratie ging ook samen met een toename van het aantal irritatieve en dubieuze reacties. Ascaridol 5% toonde meer irritatieve reacties (9,0%) en dubieuze reacties (10,3%) dan positieve reacties (7,2%). En ondanks het afleesprotocol bleef het erg moeilijk om bij ascaridol 5% onderscheid te maken tussen irritatieve en positieve reacties. De irritatieve reacties toonden een grote variatie: sigarettenpapier aspect, scherp gedemarkeerd erytheem, pustels, blaren en erosies. Sommige irritatieve reacties op 5% ascaridol vertoonden grote gelijkenis met positieve reacties, in het bijzonder bij erosies en mogelijke restanten van blaren (figuur 2). Op grond van de verhouding positieve, irritatieve en dubieuze reacties en de problemen bij het aflezen, adviseren



Figuur 2. Het testen met ascaridol 5% laat een grote variatie zien in irritatieve reacties. A, B, D, E, F zijn aflezingen op dag 3, C is een aflezing op dag 7.

wij om ascaridol 5% niet te testen. Ascaridol 2% lijkt de beste testconcentratie te zijn gebaseerd op de ratio positieve (5,5%), irritatieve (1,7%) en dubieuze (4,1%) reacties.

Om inzicht te krijgen in het gelijktijdig voorkomen van sensibilisatie voor ascaridol en tea tree oil werd bij 221 van bovenstaande 290 patiënten tevens geoxideerde tea tree oil 5% meegetest. Daarnaast werden 29 patiënten, die in het verleden waren getest met ascaridol 1% of 5%, en toen een positieve, irritatieve of dubieuze reactie hadden, opnieuw getest met de complete ascaridol-serie en geoxideerde tea tree oil 5%. Hierdoor kon bij in totaal 250 patiënten de reactie op ascaridol vergeleken worden met de reactie op tea tree oil. De resultaten zijn weergegeven in tabel 2. In totaal hadden 6 van de 250 patiënten een positieve reactie op tea tree oil. Alle patiënten met een positieve reactie op tea tree oil hadden ook een positieve reactie op ascaridol. 24 patiënten hadden een positieve reactie op ascaridol zonder een positieve reactie op tea tree oil. De associatie tussen een positieve reactie op geoxideerde tea tree oil en ascaridol was statistisch significant voor alle concentraties (ascaridol 1%, $p < 0,001$; ascaridol 2%, $p < 0,001$; ascaridol 5%, $p < 0,001$). De bevinding dat elke positieve reactie op geoxideerde tea tree oil samengaat met een positieve reactie op ascaridol suggereert dat ascaridol een contactallergeen is in tea tree oil.

De klinische relevantie van positieve reacties op ascaridol en tea tree oil werd onderzocht met een uitgebreide vragenlijst. Het doel was om de blootstelling aan tea tree oil te achterhalen. Een positieve reactie werd klinisch relevant beschouwd als blootstelling was vastgesteld en een relatie bestond met het ontstaan van eczeem. Van de 6 patiënten met een positieve reactie op tea tree oil en ascaridol, kon slechts bij 1 patiënt de klinische relevantie worden aangetoond.¹⁶ Een mogelijke verklaring is dat patiënten onbewust zijn blootgesteld aan tea tree oil; er worden op product labels verschillende benamingen gebruikt. Daarnaast was het opmerkelijk dat bij 6 patiënten met een positieve reactie op ascaridol maar niet op tea tree oil, wel klinische relevantie kon worden aangetoond. Deze patiënten waren namelijk wel blootgesteld aan producten met tea tree oil en kregen

Tabel 2. Gelijktijdige voorkomen van positieve reacties op geoxideerde 'tea tree oil' en ascaridol. Een positieve reactie op één van de ascaridol concentraties wordt als positief vermeld.

	Tea tree oil positief	Tea tree oil negatief	Totaal
Ascaridol positief	6	24	30
Ascaridol negatief	0	220	220
Totaal	6	244	250

eczeem na gebruik van deze producten. Op grond hiervan kan gesteld worden dat plakproeven met ascaridol klinisch relevante positieve reacties geven, die gemist worden indien alleen getest wordt met geoxideerde tea tree oil.

Recent onderzochten Sciarrone et al.¹⁷ de componenten in tea tree oil en vonden ascaridol in een concentratie van slechts 0,2%. Rudbäck et al.¹³ hebben onderzoek gedaan naar de auto-oxidatie van α -terpineen in vier flesjes tea tree oil; in alle flesjes werden α -terpineen en oxidatieproducten aangetoond, maar geen ascaridol. Aangezien de exacte samenstelling van de door ons gebruikte tea tree oil onbekend was, is het mogelijk dat ascaridol in een lage concentratie, of, hoewel minder waarschijnlijk, niet aanwezig was.

Sensibilisatie voor ascaridol bij het ontbreken van blootstelling aan tea tree oil kan verklaard worden door de blootstelling aan andere producten die ascaridol bevatten. De bekendste bron van ascaridol is *Chenopodium ambrosioides*.¹⁸ De essentiële olie van *Chenopodium ambrosioides* bevat 40-70% ascaridol en wordt als antihelminthicum gebruikt. Vanwege de toxiciteit wordt de olie niet meer gebruikt bij mensen. De bladeren van de plant worden wel gebruikt, bijvoorbeeld in de voeding of om geneeskrachtige thee van te maken.

We concluderen dat de huidige studie ondersteunt dat ascaridol een contactallergeen is. De beste testconcentratie voor ascaridol is 2% in vaseline. De bevinding dat elke positieve reactie op geoxideerde tea tree oil samengaat met een positieve reactie op ascaridol suggereert dat ascaridol een contactallergeen is in tea tree oil.

LITERATUUR

1. Apted JH. Contact dermatitis associated with the use of tea-tree oil. *Australas J Dermatol* 1991;32:177.
2. Groot AC de, Weyland JW. Systemic contact dermatitis from tea tree oil. *Contact Dermatitis* 1992;27:279-80.
3. Coutts I, Shaws, Orton D. Patch testing with pure tea tree oil – 12 months experience. *Br J Dermatol* 2002;147:67-74.
4. Valk PG van der, Groot AC de, Bruynzeel DP, Coenraads PJ, Weijland JW. Allergic contact eczema due to tea tree oil. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:823-5.
5. Knight TE, Hausen BM. Melaleuca oil (tea tree oil) dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:423-7.
6. Warshaw EM, Belsito DV, Taylor JS, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results: 2009 to 2010. *Dermatitis* 2013;24:50-9.
7. Pirker C, Hausen BM, Uter W, et al. Sensitization to tea tree oil in Germany and Austria. A multicenter study of the German Contact Dermatitis Group. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1:629-34.
8. Rutherford T, Nixon R, Tam M, et al. Allergy to tea tree oil: retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. *Australas J Dermatol* 2007;48:83-7.
9. Veien NK, Rosner K, Skovgaard GL. Is tea tree oil an important contact allergen? *Contact Dermatitis* 2004;50:378-9.

10. Hausen BM, Reichling J, Harkenthal M. Degradation products of monoterpenes are the sensitizing agents in tea tree oil. *Am J Contact Dermat* 1999;10:68-77.
11. Tietze C, Blömeke B. Sensitization assays: monocyte-derived dendritic cells versus a monocytic cell line (THP-1). *J Toxicol Environ Health A* 2008;71:965-8.
12. Rudbäck J, Bergstrom MA, Borje A, Nilsson U, Karlberg AT. alpha-Terpinene, an antioxidant in tea tree oil, autoxidizes rapidly to skin allergens on air exposure. *Chem Res Toxicol* 2012;25:713-21.
13. Bakker CV, Blömeke B, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Ascaridole, a sensitizing component of tea tree oil, patch tested at 1% and 5% in two series of patients. *Contact Dermatitis* 2011;65:240-1.
14. Svedman C, Isaksson M, Bjork J, Mowitz M, Bruze M. 'Calibration' of our patch test reading technique is necessary. *Contact Dermatitis* 2012;66:180-7.
15. Bruze M, Svedman C, Andersen KE, Bruynzeel D, Goossens A, Johansen JD, et al. Patch test concentrations (doses in mg/cm²) for the 12 non-mix fragrance substances regulated by European legislation. *Contact Dermatitis* 2012;66:131-6.
16. Christoffers WA, Blömeke B, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Co-sensitization to ascaridole and tea tree oil. *Contact dermatitis* 2013; ahead of printing.
17. Sciarrone D, Ragonese C, Carnovale C, et al. Evaluation of tea tree oil quality and ascaridole: A deep study by means of chiral and multi heart-cuts multidimensional gas chromatografie system coupled to mass spectrometry detection. *J Chromatogr A* 2010;1217:6422-7.
18. Dembitsky V, Shkrob I, Hanus O. Ascaridole and related peroxiden from the genus *Chenopodium*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;152:209-15.

SAMENVATTING

Tea tree oil wordt gebruikt als natuurlijk geneesmiddel, maar is tevens een populair ingrediënt in huishoudelijke en cosmetische producten. Oxidatie van tea tree oil leidt tot degradatieproducten, zoals ascaridol, die mogelijk contactallergisch eczeem kunnen veroorzaken. We onderzochten de prevalentie van sensibilisatie voor ascaridol, de optimale plakproefconcentratie en het gelijktijdig voorkomen van sensibilisatie voor tea tree oil en ascaridol. Bij 290 patiënten met eczeem werd ascaridol 1%, 2% en 5% in vaseline getest. De beste testconcentratie voor ascaridol lijkt 2% te zijn, gebaseerd op de ratio positieve (5,5%), irritatieve (1,7%) en dubieuze (4,1%) reacties. Zes patiënten hadden een positieve reactie op geoxideerd tea tree oil 5% in vaseline. Alle patiënten met een positieve reactie op tea tree oil hadden ook een positieve reactie op ascaridol. Deze bevinding suggereert dat ascaridol een contactallergeen is in tea tree oil.

In totaal hadden 24 patiënten een positieve reactie op ascaridol zonder een positieve reactie op tea tree oil. Zes van deze 24 patiënten waren wel blootgesteld aan tea tree oil en kregen eczeem na gebruik van tea tree oil bevattende producten. Plakproeven met ascaridol kunnen klinisch relevante positieve reacties geven, die gemist worden indien alleen getest wordt met tea tree oil.

TREFWOORDEN

allergisch contacteczeem – tea tree oil – ascaridol – melaleuca alternifolia

SUMMARY

Tea tree oil is used as a natural remedy, but is also a popular ingredient in household and cosmetic products. Oxidation of tea tree oil may result in degradation products, such as ascaridole, which may cause allergic contact dermatitis. We investigated the prevalence of sensitization to ascaridole, the optimal patch test concentration and we studied co-sensitization of ascaridole and oxidized tea tree oil. A total of 290 patients with eczema were patch tested with ascaridole 1%, 2% and 5% in petrolatum. Ascaridole 2% seems to be the most favorable patch test concentration based on the ratio of positive (5.5%), irritant (1.7%) and doubtful (4.1%) reactions.

Six patients showed a positive reaction to oxidized tea tree oil. All patients with a positive reaction to tea tree oil showed a positive reaction to ascaridole. This finding suggests that ascaridole is contact allergen in tea tree oil. A total of 24 patients showed a positive reaction to ascaridole without a positive reaction to tea tree oil. Six out of these 24 patients were exposed to tea tree oil and developed eczema after using products containing tea tree oil. Patch testing with ascaridole elicits clinically relevant positive reactions, which are missed by patch testing with tea tree oil alone.

KEYWORDS

allergic contact dermatitis – tea tree oil – ascaridole – melaleuca alternifolia

Anafylaxie door huidcontact met persulfaten

M. Hoekstra¹, S. van der Heide², P.J. Coenraads³, M.L.A. Schuttelaar³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Biochemicus, Laboratorium voor Allergie en Longziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

M. Hoekstra

Afdeling Dermatologie

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: m.hoekstra02@umcg.nl

Dit artikel is gebaseerd op Hoekstra M, Heide S van der, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Anaphylaxis and severe systemic reactions caused by skin contact with persulfates in hair-bleaching products. *Contact Dermatitis* 2012;66(6):317-22.

ZIEKTEGESCHIEDENIS 1

Anamnese

Een 48-jarige vrouw liet sinds jaren iedere zes weken haar haren zonder problemen verven of blonderen. Zij had een voorgeschiedenis van atopisch eczeem en allergische rinitis, niet van allergisch

contacteczeem. Na het aanbrengen van een nieuw blondeermiddel door de kapper ontstond na tien minuten jeuk op de scalp. Enkele minuten later ontwikkelde zij roodheid en oedeem van het hoofd, de borst en de armen. Tevens was zij toenemend duizelig. Ofschoon de kapper het blondeermiddel uitwaste collabeerde zij 45 minuten na het aanbrengen van het blondeermiddel in de kapsalon. Er werd een lage bloeddruk en een versnelde pols gemeten en resuscitatie vond plaats met adrenaline, dexamethason en clemastine. Ze werd vervoerd naar een ziekenhuis waar de diagnose anafylactische reactie werd gesteld. Een dag later ging ze terug naar de kapper omdat het haar een oranje kleur had, omdat het blondeermiddel eerder was uitgewassen dan voorgeschreven. De kapper kleurde zonder problemen het haar met een haarverf.

Het blondeerpoeder (*Artistique lightning powder*[®]) dat gebruikt was op de dag van de anafylactische reactie bevatte persulfaten en gehydrolyiseerd tarwe-eiwit. Er was geen haarverf gebruikt op die dag of in de voorafgaande zes weken. Andere producten die op de dag van de anafylactische reactie waren gebruikt, zoals stylingproducten en shampoo zijn voor en na de anafylactische reactie meerdere malen gebruikt zonder problemen.

Allergologisch onderzoek

Intracutane testen

Priktesten werden elf maanden na de anafylactische



Ammonium persulfate 0.1% aqua



Potassium persulfate 0.1% aqua

Figuur 1. Positieve intradermale test met ammoniumpersulfaat 0,1% aqua en kaliumpersulfaat 0,1% aqua bij casus 1.

reactie verricht. Verdunningsreeksen van vers bereid ammonium- en kaliumpersulfaat met concentraties van 0,1%, 1,0% en 2,0% in aqua werden gebruikt. Gestart werd met *prick-to-prick*-testen waarbij er na het dippen van de naald in de verdunning in de huid werd geprikt. Bij geen reactie op de hoogste concentratie werden vervolgens priktesten uitgevoerd waarbij een kleine hoeveelheid van de verdunning op de onderarm werd aangebracht waarna er door de vloeistof in de huid werd geprikt. Als er nog steeds geen positieve reactie werd gezien, werden intradermale testen verricht waarbij 0,03 ml van de verdunning in de onderarm werd geïnjecteerd waarna een kwaddel van 3-4 mm ontstond. Histamine werd gebruikt als positieve controle en fysiologisch zout als negatieve controle. De testen werden als positief beschouwd indien de grootte van de kwaddel minstens 80% van de positieve controle was.

Resultaten: de priktest met histamine als positieve controle liet een kwaddel zien van 7 mm.

- *Prick-to-prick*-testen: negatief.
- Priktesten: negatief.
- Intradermale testen: positieve reacties 15 minuten na injectie van ammoniumpersulfaat 0,1% aqua (kwaddel van 20 mm) en kaliumpersulfaat 0,1% aqua (kwaddel van 14 mm).

Enkele uren na de intradermale testen werd de patiënte toenemend duizelig. Deze klachten verdwenen na behandeling met fexofenadine. De intradermale testen waren negatief bij vier gezonde controlepersonen.

Epicutane testen

Vervolgens werden epicutane allergietesten verricht. Aflezingen vonden plaats na 20 minuten en 1 uur om een vroege reactie aan te tonen. Het testmateriaal werd na 48 uur verwijderd en er werd afgelezen na 3 en na 7 dagen.

- Europese standaardreeks (TRUE Test®; Mekos, Hillerød, Denemarken) en aanvullende UMCG-reeks: 1+-positieve reactie op nikkel-sulfaat op dag 3 en dag 7.

- Cosmeticareeks (Trolab®, Hermal, Reinbek, Duitsland en Chemotechnique®, Vellinge, Zweden): negatief.
- Parfumreeks (Chemotechnique®): negatief.
- *Hairdressing*-reeks (Trolab® en Chemotechnique®, waarin opgenomen ammoniumpersulfaat 2,5% pet. en kaliumpersulfaat 2,5% aqua): na 20 minuten en 1 uur geen reactie. Ammoniumpersulfaat 2,5% pet.: 1+-positieve reactie op dag 3 en dag 7.

Laboratoriumonderzoek

Specifiek IgE-tarwe-eiwit: negatief.

Diagnose

Anafylactische reactie na aanbrengen van een blondeermiddel veroorzaakt door een vroege overgevoeligheidsreactie op persulfaten.

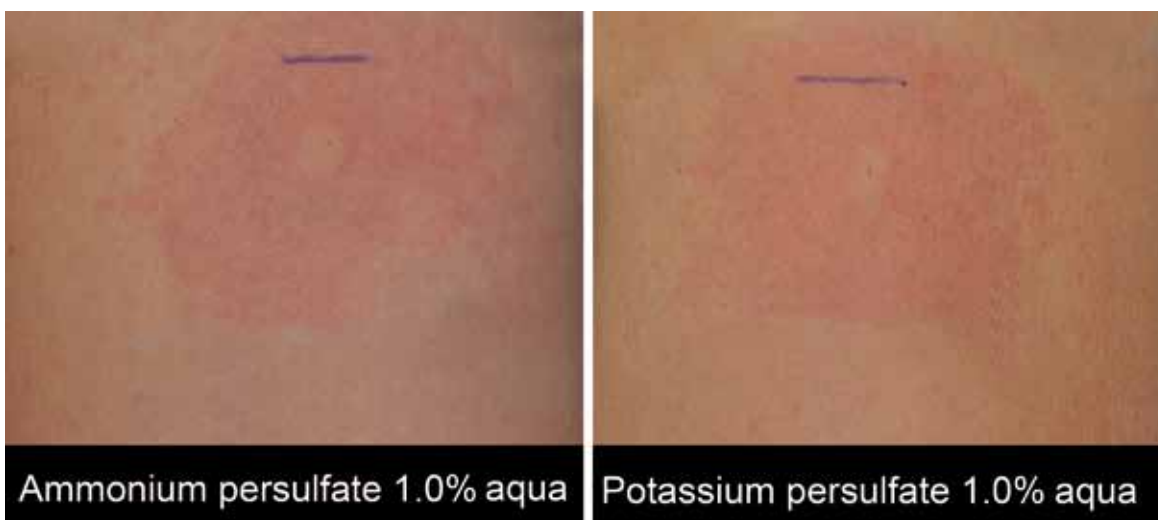
Beloop

Sinds de anafylactische reactie heeft patiënte het haar iedere zes weken zonder problemen laten verven. Zij heeft geen blootstelling meer aan blondeermiddelen.

ZIEKETEGESCHIEDENIS 2

Anamnese

Een 36-jarige kapster had een voorgeschiedenis van astma- en rinitisklachten die werden uitgelokt door het werken met blondeermiddelen in de kapsalon. Tevens meldde zij contacturticaria na huidcontact met blondeermiddelen. Werken met haarverf gaf geen problemen. Er was geen voorgeschiedenis van atopisch eczeem of allergisch contacteczeem. Tijdens haar werk wilde ze haar eigen haar laten wassen door een collega in de kapsalon. Zij lag met het hoofd achterover met haar nek op de rand van de wasbak. Enkele minuten later ontwikkelde zij een urticariële reactie in de nek, oedeem in het gelaat, erytheem en ernstige dyspnoe. Salbutamol gaf geen verbetering. In het ziekenhuis werd de diagnose ernstig astma gesteld en behandeling vond plaats met zuurstof en adrenaline.



Figuur 2. Positieve *prick-to-prick*-test met ammoniumpersulfaat 1,0% aqua en kaliumpersulfaat 1,0% aqua bij casus 2.

Zeer waarschijnlijk had zij contact gehad met resten van een blondeermiddel op de wasbak nadat een eerdere klant hiermee behandeld was. Het blondeermiddel dat gebruikt werd in de kapsalon bevatte persulfaten, de haarverf waar ze mee werkte echter niet.

Allergologisch onderzoek

De intracutane en epicutane allergietesten werden uitgevoerd zoals beschreven bij de eerste ziektegeschiedenis.

Intracutane testen

De priktest met histamine als positieve controle liet een kwaddel zien van 6 mm.

Prick-to-prick-testen: positief voor ammoniumpersulfaat 1,0% aqua (kwaddel van 8 mm) en kaliumpersulfaat 1,0% aqua (kwaddel van 9 mm) (figuur 2).

Na tien minuten ontstond dyspnoe wat met β_2 -sympathomimetica effectief werd behandeld.

De *prick-to-prick*-testen met ammonium- en kaliumpersulfaat 1,0% aqua waren negatief bij vier gezonde controlepersonen.

Epicutane allergietesten

- Europese standaardreeks en aanvullende UMCG-reeks: 1+-positieve reacties op nikkelsulfaat, neomycine, epoxyhars, perubalsam, methyl-dibromo glutaronitrile, 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde en fragrance mix II op dag 3 en dag 7.
- Cosmeticareeks: negatief.
- Parfumreeks: negatief.
- *Hairdressing*-reeks: ammonium persulfaat 2,5% pet. en kaliumpersulfaat 2,5% aqua: beide positief na twintig minuten (kwaddels meer dan 12 mm). Hierna zijn deze plakkers verwijderd, waardoor deze stoffen niet werden afgelezen op dag 3 en dag 7. Thioglycolic acid en thiolactic acid: 1+-positieve reacties op dag 3 en dag 7.

Laboratoriumonderzoek

Totaal IgE: 704 kU/l (verhoogd, normaal: <115,0 kU/l).

IgE-screening inhalatieallergenen: 56,5 (ratio) (verhoogd; normaal: <1,0).

Het serum werd drie maanden na de ernstige systemische reactie onderzocht op IgE-antistoffen tegen persulfaten door middel van een ELISA en een immunoblottechniek.

In een ELISA, waarbij gebruik gemaakt werd van commercieel verkrijgbare papierschijfjes waaraan ammoniumpersulfaat was gekoppeld via humaan serumalbumine (EUROIMMUN AG, Lübeck, Duitsland) werden deze schijfjes geïncubeerd met het betreffende patiëntenserum. Na een wasprocedure werden de schijfjes geïncubeerd met een muizenantilichaam gericht tegen humaan IgE. Ten slotte werd geïncubeerd met een konijnenantilichaam gericht tegen muizen-IgG, gekoppeld aan het enzym HRP. Na incubatie met luminol kon de mate van chemiluminescentie worden afgelezen. Met deze ELISA kon geen verhoogd IgE tegen ammoniumpersulfaat worden aangetoond.



Figuur 3. Positieve reactie op ammoniumpersulfaat 2,5% pet. na 20 min bij casus 2.

Met een immunoblottechniek volgens Aalto-Korte et al. werd ook geen IgE tegen ammoniumpersulfaat of kaliumpersulfaat gevonden.¹

Longfunctieonderzoek

Volume/flowmeting: normale longfunctie. Geen aanwijzingen voor obstructie, normale diffusie. Histamineprovocatietest: licht toegenomen reactiviteit.

Er werden geen specifieke inhalatieprovocatietesten uitgevoerd met persulfaten.

Conclusie longarts: allergisch astma veroorzaakt door allergenen in de kapsalon.

Diagnose

Ernstig astma en contacturticaria na huidcontact met blondeermiddelen veroorzaakt door een vroege overgevoelighedsreactie op persulfaten.

Beloop

Patiënte stopte met haar werk als kapster. Na enkele maanden niet meer in de kapsalon te zijn geweest waren de astmaklachten volledig verdwenen.

BESPREKING

Ammoniumpersulfaat (CAS 7727-54-0), kaliumpersulfaat (CAS 7727-21-1) en natriumpersulfaat (CAS 7775-27-1) zijn anorganische zouten met een sterk oxiderende en blekende werking. Persulfaten worden gebruikt in de chemische, farmaceutische, metaal- en textielindustrie, in de fotografie bij fixeringsprocessen, en vooral bij de cosmetica industrie.^{1,2} Persulfaten worden ook gebruikt in blondeermiddelen en haarverven, om het blekingsproces te versnellen, waardoor de hoeveelheid peroxide gereduceerd kan worden.^{1,3,4} Consumenten komen vooral in aanraking met persulfaten via blondeermiddelen en schoonmaakproducten voor kunstgebitten.¹ Persulfaten kunnen zowel late als vroege reacties veroorzaken: allergisch contacteczeem, irriterend contacteczeem, gelokaliseerde contacturticaria en gegeneraliseerde contacturticaria. Naast huidreacties kunnen persulfaten ook vroege reacties van de slijmvliezen van de luchtwegen geven, leidend tot astma en rhinitis.

In de eerste ziektegeschiedenis wordt een patiënte beschreven met een anafylactische reactie veroorzaakt door een vroege overgevoeligheidsreactie op persulfaten na het aanbrengen van een blondeermiddel. Dit werd bevestigd door positieve intradermale testen met ammonium- en kaliumpersulfaat. Epicutane testen toonden tevens een contactallergie voor deze persulfaten. Het blondeermiddel dat gebruikt was bevatte een gehydrolyseerd tarwe-eiwit. Allergeenspecifiek IgE tegen tarwe-eiwit was negatief, wat anafylaxie voor tarwehydrolysaten onwaarschijnlijk maakt.

Anafylactische reacties op persulfaten worden zelden gerapporteerd.⁵ In 2005 werd door Babilas et al. een patiënte beschreven die tijdens haar werk als kapster allergisch contacteczeem ontwikkelde door huidcontact met blondeermiddelen. De klachten verdwenen na het stoppen als kapster, maar na gebruik van een blondeermiddel door haarzelf ontwikkelde zij een ernstige anafylactische reactie met bewusteloosheid.⁵ In 1972 werd door Brubaker et al. een patiënt beschreven die een blondeermiddel voor het haar gebruikte.⁶ Na enkele minuten ontstond jeuk in het gezicht en zwelling van het bovenlichaam met dyspnoe. In het ziekenhuis had zij symptomen van shock met gegeneraliseerd erytheem en urticaria, wat goed reageerde op zuurstof en intraveneus adrenaline. Hoewel deze reactie sterk lijkt op de reactie beschreven bij onze eerste patiënt, is het niet duidelijk of er ook daadwerkelijk een anafylactische reactie is gediagnosticeerd. Voor zover ons bekend, zijn er geen andere casus van anafylaxie na contact met persulfaten beschreven. Wel zijn er meerdere artikelen die een systemische reactie, vooral astma, na contact met persulfaten beschrijven.^{5,7}

In de tweede ziektegeschiedenis wordt een kapster beschreven met ernstig astma en contacturticaria na huidcontact met blondeermiddelen veroorzaakt door een vroege overgevoeligheidsreactie op persulfaten. Dit werd bevestigd met een positieve *prick-to-prick*-test en een vroege reactie bij epicutane allergietesten met ammonium- en kaliumpersulfaat. Ofschoon kapsters een risico lopen op het ontwikkelen van arbeidsgelateerde astma en rhinitis, waarbij persulfaten de belangrijkste veroorzakers zijn, vonden wij geen andere artikelen die een dermate heftige reactie op een kleine hoeveelheid persulfaten beschrijven als bij onze tweede patiënt.^{1,8} De gouden standaard voor het aantonen van arbeidsgelateerd astma en het identificeren van het mogelijke oorzakelijk agens is inhalatieprovocatietesten. Dit werd niet uitgevoerd bij onze patiënte.

Bij patiënten met een allergische reactie op persulfaten is een goede uitleg van belang, zij dienen blondeermiddelen te vermijden en haarverven elke keer voor gebruik te controleren aangezien ingrediënten kunnen veranderen en daardoor levensbedreigende situaties kunnen ontstaan. Persulfaten hebben verschillende synoniemen, wat vermindering nog lastiger maakt.^{4,9} Bij patiënten met milde bronchiale reacties op persulfaten is er nog de mogelijkheid om gebruik te maken van blondeerproducten, die niet in poedervorm zijn waardoor het risico op inhalatie

wordt verkleind. Het gebruik van handschoenen kan direct contact met persulfaten voorkomen en goede ventilatie is van belang om het risico op inhalatie te verkleinen. Kappers met een voorgeschiedenis van milde huidklachten na contact met persulfaten zijn *at risk* voor uitgebreide reacties als hun eigen haar wordt geblondeerd.¹ Urticariële reacties na direct huidcontact of inhalatie van persulfaten lijken met name voor te komen bij mensen met astma.⁷

Prikstesten en plakproeven

Bij verdenking op een vroege reactie door persulfaten kunnen prikstesten en plakproeven worden verricht. Aangezien deze testen ernstige systemische reacties kunnen veroorzaken, is een goed testprotocol onmisbaar. In 2003 werd door Aalte-Korte et al. geadviseerd om concentraties van 2,0% te gebruiken voor prikstesten, waarbij aangegeven werd dat het gebruik van vers bereide oplossingen noodzakelijk is om vroege reacties aan te kunnen tonen.¹ Bij patiënten met ernstige respiratoire klachten en anafylaxie kan deze concentratie te hoog zijn. Zoals we hebben laten zien in onze tweede casus kan al een positieve reactie worden gezien bij *prick-to-prick*-testen met een concentratie van 1,0%. Wij adviseren daarom het gebruik van een verdunningsreeks (0,1%, 1,0% en 2,0%) en om te starten met *prick-to-prick*-testen. Bij uitblijven van een reactie kunnen daarna prikstesten en, zo nodig, intradermale testen worden verricht. Als bij geen van deze testen een positieve reactie wordt gezien, lijkt een vroege allergie voor persulfaten onwaarschijnlijk, hoewel de sensitiviteit en specificiteit van prikstesten voor persulfaten onbekend is. Het is belangrijk om te realiseren dat de ernst van de reactie op persulfaten bij de patiënt niet lijkt te correleren met concentratie bij de prikstesten. In onze eerste casus met een anafylactische reactie werd geen positieve reactie gezien op *prick-to-prick*-testen en prikstesten, terwijl bij de tweede casus met ernstig astma, rhinitis en urticaria al een positieve reactie werd gezien bij een lage concentratie met *prick-to-prick*-testen.

Epicutane allergietesten worden normaal gesproken gebruikt om een vertraagd type allergische reactie aan te tonen, maar ook vroege reacties kunnen worden gezien bij aflezingen na 20 min of 1 uur. Zowel door Babilas et al. in 2005 als door Perfetti et al. in 2000 werden vroege reacties beschreven bij epicutane allergietesten bij patiënten met astmatische of urticariële klachten na contact met persulfaten.^{5,7} Plakproeven kunnen worden gebruikt als prikstesten niet beschikbaar zijn of wanneer er een verdenking bestaat op zowel een vroege als late reactie op persulfaten.⁹ Het is belangrijk hierbij gebruik te maken van vers bereide oplossingen, omdat persulfaten erg onstabiel zijn na het oplossen in water.^{1,5} Ook moet de patiënt goed gecontroleerd worden en is het van belang regelmatig de huid onder de plakkers te controleren. Bij het ontstaan van enige symptomen moeten de plakkers laagdrempelig worden verwijderd. Bij het optreden van een vroege reactie bij plakproeven dient overwogen te worden of prikstesten nog een aanvullende waarde hebben.

Hierbij moet worden meegenomen dat priktesten meer betrouwbaar zijn in het aantonen van vroege reacties dan aflezen van plakproeven na 20 min of 1 uur. Ook is het gebruik van priktesten veiliger gezien het gebruik van oplopende concentraties en het opeenvolgende gebruik van verschillende methodes (*prick-to-prick*-testen, priktesten en intradermale testen). Daarom bevelen wij aan om bij patiënten met ernstige systemische reacties en gegeneraliseerde urticaria te starten met *prick-to-prick*-testen. Bij patiënten met gelokaliseerde urticaria kan een plakproef met aflezen na 20 min voldoende zijn.

Allergeenspecifiek IgE

Als een vroege reactie op persulfaten middels priktesten of plakproeven is aangetoond, blijft het de vraag of dit een immunologische reactie is of dat het wordt veroorzaakt door vrijkomen van histamine via directe actie op mestcellen. Het gegeven dat sommige personen al reageren bij het eerste contact met een blondeermiddel pleit tegen een immunologische reactie. Het gegeven dat slechts een klein aantal personen een vroege reactie op persulfaten laat zien pleit echter voor een immunologische reactie en tegen de directe actie op mestcellen.⁶ In onze studie werd bij geen van de controlepersonen een positieve reactie gevonden met priktesten, wat aangeeft dat er sprake is van specifieke sensibilisatie. Als vroege overgevoelighedsreacties voor voor persulfaten gebaseerd zijn op een immunologische reactie gemedieerd door specifiek IgE, dan zou dit specifieke IgE aantoonbaar moeten zijn in het serum van patiënten. Wij hebben bij de tweede casus met twee verschillende IgE-detectietechnieken geprobeerd persulfaatspecifiek IgE aan te tonen, echter zonder succes. In de huidige literatuur wordt persulfaatspecifiek IgE aangetoond in slechts twee studies. Brauel et al. beschreven in 1995 een positief IgE-testresultaat met ammoniumpersulfaat in een patiënt met contacturticaria, rhinitis en astma.¹⁰ Aalte-Korte et al. onderzochten in 2003 138 patiënten met een verdenking op allergische klachten veroorzaakt door contact met blondeermiddelen. Zij gebruikten 2%-oplossingen van ammonium- en kaliumpersulfaat bij de priktesten.¹ Zeven van deze patiënten had een positieve reactie op minstens één van de persulfaten, dit waren allemaal kappers. Het serum van vijf patiënten werd onderzocht met immunospot en een specifieke IgE-essay 0-44 maanden na de initiële positieve priktest. Slechts bij twee patiënten werd er persulfaatspecifiek IgE aangetoond. Er kunnen verschillende redenen zijn waarom IgE specifiek voor persulfaten niet kan worden aangetoond. Als de tijd tussen de blootstelling aan persulfaten en het afnemen van het serum te lang is, kan de hoogte van het IgE dalen tot onder de detectiegrens.¹ De IgE immunoblot kan fout-negatief zijn door het gebrek aan een gestandaardiseerde metho-

de om specifiek IgE tegen persulfaten aan te tonen. Toch waren ook de commercieel verkrijgbare testen negatief. Helaas hadden wij niet de beschikking over een positief controleserum met detecteerbaar IgE tegen persulfaten om te controleren of de testprocedures klopten. Tot slot kan het nog zo zijn dat vroege reacties op persulfaten niet IgE-gemedieerd zijn bij alle patiënten. Verder onderzoek is nodig om dit te bevestigen.

Concluderend beschrijven wij twee casus met ernstige systemische reacties en anafylaxie na contact met persulfaten. Hoewel het bekend is dat persulfaten vroege en late reacties kunnen geven, is anafylaxie zelden beschreven. Een betrouwbaar testprotocol is nodig om een vroege reactie op persulfaten te kunnen aantonen. Wij raden aan gebruik te maken van een verdunningsreeks en te starten met *prick-to-prick*-testen. Bij patiënten met gelokaliseerde urticaria als reactie op persulfaten kan het voldoende zijn om plakproeven te verrichten en deze af te lezen na 20 min. Het mechanisme waardoor persulfaten deze vroege reacties veroorzaken is nog niet duidelijk.

LITERATUUR

1. Aalto-Korte K, Mäkinen-Kiljunen S. Specific immunoglobulin E in patients with immediate persulfate hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 2003;49(1):22-5.
2. Cruz MJ, Vooght V de, Muñoz X, Hoet PH, Morell F, Nemery B, et al. Assessment of the sensitization potential of persulfate salts used for bleaching hair. *Contact Dermatitis* 2009;60(2):85-90.
3. Fisher AA, Dooms-Goossens A. Persulfate hair bleach reactions. Cutaneous and respiratory manifestations. *Arch Dermatol* 1976;112(10):1407-9.
4. Pang S, Fiume MZ. Final report on the safety assessment of Ammonium, Potassium, and Sodium Persulfate. *Int J Toxicol* 2001;20 Suppl 3:7-21.
5. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Anaphylactic reaction following hair bleaching. *Hautarzt* 2005;56(12):1152-5.
6. Brubaker MM. Urticarial reaction to ammonium persulfate. *Arch Dermatol* 1972;106:413-4.
7. Perfetti L, Galdi E, Biale C, Garbelli N, Moscato G. Anaphylactoid reaction to patch testing with ammonium persulfate. *Allergy* 2000;55(1):94-5.
8. Moscato G, Pignatti P, Yacoub MR, Romano C, Spezia S, Perfetti L. Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers. *Chest* 2005;128(5):3590-8.
9. Becker D, Geier J, Lessmann H, et al. Bewertung der Auswirkung einer berufsbedingten Sensibilisierung durch Ammoniumpersulfat im Rahmen der Feststellung einer Minderung der Erwerbstätigkeit gemäß der Nr. 5101 der Anlage 1 zur Berufskrankheitenverordnung (BeKV). *Dermatol Beruf Umwelt* 2010;58:185-9.
10. Brauel R, Brauel P, Stresemann E. Kontakturticaria, rhinopathie und allergisches bronchialasthma durch ammoniumpersulfat in blondiermittel. *Allergologie* 1995;18:438-40.

SAMENVATTING

Persulfaten (ammonium- en kaliumpersulfaat) zijn anorganische zouten die worden gebruikt in blondeermiddelen om het blekingsproces te versnellen. Ze kunnen zowel vroege als late huidreacties veroorzaken. Ook kunnen ze vroege reacties van luchtwegen geven wat kan leiden tot astma en rinitis. Het mechanisme van vroege reacties op persulfaten is onduidelijk. Wij beschrijven een patiënte met een anafylactische reactie op persulfaten na het aanbrengen van een blondeermiddel en een kapster met ernstig astma en contact urticaria na contact met een kleine hoeveelheid persulfaat. Tevens adviseren wij om het testen van persulfaten op vroege reacties uit te voeren door middel van een testprotocol.

TREFWOORDEN

persulfates – anafylaxie – astma

SUMMARY

Persulfates (ammonium and potassium persulfate) are anorganic salts that are widely used in hair bleach formulas to accelerate the bleaching process. Persulfates have been reported to cause both delayed-type and immediate reactions. They may also cause immediate reactions of the mucous membranes of the bronchial system through inhalation, leading to asthma and rhinitis. The mechanism of immediate reactions caused by persulfates is unclear. We describe a case of anaphylaxis due to persulfates in a hair bleaching product and a hairdresser with severe asthma and contact urticaria after contact with a small amount of persulfates. We propose a test protocol for diagnosing immediate reactions caused by persulfates.

KEYWORDS

persulfates – anaphylaxis – asthma

Bulleuze contactallergische reactie bij de productie van coatings

T.A. Vogel¹, M.L.A. Schuttelaar²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

T.A. Vogel

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: t.a.vogel@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 50-jarige, gezonde man werd door de bedrijfsarts verwezen naar de polikliniek nadat hij tweemaal een episode van huidafwijkingen op linkerknie, rechterpols en linkerringvinger had doorgemaakt. Deze huidafwijkingen waren ontstaan binnen enkele uren na zijn werk en presenteerden zich als een verheven branderige roodheid die zich bin-

nen 24 uur ontwikkelde tot pijnlijke blaren. Deze huidafwijkingen genazen binnen tien dagen zonder littekenvorming. Patiënt had geen luchtwegklachten of klachten van de mucosa.

Voorgeschiedenis van patiënt vermeldt eczeem in de plooiën op kinderleeftijd en seizoensgebonden rhinitis. In zijn familie komt hooikoorts voor.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de ventrale zijde van het linkerbovenbeen, linkerknie (figuur 1) en de dorsale zijde van beide polsen: diffuus oedeem en onscherp begrensd erytheem met meerdere confluerende vesikels en pral gespannen blaren met sereuze inhoud.

Arbeidsexpertisetraject

Op grond van anamnese en klinisch beeld werd gedacht aan een arbeidsgelerateerde toxische dan wel contactallergische huidreactie waarop een arbeidsexpertisetraject werd gestart. Hij werd besproken in een multidisciplinair team met dermatologen, allergologen, een verpleegkundig specialist en de bedrijfsarts van de patiënt. Vervolgens werd



Figuur 1. Linkerknie: diffuus oedeem en onscherp begrensd erytheem met meerdere confluerende vesikels en pral gespannen blaren.



Figuur 2. Rechterpols: diffuus oedeem en onscherp begrensd erytheem met meerdere confluerende vesikels en pral gespannen blaren.

een uitgebreide arbeidsanamnese afgenomen en vond een werkplekbezoek plaats. In overleg met de bedrijfsarts werd besloten dat de patiënt de voor de klachten verdachte werkzaamheden zou staken tot

na het afronden van het traject en dat hij vervangend werk zou gaan doen.

Ondanks dit dringende advies meldde de patiënt zich tijdens het traject met een derde, vergelijkbare episode van erytheem met bullae aan de onderarmen (figuur 2), waarbij hij aangaf zeer waarschijnlijk toch opnieuw blootstelling te hebben gehad aan een van de verdachte stoffen: 1,6-hexanediol diacrylaat (HDDA).

Arbeidsanamnese en werkplekbezoek

Patiënt is sinds 2010 werkzaam als *process operator* bij de productie van halffabrikaten. Dit zijn waterige emulsies bestaande uit acrylaten, een oplosmiddel en een conserveermiddel, die, na toevoeging van pigment, gebruikt worden voor de productie van onder andere coatings en waterdichte lakken. Hij controleert tijdens zijn werkzaamheden de productieprocessen en doet handmatige toevoegingen van chemicaliën in dit semigesloten proces. Het gaat hierbij om toevoeging van ammoniumpersulfaat (APS) *flakes*, maar ook van diverse vloeibare acrylaten. In samenspraak met de bedrijfsarts werd bepaald met welke chemicaliën patiënt voorafgaand aan het ontstaan van de huidafwijkingen in contact was geweest. Het bleek te gaan om HDDA, APS en glycidyl methacrylaat (GMA). Deze chemicaliën zijn alle sterk irriterend maar zijn daarnaast ook potentiële sensibilatoren. De frequentie van gebruik van deze stoffen was verschillend; APS verwerkte hij het meest frequent, namelijk zesmaal per week. Met HDDA komt hij viermaal per week en met GMA slechts eenmaal per drie weken in aanraking. Om zichzelf tegen toxiciteit van de stoffen te beschermen draagt hij tijdens het werk chemisch resistente, doch water-/vloeistofdoorlatende werkkleding in combinatie met twee typen handschoe-

Tabel 1. Positieve testreacties (meth)acrylatenreeks.

Allergeen	Reactie dag 2	Reactie dag 3	Reactie dag 7
Ethyl acrylaat (EA) 0.1% pet.	++	++	+
Butyl acrylaat (BA) 0.1% pet.	++	++	+
2-Ethylexyl acrylaat (2-EHA) 0.1% pet.	+	?	-
Hydroxyethyl acrylaat (2-HEA) 0.1% pet.	++	++	+
2-Hydroxypropyl acrylaat (2-HPA) 0.1% pet.	++	++	+
2-Hydroxyethyl methacrylaat (HEMA) 2% pet.	-	?	?
2-Hydroxypropyl methacrylaat (HPMA) 2% pet.	?	+	+
Ethyleneglycol dimethacrylate (EGDMA) 2% pet.	-	?	-
Triethylene Glycol Dimethacrylaat (TEGDMA) 2% pet.	+	+	?
1,4-Butanediol dimethacrylaat (BUDMA) 2% pet.	++	++	+
1,4-Butanediol diacrylaat (BUDA) 0.1% pet.	+++	+++	+
1,6-Hexanediol diacrylaat (HDDA) 0.1% pet.	+++	+++	+
Diethyleneglycol diacrylaat (DEGDA) 0.1% pet.	+++	+++	+
Tripropylene glycol diacrylaat (TPGDA) 0.1% pet.	?	+	?
Oligotriacrylaat (OTA480) 0.1% pet.	-	+	-
Epoxy acrylaat (bis-GA) 0.5% pet.	?	+	?
Urethane diacrylate, aliphatic (al-UDA) 0.1% pet.	+	++	++

Tabel 2. Verdunningsreeksen 1,6-Hexanediol diacrylaat (HDDA) en glycidyl methacrylaat (GMA).

Allergeen	Reactie dag 2	Reactie dag 3	Reactie dag 7
1,6-Hexanediol diacrylaat (HDDA) 0.01% pet.	-	-	-
1,6-Hexanediol diacrylaat (HDDA) 0.03% pet.	?	+	-
1,6-Hexanediol diacrylaat (HDDA) 0.1% pet.	+	+	+
1,6-Hexanediol diacrylaat (HDDA) 0.3% pet.	+++	+++	+++
Glycidyl methacrylaat (GMA) 0.01% pet.*	-	-	-
Glycidyl methacrylaat (GMA) 0.03% pet.*	?	?	-
Glycidyl methacrylaat (GMA) 0.1% pet.*	+	++	+
Glycidyl methacrylaat (GMA) 0.3% pet.*	+++	+++	+++
Glycidyl methacrylaat (GMA) 1% pet.*	+++	+++	+++
Glycidyl methacrylaat puur (GMA) 1% pet.**	+++	+++	+++

* GMA product door werkgever patiënt aangeleverd. ** GMA puur, zoals gebruikt in patchtesten.

nen, namelijk vloeistofdichte nitriële handschoenen met katoenen binnenbekleding voor het werken met vloeistoffen en katoenen handschoenen met palmaire latexcoating voor semidroog werk. Wisseling van handschoenen vindt plaats afhankelijk van zijn werk, maximaal tweemaal per dag.

Allergologisch onderzoek

Epicutane testen

Epicutane allergietesten vonden plaats volgens de criteria van de International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) waarbij het testmateriaal werd verwijderd na 48 uur en werd afgelezen na 48 uur, na 72 uur en na 7 dagen.¹

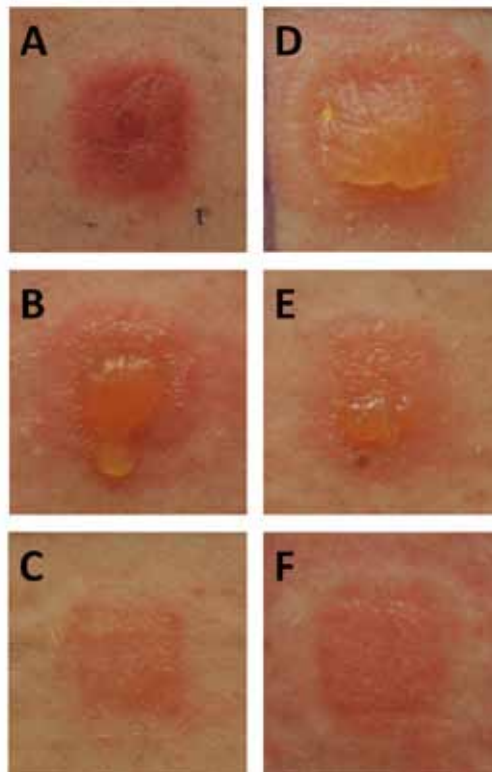
Europese standaardreeks (TRUE Test®, Mekos Laboratories AS, Hillerød, Denmark, geleverd door Bipharma, Almere, Nederland) met aanvullende UMCG-reeks: negatief.

Ammoniumpersulfaat 2,5% pet.: negatief.

(Meth)acrylatenreeks (Chemotechnique®, Vellinge, Zweden): vele positieve reacties onder andere op zuivere HDDA 0.1% pet. (tabel 1).

Aanvullende testen met zuivere GMA 1% pet. en met de eigen producten, GMA en HDDA, in verdunningsreeksen 0.01%, 0.03%, 0.1%, 0.3% pet., en met eigen GMA in een concentratie van 1,0% pet. (verkregen via afdeling Arbeidsdermatologie, Skåne University Hospital Malmö, Zweden): positieve reacties op zuivere GMA 1% pet. en op meerdere concentraties in de verdunningsreeksen van de eigen producten GMA en HDDA (tabel 2).

Tijdens de epicutane testen met de (meth)acrylatenreeks presenteerde patiënt zich bij de eerste aflezing, na 48 uur, naast de vele positieve reacties (figuur 3 A t/m F), met een bulla op erythematuze basis op het voorhoofd rechts (figuur 4). Anamnestic had patiënt geen contact gehad met een van de geteste allergenen in het gelaat maar mogelijk had hij in het verleden wel het gelaat aangeraakt met een niet schone handschoen. Ook gaf hij aan nooit eerder blaren of eczeem te hebben gehad in het gelaat, maar mogelijk wel af en toe erytheem.



Figuur 3. Patchtestresultaten:

A: GMA 1% pet.: +++

B: Eigen product GMA 0.3% pet.: +++

C: Eigen product GMA 0.1% pet.: +

D: HDDA 0.1% pet.: +++

E: Eigen product HDDA 0.3% pet.: +++

F: Eigen product HDDA 0.1% pet.: +

(Afleesmomenten: A: 3 dagen, B t/m F: 2 dagen).



Figuur 4. Voorhoofd rechts: restafwijkingen (sereuze crusta) na bulla tijdens patchtesten acrylatenreeks.

Laboratoriumonderzoek

Totaal IgE: 143 kU/l (verhoogd, normaal: <115.0 kU/l).
 IgE screening inhalatieallergenen: 34.0 (ratio) (verhoogd, normaal: <1.0).
 Specifiek IgE inhalatieallergenen:
 Huisstofmijt: 15.2 kU/l (verhoogd, normaal: <0.35kU/l)
 Graspollen: 1.06 kU/l (licht verhoogd, normaal: <0.35 kU/l)
 Katten- en hondenroos, boom- en kruidpollen, schimmels: geen afwijkende waarden.

Analyse eigen producten GMA en HDDA

Een analyse van de beide geteste eigen producten GMA en HDDA werd uitgevoerd door de afdeling Arbeidsdermatologie, Skåne University Hospital Malmö, Zweden om de zuiverheid van de producten te bepalen.

GMA:

- 97% zuivere GMA
- 0.5% HDDA
- 1.7% niet-geïdentificeerde (meth)acrylaten
- 0.2% dichloropropanol

HDDA:

- 93% zuivere HDDA
- 6.5% niet-geïdentificeerde acrylaten

Diagnose

Bulleuze contactallergische reactie bij de productie van coatings.

Beleid en advies

Tijdens het uitgebreide allergieonderzoek werd een contactallergie vastgesteld voor de grondstoffen waarmee deze patiënt op zijn werk frequent contact had: GMA en HDDA. In de werksituatie heeft zeer waarschijnlijk blootstelling aan HDDA maar mogelijk ook GMA geleid tot een uitgebreide bulleuze huidreactie. Tevens werd een contactallergie aangetoond voor meerdere andere (meth)acrylaten uit de (meth)acrylatenreeks. Deze sensibilisaties zijn eveneens arbeidsrelevant aangezien meerdere acrylaten in de fabriek worden verwerkt. Geadviseerd werd een rigoureuze bescherming van de huid tegen (sporen van) acrylaten. Dit impliceert het voorkomen van ongemerkt spatten of morsen van de producten GMA en HDDA maar ook van andere producten die deze chemische verbindingen bevatten. Indien om organisatorische redenen werkzaamheden noodzakelijk zijn, kan dat uitsluitend met zorgvuldige fysieke protectie tegen de producten die de in tabel 1 gevonden allergenen bevatten. Handschoenadvies bestaat in dit geval uit vloeistofdichte, gelamineerde handschoenen van polyethyleen/ethyleen vinyl in meerdere (minimaal drie) lagen, bijvoorbeeld de vijflagige 4H handschoenen. Hierbij dient aangetekend te worden dat spatten op de niet-beschermde huid, of contact via de vloeistofpermeabele werkkleding alsnog een reactie kan uitlokken. Nitriël handschoenen zijn ongeschikt voor de werkzaamheden van deze patiënt gezien de korte

doorslagtijd van 10-30 minuten, bij contacten met acrylaten, afhankelijk van het soort acrylaat.²

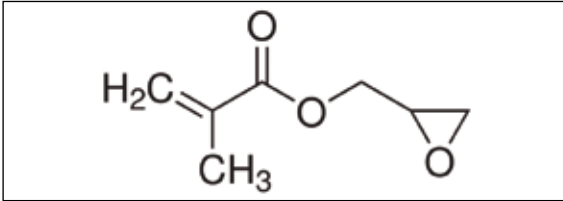
BESPREKING

Acrylaatcoatings of -lakken worden gevormd uit acrylaatharsen. Dit zijn kunstharsen die gevormd worden door derivaten van acrylzuur (CH₂=CH-COOH) en zijn ontdekt aan het einde van de negentiende eeuw.² Ze worden gevormd uit monomere acrylaten die na polymerisatie omgezet worden in een vast of flexibel eindproduct. Deze reactie vindt plaats op kamertemperatuur of met verwarming, vaak met toevoeging van versnellers. Acrylaten kunnen worden ingedeeld in monoacrylaten, gemethyleerde (meth)acrylaten, epoxyacrylaten en multifunctionele acrylaten. Acrylaatharsen worden gebruikt in de tandheelkunde, voor kunstnagels en in de chemische industrie voor het vervaardigen van lijmen, coatings en lakken, vernis en printerinkt.³

In 1957 werd de eerste casus beschreven van contactallergie voor (meth)acrylaten, dit betrof een contactallergie voor kunstnagels.² Na die tijd zijn met enige regelmaat casus beschreven van contactallergieën voor (meth)acrylaten bij tandartsen, prothesemakers, drukkers en mensen werkzaam in de verf- en lakindustrie. De huidige prevalentie van acrylaatallergieën ligt op 1,0-1,6% gemeten in twee plakproefpopulaties in Zweden en Singapore.^{4,5} Een hogere prevalentie werd gemeten in een Groningse populatie door Christoffers et al. Dit verschil zou verklaard kunnen worden, omdat in Groningen enkel patiënten met een zeer sterke verdenking op een acrylatenallergie worden getest.⁵

Later bleek dat vrijwel alle acrylaatmonomeren zowel sterke irritantia als potente allergenen zijn en hun mate van sensibilisatie lijkt evenredig te verlopen met de mate van irritatie. Multifunctionele acrylaten en prepolymeren van acrylaten hebben de sterkste sensibiliserende eigenschappen, terwijl gemethyleerde acrylaten slechts zwakke sensibilisatoren zijn.^{6,7} Eenmaal gepolymeriseerd zijn het inerte en onschadelijke plastics.

Een epicutane allergietest met de (meth)acrylatenreeks, zoals in beschreven casus, kan worden toegepast bij verdenking op een contactallergie. Deze verdenking op een allergie moet zeer sterk zijn, omdat veelvuldig sensibilisaties ten gevolge van deze epicutane testen zijn beschreven.⁸ Acrylaten worden getest in een concentratie van 1%, methacrylaten in een concentratie van 2% en cyanoacrylaten, vanwege hun vermoedelijk laag sensibiliserend potentieel, in 10%. Alle acrylaten worden getest in petrolatum, omdat dit vehiculum ervoor zorgt dat spontane polymerisatie afgeremd wordt.⁹ Daarnaast dienen epicutane testen met acrylaten kort tevoren bereid te worden, in verband met het vervliegen van de testen stof.¹⁰ Een of enkele screenende acrylaten in de Europese standaardreeks ontbreken, omdat er niet één specifiek acrylaat is dat als screening voor de totale groep kan dienen. Om die reden wordt vaak een uitgebreide acrylatenreeks in combinatie met de eigen producten van de patiënt getest, zoals ook



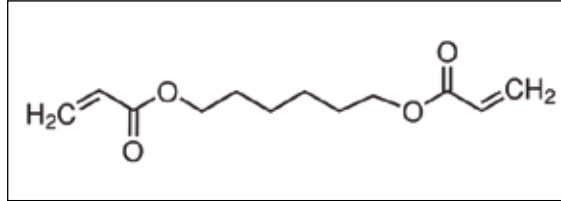
Figuur 5. Structuurformule glycidyl methacrylaat.

gebeurd is in de beschreven casus.^{4,11,12}

De patiënt in de bovenbeschreven casus kwam tijdens zijn werk frequent in contact met een tweetal acrylaten, waarvoor hij een contactallergie bleek te hebben, namelijk GMA en HDDA.

GMA of 2,3-epoxypropyl methacrylaat (CAS nummer 106-91-2), is een prepolymer die bestaat uit een ester van methacrylaatzuur en epichlorohydrine.^{7,13} De structuurformule is weergegeven in figuur 5. GMA is een molecuul dat naast een matig reactieve methacrylaatgroep ook een sterk reactieve epoxygroep bevat. Prepolymeren moeten voor functionaliteit gecombineerd worden met andere prepolymeren (bijvoorbeeld GMA met bisphenol A), waardoor epoxyacrylaten gevormd worden (bijvoorbeeld BIS-GMA). Deze epoxyacrylaten bevatten, in tegenstelling tot GMA, geen reactieve epoxygroep meer en zijn om die reden slechte sensibilatoren met weinig irritatieve eigenschappen. GMA daarentegen is met name vanwege de aanwezigheid van een reactieve epoxygroep een potente sensibilisator.¹⁴ GMA kent vele toepassingen, zoals de productie van halffabrikaten in de chemische industrie. Ook wordt GMA gebruikt als dunne epoxy-emulsie voor het impregneren van kleding of papier, wordt het gebruikt in waterdichte sealings en door tandtechnici en orthopeden.¹⁵

Contactallergieën voor GMA zijn meerdere malen beschreven bij onder andere nagelstylistes en tandtechnici. Deze contactallergie wordt ook gezien bij mensen die werkzaam zijn in de vervaardiging van coatings, waterbestendige lakken en vernissen.¹⁵⁻¹⁸ Naar ons weten zijn bewezen bulleuze contactallergische reacties voor GMA, in tegenstelling tot bulleuze irritatieve reacties, nooit eerder beschreven. Een irritatieve, bulleuze reactie op GMA werd in 2008 wel beschreven door Shimizu et al., echter aanvullende epicutane allergietesten om een contactallergie uit te sluiten werden niet verricht.¹⁶ Daarnaast wordt GMA als allergeen niet standaard getest in geprefabriceerde plakproefreeksen. Het tweede acrylaat waarmee de patiënt uit de casus in contact kwam is HDDA. 1,6-hexanediol diacrylate of 1,6-hexamethylene diacrylate (CAS nummer 13048-33-4), is een acrylaat dat valt onder de multifunctionele acrylaten (figuur 6). Deze acrylaten hebben twee of meer reactieve acrylgroepen en worden om die reden gezien als acrylaten met sterkere irritatieve eigenschappen¹⁹ die bovendien meer potente sensibilatoren dan de overige soorten acrylaten zijn. Multifunctionele acrylaten, zoals HDDA, worden vooral gebruikt in de tandtechniek en bij vervaardiging van printerinkten en waterdichte coatings van onder andere bankbiljetten. Vanwege de sterke



Figuur 6. Structuurformule 1,6-hexanedioldiacrylate.

sensibiliserende eigenschappen van dit type acrylaat worden allergieën beschreven bij mensen die bij fabricage hiervan betrokken zijn.²⁰ Contactallergieën die optreden na veelvuldig contact met de eindproducten zijn zeldzaam, omdat hierin meestal geen tot zeer weinig ongepolymeriseerde acrylaten aanwezig zijn.²¹⁻²³

Vanwege de ernstige bulleuze reacties op GMA en HDDA, zoals ook het geval in de beschreven casus, is het vaak lastig onderscheid te maken tussen een zeer heftige irritatieve reactie en een contactallergie. Een dosis-responsreactie, zoals gezien wordt bij de meeste contactallergenen, is minder duidelijk aanwezig en wordt alleen bij zeer lage concentraties acrylaten waargenomen.²³ Om deze reden wordt geadviseerd bij een sterke verdenking op een contactallergie altijd een verdunningsreeks mee te testen, zodat uit lagere concentraties van het allergeen, en dus minder heftige reacties, opgemaakt kan worden of de waargenomen reactie past bij een contactallergie. Zeer frequent wordt multipele reactiviteit gezien tijdens het patchtesten van patiënten met een vermoedelijke (meth)acrylaatallergie. Hiervoor is nog geen eenduidige oorzaak gevonden. Er zijn twee mogelijke oorzaken van deze reactiviteit, namelijk het bestaan van kruisreactiviteiten en de aanwezigheid van vervuiling van industriële gebruikte (meth)acrylaten met andere (meth)acrylaten waardoor multipele sensibilisatie optreedt. Vanuit studies naar de samenstelling van acrylaten, die gebruikt worden in de chemische industrie, is bekend dat de meeste acrylaten 10-20% vervuiling met andere acrylaten bevatten. Daarnaast kan kruisreactiviteit gemakkelijk ontwikkelen doordat veel acrylaten vergelijkbare structuren hebben of doordat er transformatie van de structuur plaatsvindt waardoor het immuunsysteem de beide stoffen als een stof herkent.^{24,25} Na het plakken van de (meth)acrylatenreeks werden niet alleen vele sterk positieve reacties gezien bij het aflezen na 48 uur, maar tevens een blaar met erytheem op het voorhoofd. Aangezien patiënt aangaf mogelijk eerder roodheid in het gelaat te hebben gehad is hier waarschijnlijk sprake van een flare-upreactie. Anamnestic had hij in het gelaat geen huidcontact gehad met de acrylaten waarvoor hij later allergisch bleek te zijn, echter contact met sporen via vervuilde handschoenen had mogelijk plaatsgevonden. De flare-upreactie op het voorhoofd tijdens de plakproeven is alleen te verklaren vanuit een *local skin memory*. Deze geheugenfunctie van de huid werd voor het eerst duidelijk beschreven door Scheper et al. In deze en vervolgstudies wordt beschreven dat een flare-up ten gevolge van *local skin memory* alleen op de eerder gesensibiliseerde

locaties voorkomt.²⁶ Mogelijk hebben de vele sterk positieve reacties op de rug een systemische immuunrespons aangewakkerd die ervoor heeft gezorgd dat een oude gesensibiliseerde locatie weer actief werd. De vraag waarom op dat moment de patiënt niet ook een flare-up van zijn eerdere bulleuze reactie op zijn been kreeg, blijft onbeantwoord. Bij de huidige casus is sprake van een zeer ernstige, arbeidsgerelateerde, bulleuze contactallergische reactie op GMA en HDDA bij de productie van acrylaatcoatings. De via epicutaan contactallergisch onderzoek aangetoonde contactallergieën voor meerdere (meth)acrylaten kan het gevolg zijn van kruisreactiviteit of cosensibilisatie als gevolg van contact met deze (meth)acrylaten op andere werkplekken of vervuiling van industrieel gebruikte acrylaten. Deze vervuiling van met name GMA met HDDA kan ertoe geleid hebben dat een heftigere contactallergische reactie werd waargenomen bij het testen van eigen GMA dan van zuivere GMA. Daarnaast kan het irritantium dichloropropanol de reactie versterkt hebben.

Veel soorten acrylaten kunnen bij lage concentraties al forse huidreacties uitlokken, zoals in de beschreven casus, en zijn daarom potente sensibilatoren. Een rigoureuze bescherming van de huid tegen (sporen van) acrylaten is daarom geïndiceerd om sensibilisatie te voorkomen.

LITERATUUR

1. Svedman C, Isaksson M, Bjork J, Mowitz M, Bruze M. Calibration of our patch test reading technique is necessary. *Contact Derm* 2012;66(4):180-7.
2. Sasseville D. Acrylates in contact dermatitis. *Dermatitis* 2012;23(1):6-16.
3. Rycroft RJG. *Textbook of contact dermatitis*. 3rd ed. Berlin etc.: Springer; 2001.
4. Goon AT, Bruze M, Zimerson E, Goh CL, Soo-Quee Koh D, Isaksson M. Screening for acrylate/methacrylate allergy in the baseline series: our experience in Sweden and Singapore. *Contact Derm* 2008;59(5):307-13.
5. Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Two decades of occupational (meth)acrylate patch test results and focus on isobornyl acrylate. *Contact Derm* 2013 Jan 22.
6. Sasseville D. Acrylates. *Dermatitis* 2012;23(1):3-5.
7. Björkner B. Acrylic Resins. In: Kaverina L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI, editors. *Handbook of Occupational Dermatology*. 1st ed.: Springer; 2000. p. 562-9.
8. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Sensitization to patch test acrylates. *Contact Derm* 1988;18(1):10-5.
9. Bruze M, Bjorkner B, Lepoittevin JP. Occupational allergic contact dermatitis from ethyl cyanoacrylate. *Contact Derm* 1995;32(3):156-9.
10. Goon AT, Bruze M, Zimerson E, Sorensen O, Goh CL, Koh DS, et al. Variation in allergen content over time of acrylates/methacrylates in patch test preparations. *Br J Dermatol* 2011;164(1):116-24.
11. Goon AT, Bruze M, Zimerson E, Goossens A, Goh CL, Isaksson M. High frequency of false-positive reactions in attempted patch testing with acrylate/methacrylate mixes. *Contact Derma* 2012;67(3):157-61.
12. Aalto-Korte K, Henriks-Eckerman ML, Kuuliala O, Jolanki R. Occupational methacrylate and acrylate allergy-cross-reactions and possible screening allergens. *Contact Derm* 2010;63(6):301-12.
13. Jolanki R. Epoxy resins. In: Kaverina L, Elsner P, Wahlberg J, Maibach H, editors. *Handbook of Occupational Dermatology*. 1st ed.: Springer; 2000. p. 574-90.
14. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T. Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact Derm* 1995;33(2):94-9.
15. Sanchez-Perez J, Gonzalez-Arriba A, Goiriz R, Garcia-Diez A. Occupational allergic contact dermatitis to acrylates and methacrylates. *Contact Derm* 2008;58(4):252-4.

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

SAMENVATTING

Een 50-jarige gezonde man ontwikkelde een ernstige bulleuze, contactallergische reactie ten gevolge van het werken van acrylaten bij de productie van coatings. Deze reactie werd zeer waarschijnlijk veroorzaakt door een aangetoonde contactallergie voor de acrylaten 1,6-hexanediol diacrylaat (HDDA) en glycidyl methacrylaat (GMA), waarmee hij regelmatig in contact kwam. Contactallergische reacties voor beide stoffen komen vaker voor. Een ernstige bulleuze contactallergische reactie op GMA werd, naar ons weten, niet eerder beschreven. De aangetoonde multi-pele positieve plakproefreacties kunnen verklaard worden door vervuiling van industrieel gebruikte acrylaten, waardoor cosensibilisatie optreedt. Preventie van sensibilisatie, maar ook bescherming na sensibilisatie kan bereikt worden door zorgvuldig handelen en beschermende kleding en handschoenen.

TREFWOORDEN

contactallergie – acrylaten – arbeidsdermatose – 1,6-hexanediol diacrylaat – glycidyl methacrylaat

SUMMARY

A 50 year old, healthy man developed a severe bullous allergic reaction after producing coatings. This was probably caused by a proven contact allergy for two compounds he frequently worked with; 1,6-hexanediol diacrylate (HDDA) and glycidyl methacrylate (GMA). Contact allergies to both compounds are not uncommon, but a severe bullous eruption as in this case has, to the best of our knowledge, not been described before. Multiple positive patch test reactions can be explained by the impurity of industrially used acrylates, through which cosensitization can occur. Careful handling of the chemicals and wearing of protective clothing and gloves can prevent sensitization and can provide protection after sensitization.

KEYWORDS

contact allergy – acrylates – occupational dermatitis – 1,6-hexanediol diacrylate – glycidyl methacrylate

Cutaan T-cellymfoom bij atopisch eczeem

I.C. Janse¹, P. M. Kluin², G.F.H. Diercks², P.J. Coenraads³, B. Horváth³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Patholoog, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Ineke Janse

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Telefoon: 050-3612520, fax: 0503612624

E-mail: i.c.janse@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 26-jarige man was vanaf zijn eerste levensjaar bekend met ernstig atopisch eczeem. De atopie-anamnese was positief voor eczeem, hooikoorts, astma en douchejeuk. In de familie kwam alleen astma voor bij een tante. In het verleden werd hij voor zijn atopisch eczeem behandeld met verschillende lokale corticosteroiden klasse II t/m IV, teerzalven en bad-PUVA-kuren, met wisselend effect. In september 2008 ontstond er ondanks lokale en orale steroiden een suberythrodermie, waarop destijds werd besloten te starten met ciclosporine. Dit werd gegeven in doseringen wisselend van 1,6 tot 3,3 mg/kg/dag met goed effect. Pogingen om de ciclosporine te stoppen leidden tot een exacerbatie van zijn atopisch eczeem. In juli 2012 kwam hij op de polikliniek in verband met sinds zes weken bestaande sterk jeukende papels op de scalp en het gelaat die patiënt niet van eerder kende. Tevens was zijn eczeem de laatste weken weer actiever door stress bij het afstuderen. Op dat moment gebruikte hij ciclosporine 125 mg/dag (sinds februari 2011), hydroxizine 25 mg/dg en levocetirizine 10 mg/dg. Lokale behandeling bestond uit tetracycline 3%, triamcinolon acetonide 0,1% in oculentum simplex idd, ketoconazol shampoo 2x/week, hydrocortisonbutyraat lotion idd en koelzalf 2-6dd.

Dermatologisch onderzoek

Suberythrodermie. Van top tot teen vele erythematuze papels en papulonoduli (meest uitgesproken



Figuur 1. Dermatologisch onderzoek met suberythrodermie en gegeneraliseerd erythematuze papels en papulonoduli en nodi (meest uitgesproken op het gelaat), op de romp confluërend tot plaques.

op het gelaat), op de romp confluërend tot plaques. Daarbij schilfering en lichenificatie in de elleboogsplooiën en knieholten. Op de scalp diffuus verspreide pustels met lichte schilfering (figuur 1).

Histopathologisch onderzoek van de huid (juli 2012)

Gezien het veranderde klinisch beeld werden er meerdere biopten vanuit de papels en noduli afgenomen (van kaakrand, schouder, arm en been). Alle biopten lieten hetzelfde beeld zien met in de epidermis, dermis en haarfollikels een atypisch lymfocytair infiltraat. De cellen hadden vergrote kernen, waren onregelmatig en soms ook cerebriform. Er was influx van deze cellen in het folliculaire epitheel met destructie. Bij immunohistochemie waren de lym-

foïde cellen positief voor CD2, CD3, CD5 en CD4. Daarnaast veel CD30-positieve cellen. Bijmenging van enkele CD8-positieve cellen, histiocyten en enkele B-cellen. Het beeld was suggestief voor een cutaan T-cellymfoom, primair of secundair (figuur 2).

Laboratoriumonderzoek (juli 2012)

Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytose (tot $46,1 \times 10^9/L$) en een forse eosinofilie (tot 53%; absoluut $24,4 \times 10^9/L$). Tevens een sterk verhoogd IgE (>5000 kU/L), een verhoging in screeninginhalatie IgE (107 quotiënt) en een milde stijging in ASAT (50 U/L) en ALAT (131 U/L).

Stagering

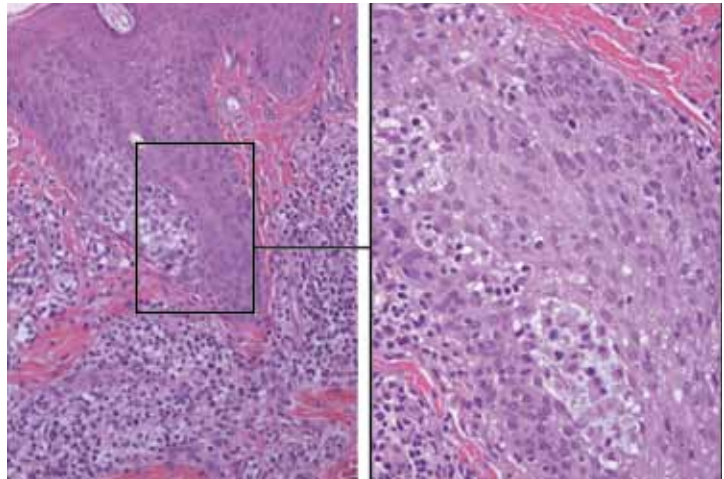
1. *CT-thorax/hals en abdomen (juli 2012):*
Lymfadenopathie boven-, onder- en middenrif, met name in de oksels en in de liezen. Extracutane uitgebreide haardvormige longinfiltraten, gezien alszijdigheid niet als infectieus beschouwd. Opvallend forse lever, zonder focale afwijkingen.
2. *X-thorax (juli 2012):*
Beiderzijds alveolaire consolidaties.
3. *Beenmergonderzoek (juli 2012):*
Hierin werden geen abnormale T-celinfiltren gezien, wel uitgesproken eosinofilie. Tevens normale CD4/CD8-ratio. Toch toonde chromosomenonderzoek van het beenmerg meerdere klonale chromosoomafwijkingen (49XY met extrachromosomen, en translocaties en deleties, waarbij betrokken waren chromosoom 4, 5, 7, 8, 17, 18, 22 en een gebalanceerde translocatie van chromosomen 11 en 20q).
4. *Histopathologisch onderzoek lymfeklier linkerlies (maart 2013):*
Lymfeklier met een maligne T-cellymfoom met folliculair helper T-celfenotype, morfologisch en immuunhistochemisch (CD2, CD3, CD4, CD5, CD21 en CD35 positief en negatief voor CD8) een angio-immunoblastair T-cellymfoom (AITL).
5. *Moleculaire clonaliteitsanalyse (TCR-PCR) (april 2013):*
Ter vergelijking van het clonaal T-celreceptor herschikkingspatroon in het lymfeklierbiopt met de clonale T-celreceptor herschikking gevonden in het huidbiopt: beide processen waren clonaal verwant.

Diagnose

1. Angioimmunoblastair T-cellymfoom met secundaire cutane betrokkenheid en met forse reactieve eosinofilie
2. Longinfiltraten passend bij forse eosinofilie
3. Exacerbatie bekende atopisch eczeem

Beleid

Gezien de extreme eosinofilie werd in juli 2012 de ciclosporine gestaakt en gestart met prednisolon 60 mg/dag. Lokale behandeling met mometasonzalf 1dd op het lichaam, armen en benen in zinklijmverband, triamcinolon acetonide 0,1% in fucidine zalf 2dd op het gezicht en hydrocortisonbutyraat lotion 2dd op de scalp in opnamesetting.



Figuur 2. Histologisch beeld met in de epidermis, dermis en haarfollikels een lymfocytair infiltraat waarin atypie. De cellen hebben vergrote kernen, zijn onregelmatig en soms ook cerebriform. Er is influx van deze cellen in het folliculair epitheel met destructie (hematoxyline-eosine kleuring).

Beleef

Onder de voorlopige diagnose cutaan T-cellymfoom, type mycosis fungoides, werd patiënt in afwachting van verdere stagering vanaf juli 2012 behandeld met lokale en orale steroïden met redelijk resultaat. In augustus 2012 verhuisde hij naar België en vond verdere stagering middels histopathologisch onderzoek van de lymfklier plaats. In maart 2013 werd patiënt tijdens een opname behandeld met prednisolon 40 mg/dag in verband met dyspnoe bij dubbelzijdige infiltratieve afwijkingen welke geduid werden als eosinofiele pneumonie bij lymfoom. In april 2013 werd na vaststellen van de diagnose angio-immunoblastair T-cellymfoom gestart met CHOP kuren, 1 kuur per 14 dagen. Momenteel heeft patiënt na 3 CHOP kuren een partiële respons met nog restklieren axillair links en inguinaal rechts. Na de 6^e CHOP kuur zal een autologe stamceltransplantatie gedaan worden na BEAM (BiCNU, Etoposide, Ara-C en Melfalan) conditionering. Vanwege een grote kans op een recidief van het T-cellymfoom bij stadium IV AITL werd besloten patiënt ook in aanmerking te laten komen voor een allogene stamceltransplantatie.

BESPREKING

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische multifactorieel bepaalde aandoening, waarbij de prevalentie wereldwijd bij kinderen wordt geschat op 20% en bij volwassenen op 1-3%.¹ Daarmee behoort constitutioneel eczeem tot de top 5 van dermatosen, zowel in de eerste als in de tweede lijn.² Patiënten met ernstig constitutioneel eczeem, die onvoldoende respons vertonen op intensieve lokale therapie al dan niet in combinatie met antihistaminica of UV-behandeling, komen in aanmerking voor behandeling met systemische medicatie. Een veelgebruikt middel bij CE is ciclosporine. Ciclosporine inhibeert de activatie van T-cellen door remming van de calcineurineafhankelijke signaaltransductie. Het wordt

aanbevolen als kortdurende behandeling (6-9 maanden), vanwege de dosisafhankelijke bijwerkingen zoals nierfunctiestoornissen en hypertensie, maar ook gingivale hyperplasie, hypercholesterolemie, hypertrichosis, tremor en vermoeidheid.^{3,4} Toch geven we dit in de praktijk vaak langere periodes gezien het snel recidiveren van het eczeem bij afbouwen en/of staken.

Onze patiënt ontwikkelde naast zijn eczemateuze huidafwijkingen generaliseerd papulonoduli. Deze papulonoduli werden in eerste instantie geduid als passend bij folliculotrope mycosis fungoides. Deze diagnose was gebaseerd op het histologische beeld van een atypisch lymfocytair infiltraat in de epidermis, dermis en haarfollikels met CD2-, CD3-, CD4- en CD5-positieve lymfoïde cellen. Toen patiënt een pathologische lymfeklier ontwikkelde die het beeld toonde van een AITL, werd met behulp van klonaliteitsanalyse verwantschap tussen de huid en de klier gevonden en de diagnose stadium IV AITL gesteld (tabel 1). De presentatie van het lymfoom in de huid met de aantasting van de epidermis en folliculair epitheel was bijzonder. In de literatuur wordt één casus beschreven met cutane betrokkenheid in de vorm van epidermotropie en pautrier-microabcessen bij AITL.⁵ De prognose van AITL is slecht met een gemiddelde vijfjaarsoverleving van 33%.⁶

Opvallend bij onze patiënt is de extreme eosinofilie, dit steeg tijdens de opname tot 53% (absoluut 24.4). Hypereosinofilie is beschreven bij AITL.⁷ Het voorkomen van eosinofilie bij AITL is goed te verklaren. De lymfocyten zijn CD4-positief, wat geassocieerd is met T-helper-2-cellen (Th2) die IL-5 produceren. IL-5 induceert de differentiatie van eosinofielen in het beenmerg, stimuleert het vrijkomen van deze cellen in het perifere bloed, rekruteert de eosinofielen naar het weefsel en activeert ze, en IL-5 verlengt hun overlevingsduur. Bij een maligne klonale populatie van Th-2-cellen is dus vaker sprake van eosinofilie.⁸⁻¹⁰

Een belangrijke vraag in deze casus is of het CE causaal gerelateerd is aan het lymfoom.

Er zijn aanwijzingen dat eczeem geassocieerd is met het voorkomen van lymfomen. Het relatieve risico voor alle lymfomen bij atopisch eczeem wordt geschat op 0,7-1,8. Bij ernstig eczeem is dit risico

hoger (RR 2,0-3,7). Die cijfers zijn consistent met de hypothese, dat het risico voor lymfoom met de ziekteprogressie en/of met de behandeling (waaronder corticosteroiden) geassocieerd is.¹¹ Betreffende de AITL laat de literatuur tegenstrijdige resultaten zien; met zowel een verhoogd als verlaagd risico op AITL bij CE.¹²

Bij de hierboven beschreven casus speelt tevens de vraag of het langdurig gebruik van ciclosporine een rol heeft gespeeld in het ontstaan van de lymfomen. Wat betreft de topicale calcineurine inhibitors is er in 2006 een FDA-black-boxwaarschuwing geweest over het risico van het ontstaan van maligne lymfomen bij calcineurine inhibitorsgebruik. Hoewel het sindsdien een hot topic is, zijn beschikbare data over lymfoom na gebruik van calcineurine inhibitors inconsistent en onvoldoende om een causale rol te kunnen bevestigen.¹¹

Betreffende het ciclosporinegebruik en ontstaan van lymfomen vallen twee punten op te merken. Ten eerste brengt over het algemeen het gebruik van immunosuppressiva een verhoogd risico op lymfoproliferatieve ziekten en maligniteiten met zich mee. Hierbij speelt waarschijnlijk de duur en dosering van het medicijn een belangrijkere rol dan het type middel wat wordt gegeven.^{13,14} Zo is bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan en ciclosporine gebruiken een 28 keer hoger risico op lymfomen beschreven vergeleken met gezonde personen.¹³ Meestal betreft dit EBV-gerelateerde non-Hogdkin B-cellymfomen, die verdwijnen als de ciclosporinebehandeling wordt gestaakt. In 3-15% van de gevallen zijn het echter T-cellymfomen die niet gerelateerd zijn aan EBV-infectie.^{14,15} Deze T-cellymfomen ontstaan vaak later dan de B-cellymfomen en reageren minder goed op afbouwen van de immunosuppressie.¹⁴ In de dermatologische praktijk worden veel lagere doseringen ciclosporine gebruikt. In een langdurig cohort-onderzoek (follow-up van vijf jaar) van meer dan 1.200 personen die langdurig ciclosporine hebben gebruikt (tot 5 mg/kg/dg) in verband met psoriasis, werd geen verhoogd risico op lymfomen gevonden ten opzichte van de gezonde populatie.¹⁶ Hier moet bij vermeld worden dat in andere studies bij transplantatiepatiënten pas na ongeveer zes jaar de cutane T-cellymfomen ontstaan.¹⁷ Ten tweede is de

Tabel 1. Presentatie cutaan T-cellymfoom type MF versus cutane betrokkenheid AITL.^{5, 25-28}

	CTCL, type MF	AITL
Kliniek huid	Patches, plaques, tumoren, erythrodermie, alopecie	Maculopapuleuze eruptie, erythematosquameuze plaques, papulovesiculaire laesies, purpura of urticae.
Histologie huid	Infiltratie van dermis en epidermis (epidermotropisme) en vorming van 'Pautrier's microabcessen' met atypische T-cellen met cerebriforme kern.	Variërend van een licht perivasculair infiltraat tot een dicht dermaal infiltraat van atypische lymfocyten. 1 case report met epidermotropie en pautrier's microabcessen.
Immunohistochemie	T-helpercel fenotype, met positieve CD2, CD3, CD4 en negatieve CD8.	Expressie van CD2, CD3, CD4 CD5, CD8 en CXCL13 chemokine, PD1 en CD10.

relatie tussen ciclosporinegebruik en het ontstaan van primair cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve aandoeningen, zoals lymfomatoïde papulose (LyP) en het primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (PC-ALCL) bekend. Beide aandoeningen zijn laaggradige cutane T-cellymfomen, met een vijfjaarsoverleving van 95%.¹⁸ Er zijn meerdere case-reports gepubliceerd over patiënten met CE die tijdens gebruik van ciclosporine LyP ontwikkelden.¹⁹⁻²¹ Ook PC-ALCL is meerdere keren gerapporteerd in de literatuur, zowel bij ciclosporine voor CE als voor psoriasis.^{19,22-24}

Concluderend wordt hier een zeldzame casus beschreven van een AITL met secundaire cutane betrokkenheid bij gebruik van ciclosporine in verband met ernstig atopisch eczeem. Bij deze patiënt is de prognose slecht, de associatie met ciclosporine blijft onduidelijk. In principe kan ciclosporine veilig worden gegeven voor CE in de dermatologische praktijk. Met name bij langere behandelduur en hogere doseringen moet het risico op (cutane) lymfomen worden meegenomen in de overwegingen. Ook bij verandering van het huidbeeld bij een patiënt met CE en ciclosporinegebruik is het belangrijk de diagnose cutaan lymfoom te overwegen en hiervoor histopathologisch onderzoek te verrichten.

LITERATUUR

1. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(5):860-76.
2. Bruijnzeel-Koomen CAFM, Eland-de Kok PCM, Jaspers JPC, et al. NVDV Richtlijn constitutioneel eczeem, 2006.
3. Plotz SG, Ring J. What's new in atopic eczema? *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15(2):249-67.
4. Walling HW, Swick BL. Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2010;3:99-117.
5. Ponciano A, de Muret A, Machet L, et al. Epidermotropic secondary cutaneous involvement by relapsed angioimmunoblastic T-cell lymphoma mimicking mycosis fungoides: a case report. *J Cutan Pathol* 2012;39(12):1119-24.
6. Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol* 2013;31(2):240-6.
7. Pautier P, Devidas A, Delmer A, et al. Angioimmunoblastic-like T-cell non Hodgkin's lymphoma: outcome after chemotherapy in 33 patients and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 1999;32(5-6):545-52.
8. Lee SS, Rudiger T, Odenwald T, et al. Angioimmunoblastic T cell lymphoma is derived from mature T-helper cells with varying expression and loss of detectable CD4. *Int J Cancer* 2003;103(1):12-20.
9. Tancrede-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmoniere P, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2004;140(9):1057-61.
10. Ishibashi M, Ohshima K, Chen KR. Folliculotropic mycosis fungoides with eosinophilia and CD30+ large-cell transformation: a case with a fatal outcome presenting with multifocal lesions and leonine facies. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(4):e133-6.
11. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165(3):465-73.
12. Wang H, Diepgen TL. Atopic dermatitis and cancer risk. *Br J Dermatol* 2006;154(2):205-10.
13. Cockburn IT, Krupp P. The risk of neoplasms in patients treated with cyclosporine A. *J Autoimmun* 1989;2(5):723-31.
14. Pomerantz RG, Campbell LS, Jukic DM, et al. Posttransplant cutaneous T-cell lymphoma: case reports and review of the association of calcineurin inhibitor use with posttransplant lymphoproliferative disease risk. *Arch Dermatol* 2010;146(5):513-6.
15. Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16(6):2052-9.

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

SAMENVATTING

Een 26-jarige man was vanaf zijn geboorte bekend met atopisch eczeem. Hij ontwikkelde een angio-immunoblastair T-cellymfoom (AITL) met secundaire cutane betrokkenheid. De cutane betrokkenheid van het AITL presenteerde zich op een unieke wijze met epidermotropie. Daardoor werd het beeld van mycosis fungoides geïmiteerd. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat patiënten met constitutioneel eczeem een verhoogd risico hebben voor het ontwikkelen van lymfomen. De lymfomen zijn geassocieerd met de ziekteprogressie en/of met de behandeling van het eczeem.

TREFWOORDEN

atopisch eczeem – eosinofilie – ciclosporine – angioimmunoblastair T-cellymfoom

SUMMARY

A 26-year-old man with atopic dermatitis since birth developed an angio-immunoblastic T-cell lymphoma (AITL) with secondary cutaneous involvement. The cutaneous involvement of the AITL presented in a unique way with epidermotropism; thereby mimicking mycosis fungoides. There is increasing evidence that patients with atopic dermatitis are at increased risk for developing lymphoma. The lymphomas are associated with disease progression and /or treatment of the eczema.

KEYWORDS

atopic dermatitis – eosinophilia – cyclosporine – angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Gegeneraliseerde orf-superinfectie bij atopisch eczeem

T.A. Vogel¹, M.L.A. Schuttelaar²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

T.A. Vogel

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: t.a.vogel@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 15-jarige jongen presenteerde zich met spoed op de polikliniek met sinds enkele dagen bestaande nieuwe huidafwijkingen op het achterhoofd. Hij was sinds de jonge kinderleeftijd bekend met atopisch eczeem (AE), waarvoor hij op dat moment, vanwege een exacerbatie, behandeld werd met triamcinol-nacetonide 0,1% zalf FNA. De nieuwe huidafwijkingen waren enkele dagen daarvoor als rode bulten

ontstaan en waren initieel pijnloos. De huidafwijkingen namen snel toe in omvang en aantal en de patiënt ontwikkelde nieuwe laesies op de polsen, onderrug, liezen en scrotum. Bovendien ontwikkelde hij een pijnlijke lymfadenopathie in de hals en de liezen en werd er toename van exsudaat gezien. Bij het afnemen van een uitgebreidere anamnese bleek patiënt verder goed gezond te zijn. Hij woonde op een boerderij, waar ook tweehonderd schapen gehuisvest waren. In zijn vrije tijd hielp hij bij de verzorging van deze schapen. De schapen leken alle gezond.

Dermatologisch onderzoek

Occipitaal: 4x5cm grote erythemateuze lobulaire nodus met purulent exsudaat op erythemateuze bodem. Rondom meerdere kleinere erythemateuze, deels confluerende papulonoduli (figuur 1 A). Ventrale zijde polsen, onderrug, inguinaal en scrotaal: erythemateuze papels met centrale oppervlakkige erosie (figuur 1 B). Cervicale en inguinale lymfeklieren waren pijnlijk palpabel. Gegeneraliseerd: erythemateuze, deels geëxcorieerde papels en plaques in combinatie met xerosis cutis en enige lichenificatie rond de polsen.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek

Totaal IgE: >5000 kU/l (verhoogd, normaal: <115,0 kU/l)

IgE screening inhalatieallergenen: 129 (ratio) (verhoogd, normaal: <1,0)

CRP: <5mg/l (normaal)

Histopathologisch onderzoek

Huidbiopt laesie occipitaal: reactieve, vasculaire proliferatie, intra-epitheliaal en dermaal oedeem, inflammatoir dermaal infiltraat bestaande uit lymfocyten en macrofagen deels overgrijpend op huidadnexen, 'ballooning' degeneratie van keratinocyten, intracytoplasmatische, deels intranucleair gelegen, eosinofiele inclusielichaampjes (figuur 1 C).

Differentiële diagnose: orf-infectie, Milker's nodule.

Microbiologisch onderzoek

Virale PCR op huidbiopt: positief in de parapox PCR. Typering door middel van sequenceanalyse:



Figuur 1 A, B) Occipitaal, inguinaal en scrotaal: multipale nod(ul)i en papels. C) Histopathologie: epidermale necrose, acanthose, subepidermaal oedeem, 'ballooning' degeneratie van keratinocyten en intracytoplasmatische inclusielichaampjes (*). D) Orale erythema multiforme.

orf-virus. Herpes simplexvirus type 1 en 2, varicella-zostervirus: negatief.

Bacteriële kweek: staphylococcus aureus, stenotropomonas maltophilia.

Diagnose

Gegeneraliseerde orf-superinfectie tijdens exacerbatie atopisch eczeem.

Therapie en beloop

Initieel werd de patiënt, na afname van diagnostiek, behandeld met lokale en systemische antibiotica, respectievelijk fusidinezuurcrème en amoxicilline. Op deze ingestelde behandeling namen pijnklachten van de nieuwe laesies af en leken deze in ruim een maand langzaam in remissie te gaan. Zijn eczeem werd behandeld met triamcinoloneacetonide 0,1% zalf FNA tweemaal daags.

Een dierenarts onderzocht de gehele schapenpopulatie om de bron van deze, bij mensen zeldzame, infectie te achterhalen. Informatie over de precieze procedure hiervan is niet bekend, maar het belangrijkste gegeven is dat de dierenarts heeft besloten alle schapen te behandelen voor de orf-infectie.

Twee weken na ontstaan van de orf gepresenteerde patiënt zich weer. Ditmaal had hij last van pijnlijke intraorale slijmvliesafwijkingen. Bij dermatologisch onderzoek werden buccaal en op de tongpunt multipelle bullae gezien. Bij totale inspectie van het lichaam werden geen schietschijflaesies of andere nieuwe huidafwijkingen gezien. Deze intraorale mucosale ulcera werden geduid als orale erythema multiforme na virale orf-infectie. Vanwege forse pijnklachten werd deze orale erythema multiforme symptomatisch behandeld met een mondspoeling van lidocaïne met tetracycline.

BESPREKING

Orf, ofwel ecthyma contagiosum, wordt veroorzaakt door het epitheliotrope Parapox ovis DNA-virus. Dit virus zorgt veelvuldig voor infecties bij schapen en geiten, echter overdracht naar mensen, direct en indirect, is uitermate zeldzaam. De infectie bij mensen presenteert zich meestal als een solitaire, ulceratieve nod(ul)us op handen of onderarmen, maar infecties kunnen ook gezien worden op andere locaties, zoals de scalp en de inguinale regio zoals in de beschreven casus. Voor de differentiële diagnose zou bij deze presentatie naast een orf-infectie gedacht moeten worden aan *Milker's nodule*, (bulleuze) impetigo of een herpesinfectie.¹

Het mechanisme van infectie en immunrespons bij het orf-virus is uitgebreid beschreven bij schapen en geiten. Deze zeer zeldzame infectie bij mensen is schaars beschreven, maar men neemt aan dat de pathogenese bij mensen vergelijkbaar is. Bij infectie van schapen wordt virale expressie van een breed spectrum aan immunoregulatorische proteïnes gezien, zoals expressie van een ortholoog aan het

humane interleukine (IL)-10, proteïnes die zorgen voor inhibitie van granulocyten-macrofaag koloniestimulerende factoren en IL-2, interferonresistente proteïnes en homologen van de humane vasculaire endotheliale groeifactor. Door expressie van deze proteïnes is het orf-virus in staat te interfereren met verschillende immunologische en inflammatoire processen in zijn gastheer.^{2,3}

Transmissie van dieren op mensen vindt plaats door nauw contact en infectie komt tot stand door een niet-intacte huidbarrière, zoals het geval is bij actief eczeem. Na infectie kan het virus zich alleen in regenererende keratinocyten repliceren.⁴

Bij patiënten met atopisch eczeem kan de verhoogde vatbaarheid voor orf verklaard worden door defecten in het aangeboren en adaptieve immuunsysteem. Defecten in de aangeboren afweer kunnen primair zijn, zoals een verstoorde huidbarrière, verminderende hoeveelheid lipiden in de huid en verminderde expressie van aangeboren immunoreceptoren in de huid. Naast de primaire defecten, kan de aangeboren afweer ook secundair, ten gevolge van veranderingen in de adaptieve afweer, veranderen. Dit uit zich bijvoorbeeld in een deficiënte expressie van antimicrobiële peptiden ten gevolge van een overexpressie van T_H2-cytokines.⁵ Deze defecten in het immuunsysteem in combinatie met een verstoorde huidbarrière zorgen ervoor dat een individu met AE gevoeliger is voor het oplopen van bacteriële en virale infecties, waaronder zeldzame zoönotische infecties zoals de orf-infectie in de gepresenteerde casus.^{6,7}

Het orf-virus is bij gezonde patiënten een *self-limiting* ziekte, met een duur tot remissie van zes tot twaalf weken. Behandeling van de orf-infectie is om die reden alleen noodzakelijk bij immunogecompromitteerde patiënten, bij wie spontane remissie onwaarschijnlijk is. Bacteriële superinfecties van orf-laesies, zoals in de huidige casus, worden vaak gezien en kunnen pijn veroorzaken. Om die reden is behandeling van dergelijke superinfecties geïndiceerd. Daarnaast dient onderliggend lijden, dat de huidbarrière kan verstoren, zoals actief eczeem, ook behandeld te worden.⁸

Er zijn geen aanwijzingen voor hematogene of lymfogene verspreiding van het virus en auto-inoculatie van het virus vindt plaats als gevolg van manuele verspreiding, door bijvoorbeeld krabben, zoals mogelijk het geval was bij de beschreven casus.² Zoals na iedere virale infectie kan postinfectieus erythema multiforme voorkomen. Een dergelijke postvirale erythema multiforme is tweemaal beschreven na een orf-infectie, echter nooit als orale variant.^{9,10}

De 15-jarige patiënt in de beschreven casus presenteerde zich tijdens een exacerbatie van zijn AE met een virale superinfectie door het orf-virus. Hoewel de beschreven casus uitermate zeldzaam is, naar

ons weten is een uitgebreide orf-superinfectie bij AE slechts eenmaal eerder beschreven, worden bij AE veelvuldig virale en bacteriële superinfecties gezien.¹¹ Deze casus is uniek in die zin dat een gegeneraliseerde orf-infectie tijdens een exacerbatie van AE gecompliceerd werd door een orale erythema multiforme. Een behandeling voor het orf-virus werd bij de beschreven patiënt niet ingesteld. De superinfectie met *S. aureus* werd, evenals de exacerbatie van zijn eczeem, wel behandeld.

Het artikel is tevens geaccepteerd voor publicatie in *The European Journal of Dermatology*.

LITERATUUR

1. Haig DM, Mercer AA. *Ovine diseases*. *Orf. Vet Res* 1998;29(3-4):311-26.
2. Haig DM, Fleming S. *Immunomodulation by virulence proteins of the parapoxvirus orf virus*. *Vet Immunol Immunopathol* 1999;72(1-2):81-6.
3. Larcher C, Daniel E, Pagani E, Maier K, Paschetto V, Mellina-Bares MF, et al. *Generalized parapoxvirus infection associated with increased antibody titres for varicella zoster virus and measles*. *Eur J Dermatol* 2009;19(4):375-9.

4. Al-Qattan MM. *Orf infection of the hand*. *J Hand Surg Am* 2011;36(11):1855-8.
5. Niebuhr M, Werfel T. *Innate immunity, allergy and atopic dermatitis*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(5):463-8.
6. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, et al. *Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):260-9, 269.e1-7.
7. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. *Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management*. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4):667-74.
8. National Centre of Infectious Diseases. *LCI Guideline Orf*. 2012; Available at: http://www.rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Orf. Accessed 2/20, 2013.
9. Coskun O, Gul CH, Bilgeturk A, Besirbellioglu BA, Eyigun CP, Coskun O. *Human orf complicated with erythema multiforme*. *Int J Dermatol* 2008;47(12):1333-4.
10. Kohli PS, Kaur J. *Erythema multiforme-oral variant: case report and review of literature*. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;63(Suppl 1):9-12.
11. Higgins E, Bennett M, Murphy A, Markham T. *Disseminated parapox (orf) in a 13-year-old boy with atopic dermatitis following acupuncture*. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(7):809-11.

SAMENVATTING

Een 15-jarige jongen presenteerde zich tijdens een exacerbatie van zijn atopisch eczeem (AE) met een gegeneraliseerde orf-superinfectie. Nadien werd deze orf-infectie gecompliceerd door een orale erythema multiforme. Hoewel virale superinfecties bij AE, bijvoorbeeld eczema herpeticum, veelvuldig worden beschreven is een gegeneraliseerde orf-infectie zeer zeldzaam. Bij mensen presenteert een infectie zich meestal als een solitaire, ulceratieve nod(ul)us op handen of onderarmen (ecthyma contagiosum), ontstaan na contact met geïnfecteerde schapen of geiten. Deze klassieke klinische presentatie bij een orf-infectie kan bij patiënten met AE afwezig zijn door dysregulatie van aangeboren en adaptieve afweer. Dit kan resulteren in een gegeneraliseerde infectie door het orf-virus, dat een verscheidenheid aan immunoregulatorische eiwitten tot expressie brengt. De belangrijkste factoren in de dysregulatie van het immuunsysteem zijn een verstoorde huidbarrière en een overexpressie van T_H2-geassocieerde cytokines, en vervolgens suppressie van de T_H1-geassocieerde afweerreactie. Hoewel een gegeneraliseerde orf-infectie een vervelende huidaan-doening is, is therapeutische behandeling bij immunocompetente individuen niet geïndiceerd.

TREFWOORDEN

atopisch eczeem – ecthyma contagiosum – orf-virus

SUMMARY

During an exacerbation of atopic dermatitis (AD), a 15-year-old boy presented with a generalized orf superinfection. This infection was subsequently complicated by oral erythema multiforme. Although viral superinfections in AD, for example eczema herpeticum, are frequently described a generalized orf infection is extremely rare. In humans orf usually manifests as a solitary ulcerative nod(ul)e on the hands or forearms (ecthyma contagiosum), which develops after contact with infected sheep or goats. A classic clinical presentation of an orf infection can be affected by dysregulation of both innate and adaptive immunity. This can deteriorate in a generalized infection, caused by the orf virus, expressing a range of immunoregulatory proteins. The main factors in an immunological dysregulation are a disturbed epithelial barrier and overexpression of T_H2-associated cytokines and subsequent suppression of the T_H1-associated immune response. Although a generalized orf infection is a troublesome skin disease, therapeutic intervention in immunocompetent individuals is not indicated.

KEYWORDS

atopic dermatitis – ecthyma contagiosum – orf virus

Mechanisme van blaarvorming bij pemfigus

G. van der Wier¹, M.F. Jonkman²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Drs. G. van der Wier

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: g.van.der.wier@umcg.nl

INLEIDING

Pemphigus is een auto-immuun blaarziekte van huid en slijmvliezen die veroorzaakt wordt door autoantistoffen tegen desmogleïne 1 (Dsg1) en/of 3 (Dsg3). Patiënten met pemphigus foliaceus (PF) hebben autoantistoffen gericht tegen Dsg1 met oppervlakkige blaarvorming van de huid net onder het stratum corneum. Bij pemphigus vulgaris oris (PVoris) zijn er autoantistoffen tegen Dsg3 aanwezig met suprabasale blaarvorming van de slijmvliezen. Bij mucocutane pemphigus vulgaris (mcPV) zijn er autoantistoffen gericht tegen zowel Dsg1 als Dsg3 met suprabasale blaarvorming van de huid en slijmvliezen.

Het niveau van blaarvorming bij de verschillende vormen van pemphigus kan verklaard worden door de desmogleïne compensatiehypothese.¹ Deze theorie gaat van het concept uit dat daar waar Dsg1 en -3 beide tot expressie komen in epitheel ze voor elkaar kunnen compenseren. In de huid komt Dsg1 in alle lagen van de epidermis tot expressie met toename in de bovenste lagen. Dsg3 is aanwezig in de onderste lagen van de epidermis. In de slijmvliezen echter is Dsg3 aanwezig in alle lagen en is de expressie van Dsg1 beperkt tot de bovenste lagen. Wanneer er autoantistoffen aanwezig zijn tegen Dsg1, zoals bij PF, zal er sprake zijn van subcorneale slijting van de huid, omdat op deze hoogte onvoldoende Dsg3 bestaat om te kunnen compenseren. In de slijmvliezen vindt geen slijting plaats omdat Dsg3 in alle lagen compenseert voor het verlies van Dsg1. Autoantistoffen tegen Dsg3 veroorzaken suprabasale slijting van de slijmvliezen, omdat er daar geen compensatie is door Dsg1. In de huid treedt geen

blaarvorming op omdat Dsg1 ook in de onderste lagen voldoende compenseert voor het verlies van Dsg3.

Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor de blaarvorming in pemphigus is nog niet volledig opgehelderd. Verschillende concepten zijn in de afgelopen jaren beschreven zoals sterische hindering, verstoring van signaaltransductie, apoptose en een verstoorde opbouw en afbraak van desmosomen.

STERISCHE HINDERING

Een van de eerste concepten die in de literatuur beschreven is als verklaring voor de blaarvorming in pemphigus is sterische hindering, waarbij de autoantistoffen intercellulaire adhesie remmen door direct te interfereren met de transinteracties tussen de desmogleïnes. Deze theorie wordt ondersteund door de volgende bevindingen: 1) Pemphigus autoantistoffen zijn vooral gericht tegen het aminoterminale ectodomein 1, wat verantwoordelijk is voor de binding van desmogleïnes aan elkaar.² 2) Elektronenmicroscopie van slijmvlies bij PV oris laat halfdesmosomen zien.³ 3) Het blaarniveau in de verschillende subtypes van pemphigus kan niet meer verklaard worden met behulp van de desmogleïne compensatietheorie als een ander mechanisme zoals celsignalering verantwoordelijk zou zijn voor de blaarvorming. Echter bij elektronenmicroscopie van de huid van patiënten met mcPV en PF worden geen halfdesmosomen gezien.^{4,5}

CELSIGNALERING

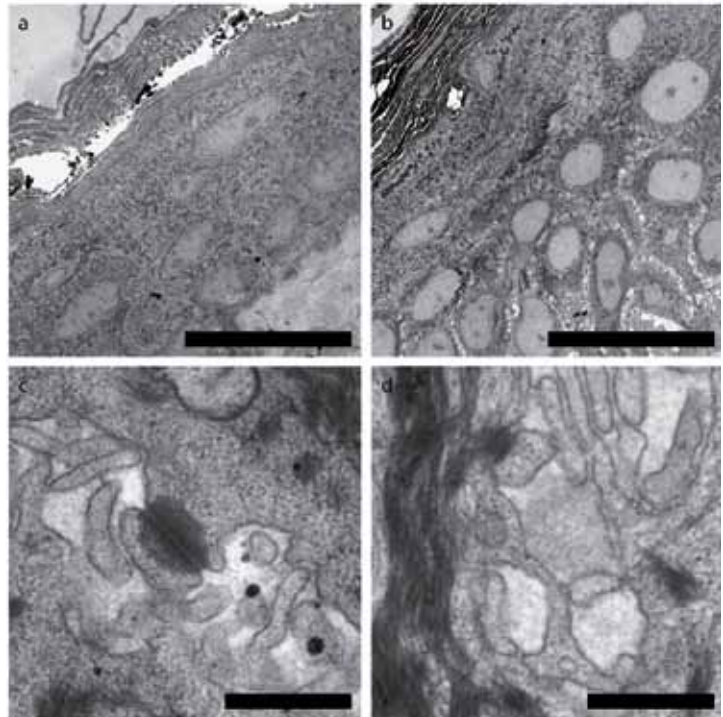
Proteïnekinase C, RhoA, c-myc, tyrosinekinase en P38MAPK-signaleringspaden lijken een rol te spelen in de blaarvorming bij pemphigus.⁶⁻¹¹ Verstoring van deze signaleringspaden leidt tot blaarvorming doordat ze bijvoorbeeld zorgen voor desmosoomafbraak of collaps van het cytoskelet. Aanwijzingen dat signaleringspaden een rol spelen bij de pathogenese van pemphigus komen vooral van studies in celkweek en diermodellen¹⁸ waarin blaarvorming wordt voorkomen door de signalen in deze paden te remmen. De signaalpaden kunnen wel eens belangrijk zijn om de ingezette blaarvorming te voltooiën. Er is echter nooit aangetoond dat alleen activering van deze signaalpaden tot blaarvorming leidt.

APOPTOSIS

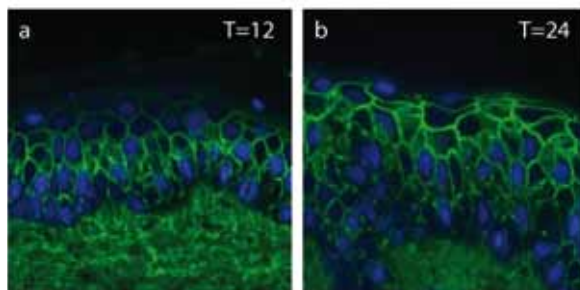
Apoptose is nodig voor weefselhomeostase en remodelering.¹² Apoptose kan verlopen via een intrinsieke en extrinsieke *pathway* waarin onder andere verschillende caspases een rol spelen. Het eindresultaat van deze *pathways* is DNA-fragmentatie die aangetoond kan worden met bijvoorbeeld een TUNEL-kleuring. Aanwijzingen dat apoptose een rol kan spelen bij de blaarvorming van pemphigus zijn afkomstig van studies waarin toegenomen expressie van de eiwitten betrokken bij de intrinsieke en extrinsieke *pathways* of een positieve TUNEL-kleuring wordt gezien in cellen geïncubeerd met pemphigus autoantistoffen en in lesionale huid van pemphiguspatiënten. Wij hebben echter in een recente studie geen aanwijzingen gevonden dat apoptose optreedt bij pemphigus. In huid van patiënten worden met behulp van histologisch en elektronenmicroscopisch onderzoek geen apoptotische cellen gezien en immunofluorescentie kleuringen van deze huid tonen geen toegenomen expressie van eiwitten in de reactieketen die leiden tot apoptose.¹³

DESMOSOMALE OPBOUW OF AFBRAAK

Tijdens opwaartse migratie van keratinocyten naar het oppervlak van de huid is er continue opbouw en afbraak van desmosomen. Binding van pemphigus autoantistoffen aan desmogleïne dat aanwezig is in de plasmamembraan buiten de desmosomen (non-junctioneel desmogleïne) leidt tot wegvangen en endosomale internalisatie van dit adhesiemolecuul.^{14,15} Wij hebben recent beschreven dat het wegvangen van non-junctioneel Dsg1 zichtbaar wordt als intercellulaire verwijding in de epidermis van PF-patiënten vergeleken met huid van een patient met PV-oris (figuur 1a en b) doordat de 'ritssluiting' (cel-celapoptitie) die dit non-junctionele desmogleïne vormt niet meer goed sluit.⁵ Het weggevangen en geïnternaliseerde desmogleïne kan vervolgens niet ingebouwd worden in de desmosomen (geremde desmosomale opbouw).^{14,15} In PF-huid zien we dat het wegvangen van Dsg1 resulteert in kleine desmosomen in de onderste lagen van de epidermis vergeleken met normale huid (figuur 1c en d), die dan vooral nog uit Dsg3 bestaan. Bovenin de epidermis zal het wegvangen van Dsg1 uiteindelijk leiden tot volledig wegsmelten van desmosomen met blaarvorming als gevolg. Zijn er antilichamen aanwezig tegen zowel Dsg1 en Dsg3, zoals bij mCPV dan smelten de desmosomen onder in de epidermis ook, omdat dan zowel Dsg1 en Dsg3 niet meer ingebouwd worden in de desmosomen.^{5,16} Naast het remmen van de opbouw van desmosomen kan binding van pemphigus autoantilichamen aan junctioneel desmogleïne in desmosomen het desmosoom afbreken (versnelde desmosomale afbraak). Mogelijk wordt het afgebroken desmogleïne daarna opgenomen in endosomen.¹⁷ Een versnelde desmosomale afbraak verklaart echter niet de non-



Figuur 1. Intercellulaire verwijding in de onderste lagen van de epidermis in een huidbiopt van een patiënt met pemphigus foliaceus (b) vergeleken met huid van een patiënt met pemphigus vulgaris oris (a). Maatstreef = 10 μ m. De desmosomen in de onderste lagen van de epidermis van een patiënt met pemphigus foliaceus zijn kleiner (d) vergeleken met de desmosomen in normale humane huid (c). Maatstreef = 500 nm.



Figuur 2. Autoantistoffen gericht tegen desmogleïne 1 in een *in vitro* huidmodel trekken langzaam omhoog in de epidermis.

junctionele cel-celverwijding die voorafgaat aan de desmosoomverkleining.⁴ Tevens vragen wij ons af of IgG wel tot de kern van het compacte desmosoom kan doordringen.

Incubatie van humane huid met pemphigus autoantistoffen van pemphigus toont dat wanneer huid wordt blootgesteld aan pemphigus autoantistoffen, dit langzaam in de epidermis omhoogtrekt (figuur 2), de pathogenese van pemphigus zal dan ook in de onderste lagen beginnen en zich daarna verder naar boven toe uitbreiden. Wij hebben laten zien dat de eerste veranderingen tijdens de pathogenese van pemphigus zoals intercellulaire verwijding en kleiner worden van de desmosomen inderdaad eerst optreden in het stratum basale en stratum spinosum.^{5,16}

CONCLUSIE

Bovenstaande concepten zijn veelal gebaseerd op studies in celkweken en muismodellen. Deze modellen zijn niet goed te vergelijken met de situatie in humane huid.¹⁸ Bovendien wordt er in veel studies gebruikgemaakt van monoklonale antilichamen afkomstig van muizen terwijl er bij patiënten polyklonale antilichamen tegen ondermeer Dsg 1 en/of Dsg3 aanwezig zijn. Waarnemingen die wij hebben uitgevoerd op een groot aantal patiëntenbiopten lijken het beste aan te sluiten bij het concept van verstoorde opbouw van desmosomen. Het is echter niet uitgesloten dat meerdere mechanismen samen tot blaarvorming leiden.

LITERATUUR

1. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103(4):461-8.
2. Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y, Iwasaki T, Nishikawa T, Amagai M. Dominant autoimmune epitopes recognized by pemphigus antibodies map to the N-terminal adhesive region of desmogleins. *J Immunol* 2001;167(9):5439-48.
3. Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H, Pulkkinen L, Uitto J, Shultz L, et al. Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol* 1997;137(5):1091-102.
4. Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. The ultrastructure of acantholysis in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*;160(2):460-1.
5. Wier G van der, Jonkman MF, Pas HH, Diercks GF. Ultrastructure of acantholysis in pemphigus foliaceus re-examined from the current perspective. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1265-71.
6. Waschke J, Spindler V, Bruggeman P, Zillikens D, Schmidt G, Drenckhahn D. Inhibition of Rho A

activity causes pemphigus skin blistering. *J Cell Biol* 2006;175(5):721-7.

7. Williamson L, Raess NA, Caldelari R, Zakher A, de Bruin A, Posthaus H. Pemphigus vulgaris identifies plakoglobin as key suppressor of c-Myc in the skin. *EMBO J* 2006;25(14):3298-309.
8. Berkowitz P, Chua M, Liu Z, Diaz LA, Rubenstein DS. Autoantibodies in the autoimmune disease pemphigus foliaceus induce blistering via p38 mitogen-activated protein kinase-dependent signaling in the skin. *Am J Pathol* 2008;173(6):1628-36.
9. Berkowitz P, Diaz LA, Hall RP, Rubenstein DS. Induction of p38MAPK and HSP27 phosphorylation in pemphigus patient skin. *J Invest Dermatol* 2008;128(3):738-40.
10. Berkowitz P, Hu P, Liu Z, Diaz LA, Enghild JJ, Chua MP, et al. Desmosome signaling. Inhibition of p38MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG-induced cytoskeleton reorganization. *J Biol Chem* 2005;280(25):23778-84.
11. Berkowitz P, Hu P, Warren S, Liu Z, Diaz LA, Rubenstein DS. p38MAPK inhibition prevents disease in pemphigus vulgaris mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(34):12855-60.
12. Schmidt E, Waschke J. Apoptosis in pemphigus. *Autoimmun Rev* 2009;8(7):533-7.
13. Janse I, Wier G van der, Jonkman M, Pas H, Diercks G. Apoptosis is not involved in pemphigus acantholysis. Manuscript submitted for publication.
14. Mao X, Choi EJ, Payne AS. Disruption of desmosome assembly by monovalent human pemphigus vulgaris monoclonal antibodies. *J Invest Dermatol* 2009;129(4):908-18.
15. Sato M, Aoyama Y, Kitajima Y. Assembly pathway of desmoglein 3 to desmosomes and its perturbation by pemphigus vulgaris-IgG in cultured keratinocytes, as revealed by time-lapsed labeling immunoelectron microscopy. *Lab Invest* 2000;80(10):1583-92.

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

SAMENVATTING

Pemfigus is een auto-immuun blaarziekte van huid en slijmvlies die veroorzaakt wordt door autoantistoffen tegen desmogleïne 1 en/of 3. Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor deze blaarvorming is nog niet volledig opgehelderd. Verschillende concepten zijn in de afgelopen jaren beschreven zoals sterische hindering, verstoring van de signaaltransductie, apoptose en een verstoorde opbouw en afbraak van desmosomen. Bestudering van huidbiopten van pemfiguspatiënten laat zien dat autoantistoffen langzaam in de epidermis omhoogtrekken. Als gevolg hiervan worden de desmosomen gaandeweg kleiner. Het wegsmelten van de desmosomen resulteert uiteindelijk in blaarvorming.

TREFWOORDEN

pemfigus – desmosomen – acantholyse

SUMMARY

Pemphigus is an autoimmune blistering disease caused by autoantibodies directed against desmoglein 1 and/or 3. The mechanism by which these blisters are caused has not been elucidated yet. Several theories have been described in the literature, such as steric hindrance, disruption of cell signaling, apoptosis and disturbance of the assembly and disassembly of desmosomes. Studies on pemphigus patients skin shows that the autoantibodies spread slowly upwards through the epidermis. As a result, the desmosomes become smaller. Finally, melting away of the desmosomes results in blistering.

KEYWORDS

pemphigus – desmosomes – acantholysis

Serodiagnostiek van paraneoplastische pemfigus

A.M. Poot¹, G.F.H. Diercks², H.H. Pas³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

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

³ Biochemicus, afdeling Dermatologie, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

A.M. Poot

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

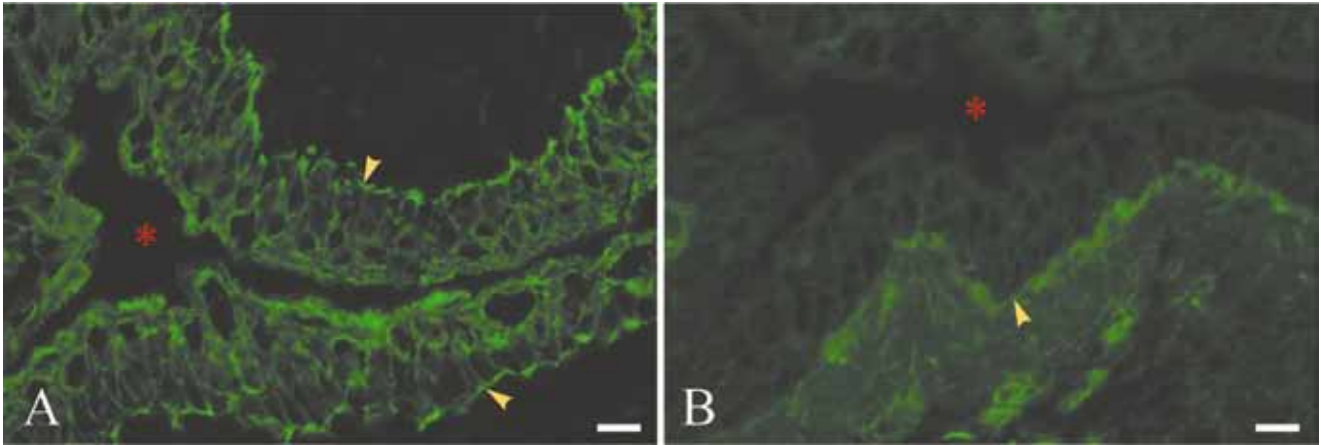
E-mail: a.m.poot@umcg.nl

Paraneoplastische pemfigus (PNP) is een zeldzame maar ernstige auto-immuunziekte, gekenmerkt door een pijnlijke orale stomatitis en polymorfe huidafwijkingen in het kader van een onderliggende, vaak lymfoproliferatieve, neoplasie.^{1,2} De mortaliteit is hoog met een vijfjaarsoverleving van 38%, waarbij de belangrijkste doodsoorzaken infecties en progressie van de maligniteit zijn. Daarnaast ontwikkelt een deel van de patiënten bronchiolitis obliterans, vaak leidend tot fatale respiratoire insufficiëntie.^{3,5} PNP is in 17-30% van de gevallen een eerste uiting van een onderliggende maligniteit.^{2,3,6} Het vroeg stellen van de diagnose is daarom belangrijk, maar kan uitdagend zijn.

De klinische manifestaties vertonen veel overlap met andere auto-immuunblaarziekten als pemfigus vulgaris (PV), bulleus pemfigoïd (BP), maar ook met toxische epidermale necrolyse (TEN), erythema multiforme, graft versus host disease en lichenoid dermatosen.^{2,7-10} Een recente studie heeft tevens laten zien dat erythema multiforme-achtige huidmanifestaties samen met epidermale necrose is gerelateerd aan een slechtere prognose.³ Door het variabele klinische beeld kan het een uitdaging zijn om PNP te onderscheiden van andere huidziekten. Aanvullend histologisch onderzoek laat eveneens een divers beeld zien, onder andere: intra-epidermale acantholyse, subepidermale blaarvorming, grensvlakontsteking en keratinocytnecrose.^{2,11} Het klassiek beschreven PNP-directe immunofluorescentiepa-

troon bestaande uit intra-epidermale intercellulaire (ICS) IgG-deposities in combinatie met IgG-deposities langs de basaalmembraanzone (BMZ) blijkt echter slechts in een minderheid van de biopten aanwezig te zijn.^{3,12} Veelal is uitsluitend een intra-epidermaal depositiepatroon zichtbaar waardoor het onderscheid tussen PNP en andere vormen van pemfigus door middel van IF niet mogelijk is. Bovendien duidt de combinatie van ICS en BMZ-depositie minstens even vaak op een combinatie van pemfigus en pemfigoïd of op pemphigus erythematosus als op PNP.¹³ Dus hoewel histologie in combinatie met direct immunofluorescentieonderzoek een belangrijke rol speelt in de diagnostiek van auto-immuunblaarziekten, is het niet mogelijk om hiermee de diagnose PNP te bevestigen.

De autoantilichaamrespons bij PNP is veelal gericht tegen multiple antigenen waaronder eiwitten van de plakinefamilie als envoplakine, periplakine, desmoplakine, plectine en BP230. Andere belangrijke autoantigenen zijn de proteaseremmer *alpha-2-macroglobuline-like protein 1* (A2ML1) en het desmosomale cadherine eiwit desmogleïne 3.¹⁴⁻²⁰ Soms worden er ook circulerende antistoffen tegen de desmosomale cadherines desmogleïne 1 en desmocolline 3 gevonden.²¹ De bron van deze autoantistoffen en hun exacte rol in de pathogenese van PNP is nog niet helemaal duidelijk. Er zijn aanwijzingen dat de autoantistoffen worden geproduceerd door neoplastische cellen.^{22,23} Ook is het mogelijk dat het neoplastisch weefsel plakines, andere epidermale eiwitten en cytokines zoals interleukine-6 tot expressie brengt, waardoor een antitumor en auto-immuunrespons wordt uitgelokt.^{2,24} Van de antidesmogleïne 3-antistoffen is aangetoond dat zij acantholyse kunnen induceren.¹⁶ Recente studies suggereren dat anti-envoplakine, -periplakine en -A2ML1-antistoffen hier ook toe in staat zouden zijn.^{25,26} Daarnaast speelt de cellulaire immuniteit een rol in PNP, zich uitend in een verhoogd gehalte van diverse cytokines in het bloed maar ook in het neoplastisch weefsel van PNP-patiënten.^{24,27} De variatie in de klinische manifestaties van PNP wordt toegeschreven aan de verschillende mate waarin de cellulaire en humorale respons aanwezig kunnen zijn.^{7,24} Zo geeft een cellulaire auto-immuunreactie een meer lichenoid huidbeeld terwijl de humorale auto-immuunreactie tot pemfigus en pemfigoïd-lijkende klinische manifestaties leidt.



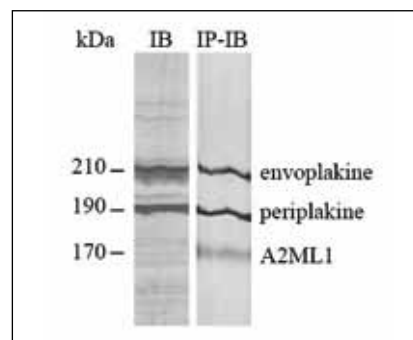
Figuur 1. Indirecte immunofluorescentie op rattenblaas. IgG uit PNP-serum kleurt het urotheel aan (A). PV IgG geeft geen aankleuring van het urotheel (B). De rode asterix geeft de lokatie van het blaaslumen aan. De gele pijl geeft de basale zijde van het urotheel aan. Beide schaalbalken vertegenwoordigen 20 micrometer.

Het aantonen van de specificiteit van de in het bloed circulerende autoantilichamen is de meest zekere manier om de laboratoriumdiagnose PNP te stellen, juist omdat bij PNP deze antilichaamrespons zo uniek is. De aanwezigheid van PNP-autoantistoffen kan zichtbaar worden gemaakt door middel van diverse technieken, waaronder immunoblot (IB), immunoprecipitatie, en indirecte immunofluorescentie (IIF) op rattenblaasurotheel. Dit urotheel bevat wel plakines maar geen desmogleïnes, waardoor het wel IgG uit PNP-serum maar geen IgG uit PV-serum zal binden (figuur 1).^{28,29} Het belang van het aantonen van deze antiplakine antistoffen werd in 2000 onderstreept door een studie van Joly et al. waarin zij de klinische, histologische en immunologische kenmerken van 22 PNP-, en 93 PV- en PF-patiënten analyseerden.¹² Hieruit bleek dat, naast de aanwezigheid van een lymfoproliferatieve ziekte, het aantonen van antiplakine antistoffen door middel van IIF op rattenblaas en de detectie van anti-envoplakine en/of periplakine antistoffen met IB, de hoogste sensitiviteit (82-86%) en specificiteit (83-100%) hebben voor het stellen van de diagnose PNP.

In de loop van de jaren zijn er meer technieken ontwikkeld om de aanwezigheid en de specificiteit van circulerende autoantistoffen bij PNP aan te tonen. Naast de IIF op rattenblaas is een van de vroegst gebruikte technieken de radioactieve immunoprecipitatie (IP), waarbij de serumautoantistoffen de specifieke autoantigenen, geëxtraheerd uit radioactief gelabelde keratinocyten, neerslaan.¹ Deze neergeslagen radioactieve eiwitten worden vervolgens met gelelektroforese op grootte gescheiden, gevisualiseerd en op moleculaire grootte geïdentificeerd. Onlangs hebben wij een niet-radioactieve immunoprecipitatiemethode ontwikkeld waarin immunoprecipitatie en westernblot gecombineerd zijn.³⁰ Recentelijk is tevens een *enzyme linked immunosorbent-assay* (ELISA) die anti-envoplakine antistoffen detecteert commercieel te verkrijgen.³¹ Aangezien het onbekend was hoe de verschillende technieken zich tot elkaar verhielden in termen

van sensitiviteit en specificiteit hebben wij recent een studie verricht waarbij wij de diagnostische waarde van de diverse technieken vergeleken hebben.³⁰ De geteste technieken waren onder andere radioactieve IP, een door ons ontwikkelde niet-radioactieve IP-IB, IB, envoplakine-ELISA, en IIF op rattenblaas. We hebben gebruikgemaakt van sera van 19 PNP-patiënten en 40 controlepatiënten, waaronder 24 PV-patiënten, 3 niet-PNP-patiënten met antidesmoplakine antistoffen (a-DSP) en 13 patiënten met TEN.

Onze studie verifieerde dat de aanwezigheid van anti-envoplakine en periplakine antilichamen het meest specifiek (afwezig in alle controlesera) en sensitief (89%) was, terwijl aanwezigheid van de andere antiplakine antistoffen, antidesmoplakine en anti-BP230 autoantistoffen, weinig sensitief



Figuur 2. Autoantilichaamprofiel van een PNP-patiënt, aangetoond door immunoblot en niet-radioactieve immunoprecipitatie.

Immunoblot (IB) toont antistoffen tegen envoplakine en periplakine aan. Niet-radioactieve immunoprecipitatie gevolgd door immunoblot (IP-IB) laat voor hetzelfde PNP-serum eveneens reactiviteit tegen envoplakine en periplakine zien. Daarnaast worden door IP-IB, maar niet door IB, autoantistoffen tegen A2ML1 gevonden. Afkortingen: A2ML1, alpha-2-macroglobulin-like proteïn 1; kDa, kilodalton. Deze figuur is met schriftelijke toestemming gereproduceerd en gemodificeerd uit Poot et al.³⁰, British Journal of Dermatology, DOI: 10.1111/bjd.12479. © John Wiley and Sons Inc.

Tabel 1. Sensitiviteit en specificiteit van laboratoriumtechnieken voor diagnostiek van PNP

Techniek	Aantal geteste sera	Positieve testdefinitie	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
r-IP	19 PNP 8 Controles	Reactiviteit tegen EP en PP en/of A2ML1	95	100
IP-IB	15 PNP 28 Controles	Reactiviteit tegen EP en PP en/of A2ML1	100	86
IB	19 PNP 39 Controles	Reactiviteit tegen EP en PP	89	100
IIF op rattenblaas	19 PNP 40 Controles	Positieve aankleuring van het urotheel	74	100
Envoplakine ELISA	19 PNP 40 Controles	Binding van serum-IgG	63	98

Afkortingen: r-IP, radioactieve immunoprecipitatie; IP-IB, immunoprecipitatie gevolgd door immunoblot; IB, immunoblot; IIF, indirecte immunofluorescentie; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EP, envoplakine; PP, periplakine; A2ML1, alpha-2-macroglobulin-like protein 1. Tabel met schriftelijke toestemming gereproduceerd en gemodificeerd uit Poot et al.³⁰, *British Journal of Dermatology*, DOI: 10.1111/bjd.12479.

© John Wiley and Sons Inc.

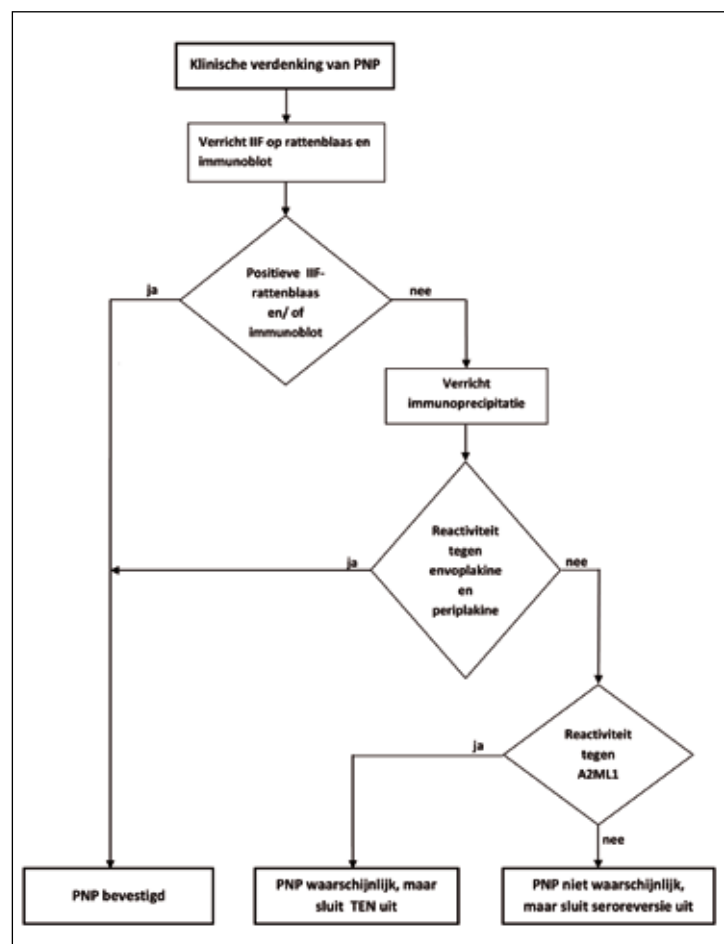
(respectievelijk 68% en 32%) voor PNP waren. Anti-A2ML1-antilichamen werden in 79% van de PNP-sera gedetecteerd. De combinatie van anti-envoplakine en antiperiplakine antilichamen en/of van anti-A2ML1-antilichamen was 100% sensitief voor PNP. Opmerkelijk was dat vier van de dertien TEN-sera eveneens anti-A2ML1-autoantilichamen bevatten, echter in aanzienlijk lagere titers dan bij PNP. De betekenis van deze autoantistoffen bij TEN is nog onduidelijk.

Van alle technieken waren de radioactieve IP en niet-radioactieve IP-IB het meest sensitief (95-100%) en zeer specifiek (86-100%) in het bevestigen van de diagnose PNP. De verklaring hiervoor is dat met immunoprecipitatie (al dan niet gevolgd door IB), naast antiplakine autoantistoffen, ook autoantistoffen tegen A2ML1 kunnen worden aangetoond (figuur 2). Het standaard IB-extract bevat echter nauwelijks A2ML1-eiwit en tevens vindt de elektroforese onder gereduceerde condities plaats hetgeen de epitopen op A2ML1 beschadigt.

Hoewel IB en IIF-rattenblaas afzonderlijk een sensitiviteit van respectievelijk 89% en 74% gaven, gaf de combinatie IB met IIF-rattenblaas een hogere sensitiviteit (100% van de PNP-sera waren positief voor een of beide van deze technieken) en specificiteit (100%). Omdat deze technieken nauwkeurig, sneller, en minder kostbaar zijn in vergelijking met IP, verdient deze combinatie dan ook de voorkeur als eerste stap in de serodiagnostiek van PNP. De envoplakine-ELISA, die eveneens een relatief snelle techniek is, was positief voor slechts 63% van de PNP-sera, en vals-positief in 1 PV-serum, en heeft daarom beperkte waarde binnen de diagnostiek van PNP. In tabel 1 worden de sensitiviteit en specificiteit van de verschillende technieken weergegeven. Het door ons voorgestelde diagnostisch algoritme staat weergegeven in figuur 3.

Recente studies richten zich onder andere op het mogelijk relateren van het autoantilichaamprofiel aan klinische kenmerken, tumortype en prognose. Een recente studie van Brandt et al. liet echter geen

correlatie tussen profiel en klinische manifestaties (onder andere: type onderliggende maligniteit, locatie van mucosale en cutane afwijkingen, type cutane manifestaties) zien onder 15 PNP-patiënten.²¹



Figuur 3. Diagnostisch algoritme voor PNP.

Afkortingen: IIF, indirecte immunofluorescentie; TEN, toxische epidermale necrolyse; A2ML1, alpha-2-macroglobulin-like protein 1. Deze figuur is met schriftelijke toestemming gereproduceerd en gemodificeerd uit Poot et al.³⁰, *British Journal of Dermatology*, DOI: 10.1111/bjd.12479. © John Wiley and Sons Inc.

Het antilichaamprofiel, bepaald door IB, had eveneens geen prognostische betekenis onder 53 PNP-patiënten, in de studie van Leger et al.³ Numata et al. publiceerden recent een studie naar de rol van anti-A2ML1-antilichamen in PNP, en vonden dat de afwezigheid van anti-A2ML1-antilichamen geassocieerd was met een hogere kans op oculaire betrokkenheid, onder 43 PNP-patiënten.²⁶ Een verklaring voor dit opmerkelijk resultaat is er nog niet, aangezien de aanwezigheid van A2ML1 in conjunctivae nog niet bestudeerd is.

De conclusie is dat PNP een complex ziektebeeld is, met een breed spectrum aan klinische maar ook immunologische manifestaties. Voor een betrouwbare laboratoriumdiagnose is het aantonen van de PNP-specifieke antistoffen in het serum vereist.

LITERATUUR

- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-35.
- Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:29-33.
- Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognostic Factors of Paraneoplastic Pemphigus. *Arch Dermatol* 2012;148:1165-72.
- Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406-10.
- Takahashi M, Shimatsu Y, Kazama T, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with bronchiolitis obliterans. *Chest* 2000;117:603-7.
- Waal RI van der, Pas HH, Anhalt GJ, et al. Paraneoplastic pemphigus as the presenting symptom of a lymphoma of the tongue. *Oral Oncol* 1998;34:567-70.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137:193-206.
- Zimmermann J, Bahmer F, Rose C, et al. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:598-606.
- Lyon CC, Carmichael AJ. Toxic epidermal necrolysis and paraneoplastic pemphigus. *Lancet* 1998;352:149.
- Yamada T, Nakamura S, Demitsu T, et al. Paraneoplastic pemphigus mimicking toxic epidermal necrolysis associated with B-cell lymphoma. *J Dermatol* 2013;40:286-8.
- Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992;128:1091-5.
- Joly P, Richard C, Gilbert D, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:619-26.
- Oktarina DA, Poot AM, Kramer D, et al. The IgG "Lupus-Band" Deposition Pattern of Pemphigus Erythematosus: Association With the Desmoglein 1 Ectodomain as Revealed by 3 Cases. *Arch Dermatol* 2012;148:1173-8.
- Oursler JR, Labib RS, Ariss-Abdo L, et al. Human autoantibodies against desmoplakins in paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest* 1992;89:1775-82.
- Schepens I, Jaunin F, Begre N, et al. The protease inhibitor alpha-2-macroglobulin-like-1 is the p170 antigen recognized by paraneoplastic pemphigus autoantibodies in human. *PLoS One* 2010;5:e12250.

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

SAMENVATTING

Paraneoplastische pemfigus (PNP) is een zeldzame maar ernstige auto-immuunziekte gekenmerkt door diverse mucocutane afwijkingen in het kader van een onderliggende maligniteit. Patiënten hebben een unieke humorale respons, met circulerende autoantilichamen gericht tegen plakines, desmogleïnes en *alpha-2-macroglobuline-like protein 1* (A2ML1). De klinische en histologische manifestaties vertonen veel overlap met andere dermatologische aandoeningen. De diagnostiek berust daarom in grote mate op het aantonen van in het bloed circulerende PNP-autoantilichamen. Er bestaan hiervoor diverse technieken, waaronder radioactieve immunoprecipitatie (IP), niet-radioactieve IP gecombineerd met immunoblot (IP-IB), immunoblot (IB), envoplakine-ELISA, en indirecte immuunfluorescentie (IIF) op rattenblaasurotheel. In een recente studie hebben wij de sensitiviteit en specificiteit van deze technieken met elkaar vergeleken, gebruikmakende van sera van negentien PNP-patiënten en veertig patiën-

ten met onder andere pemphigus vulgaris en toxische epidermale necrolyse (TEN). Deze studie ondersteunt dat de detectie van anti-envoplakine en periplakine antistoffen het meest sensitief en specifiek voor PNP is. Daarnaast kwamen anti-A2ML1-antistoffen in 79% van onze PNP-sera voor, maar ook, hetzij in lagere titers, in vier van de dertien TEN-sera. Het aantonen van anti-epiplakine en periplakine of A2ML1-antistoffen met radioactieve IP of IP-IB hadden de hoogste sensitiviteit (respectievelijk 95% en 100%) en een hoge specificiteit (respectievelijk 100% en 86%) voor het bevestigen van de diagnose PNP. Een combinatie van IIF op rattenblaas en IB had ook een sensitiviteit en specificiteit van 100%, en is sneller en minder bewerkelijk dan IP. Deze combinatie zou dan ook de eerste stap moeten zijn in de serodiagnostiek van PNP.

TREFWOORDEN

paraneoplastische pemfigus – autoantilichamen – plakines – *alpha-2-macroglobuline-like protein 1* – serodiagnostiek

SUMMARY

Paraneoplastic pemphigus (PNP) is a rare but severe autoimmune disease characterized by diverse mucocutaneous lesions in association with an underlying neoplasm. Patients have an unique humoral response, with circulating autoantibodies directed against plakins, desmogleins, and against alpha-2 macroglobulin-like 1 protein (A2ML1). The clinical and histological manifestations show much overlap with other dermatological conditions. The diagnosis of PNP therefore largely relies on the demonstration of the specific PNP autoantibodies in serum. There are several techniques available to do this, including radioactive immunoprecipitation (IP), non-radioactive IP combined with immunoblot (IB), envoplakin-ELISA, and indirect immunofluorescence (IIF) on rat bladder urothelium. In a recent study, we compared the sensitivities and specificities of these techniques for PNP, using sera of 19 PNP patients and 40 control patients. The control

patients included patients with pemphigus vulgaris and toxic epidermal necrolysis (TEN). Our results showed that the detection of anti-envoplakin and -periplakin antibodies are most sensitive and specific for PNP. In addition, anti-A2ML1 antibodies were present in 79% of our PNP sera, but also, albeit in lower titers, in 4 out of 13 TEN sera. The demonstration of anti-envoplakin and -periplakin or - A2ML1 antibodies using radioactive IP or IP-IB was most sensitive (95% and 100%, respectively) and highly specific (100% and 86%, respectively) to confirm the diagnosis PNP. A combination of IIF on rat bladder and IB also had a sensitivity and specificity of 100%, and is faster and easier to perform than IP. This combination should therefore be used as first step in the sero-diagnosis of PNP.

KEYWORDS

paraneoplastic pemphigus – autoantibodies – plakins – alpha-2-macroglobuline-like-1 protein – serodiagnosis

Keratolysis exfoliativa (dyshidrosis lamellosa sicca), een aparte ‘peeling’-entiteit*

M.F. Jonkman

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

*Correspondentieadres:
Prof. dr. M.F. Jonkman
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Dermatologie, AB21
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
Telefoon: 050 3612520
Fax: 050 3619247
E-mail: m.f.jonkman@umcg.nl*

Keratolysis exfoliativa (KE) werd voor het eerst beschreven door Caryon in 1903 onder de naam *desquamation estivale en aires des mains*.¹ In 1919 rapporteerde Wende over dezelfde aandoening onder de naam *keratolysis exfoliativa*.² Sinds 1947 staat het ook bekend onder de naam *dyshidrosis lamellosa sicca* of *lamellar dyshidrosis*.³ De laatste twee publicaties over KE dateren van 1950⁴ en 1996,⁵ waarbij in de laatste publicatie onder de

naam *recurrent focal palmar peeling*.

KE komt alleen voor op de volaire zijde van handen en voeten. Het begint met een annulair erytheem rond een bleek centrum (luchtgevulde holte), gevolgd door oppervlakkige lamellaire en collerette schilfering.^{3,4,6} In de meer ernstige gevallen treedt door confluering oppervlakkige ontvelling ('peeling') op van de totale palmoplantaire huid.^{7,8}

Subjectieve symptomen zijn zeldzaam,^{5,6,8} hoewel verdunde huid gevoelig kan worden door de opeenvolgende ontvellingen.^{9,10} De afwijking verslechtert in warm weer en de patiënten presenteren zich vaak met hyperhidrosis palmoplantaris.^{9,11} Een effectieve behandeling werd niet beschreven.⁵

KE werd gezien als een subtype van *acrovesiculeus/dyshidrotisch eczeem* en werd geassocieerd met atopie.^{11,12} Ook werd KE gezien als een schimmelinfectie³ of als een dermatofytide reactie uitgelokt door interdigitale dermatomycose van de voeten.⁸ KE lijkt klinisch op *acral peeling skin syndrome* (APSS), dat wordt gekenmerkt door superficiële ontvellingen op de volaire en dorsale zijde van handen en voeten, veroorzaakt door mutaties in het *TGM5*-gen.¹³



Figuur 1. Palmoplantaire desquamatie bij keratolysis exfoliativa (a) begint met een rode ring (pijlen) die een collerette schilfering omgeeft (a) en verandert in luchtgevulde blaar (b) gevolgd door multipele centrifugale ontvellingen (c).

Bovendien kan het verward worden met epidermolysis bullosa simplex (EBS) dat vaak veroorzaakt wordt door mutaties in *KRT5* of *KRT14* met kenmerkend vochtgevulde blaren op de volaire en dorsale zijde van handen en voeten.¹⁴

Hier beschrijven wij de klinische, immunohisto-pathologische, ultrastructurele en moleculaire aspecten van KE en we besdiscussieren een mogelijk pathomechanisme voor deze veel voorkomende, maar relatief onbekende, palmoplantaire dermatose.

MATERIAAL EN METHODEN

Patiënten

Patiënten werden gerekruteerd uit de bezoeken tussen 1988-2011 aan de expertisecentra voor Blaarziekten en Eczemen en Arbeidsdermatosen van de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Selectiecriteria waren recurrenente, palmoplantaire, luchtgevulde blaren en ontvellingen.

Klinisch onderzoek

Naast een uitgebreide anamnese werden de huidafwijkingen met foto gedocumenteerd.

Aanvullend diagnostisch onderzoek

Totaal en specifiek IgE werden bepaald alsmede huidschilfers op schimmels.

Moleculaire analyse

Wij bepaalden de sequentie van alle exonen van *TGM5* en *KRT5/14*.^{13,29} De vier meest prevalentente FLG-mutaties, R501X, 2282del4, S3247X en R2447X, werden gescreend.¹⁵ Tevens werd de basevolgorde van de vier exonen van *SPINK6* (serine protease inhibitor kazaltype) en de vier exonen van *SPINK9* bepaald.

Huidbiopten

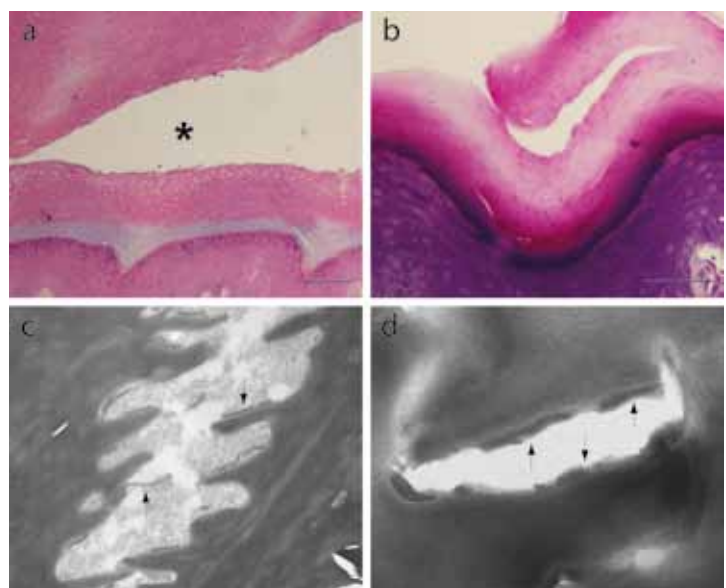
Er werden biopten afgenomen voor lichtmicroscopie, elektronenmicroscopie en immunofluorescentiemicroscopie van de rand van luchtblaren en van perilesionale huid. Naast routinefixatie werden de biopten voor elektronenmicroscopie ook geprepareerd met rutheniumoxide, dit om het stratum corneum beter zichtbaar te maken.

RESULTATEN

Patiënten en kliniek

Er werden in totaal 24 patiënten geïncludeerd: dertien manlijk en elf vrouwelijk, met een leeftijd tussen 4 en 68 jaar (mediaan 32 jaar) (tabel 1). De leeftijd bij ontstaan bedroeg 0 tot 64 jaar (mediaan 19 jaar). Familiair voorkomen was aanwezig bij patiënten 1-6. Patiënten 1 en 2 zijn vader en dochter, patiënten 3 en 4 zijn siblings, patiënten 5 en 6 vertelden dat zij respectievelijk een moeder en zus hadden met dezelfde huidafwijking.

KE begint met een erythemateuze ring (figuur 1a), die zichtbaar was ten tijde van de consultatie bij dertien patiënten. Vervolgens ontstaat bij alle patiënten binnen de rode ring een bleke luchtgevulde holte in het corneum (figuur 1b), die centraal naar boven opent en gevolgd wordt door oppervlakkige centrifuge



Figuur 2. Splitsing in het stratum corneum bij keratolysis exfoliativa. Lichtmicroscopie toont splitsing (*) in het stratum corneum (a, maatstreef = 80 µm) en parakeratose met versmald stratum granulosum (b, maatstreef = 80 µm). Elektronenmicroscopie toont partiële degradatie van corneodesmosomen (arrows) gepaard gaande met intercellulaire verwijding in het middelste tot bovenste gedeelte van het stratum corneum (c, maatstreef = 0,5 µm en d, maatstreef = 125 nm).

Tabel 1. Klinische karakteristieken van patiënten met keratolysis exfoliativa.

Patiënt	Leeftijd (j) / geslacht	Leeftijd begin	F	Efflorescenties	Distributie op volaire zijde	Subjectieve symptomen	Uitlokkende factoren	Hyperhidrosis (palmair/plantair)
1	59 / M	14	+	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers, zolen, tenen	BG, pijn	Warm weer, frictie, water	Palmoplantair
2	16 / V	3	+	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers, zolen, tenen	BG, pijn	Warm weer, frictie	Geen
3	12 / V	8	+	Luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers, zolen, tenen	Pijn	Warm weer, frictie, water	Palmoplantair
4	9 / V	8	+	Luchtgepulde blaren, peeling	Zolen, tenen	Geen	Warm weer, water	Geen
5	36 / M	30	+	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Vingers	Pijn	Warm weer, water	Geen
6	40 / M	10	+	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers	BG, pijn	Warm weer, frictie, water	Plantair
7	32 / V	30	-	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Vingers, zolen, tenen	Pruritus, pijn	Warm weer, water	Plantair
8	47 / V	35	-	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers, zolen, tenen	BS	Frictie	Geen
9	62 / V	56	-	Luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers	Pijn	Warm weer	Geen
10	9 / V	0	-	Luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers, tenen	Pruritus, pijn	Water	Palmoplantair
11	47 / M	44	-	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Vingers, zolen, tenen	Geen	Warm weer	Palmoplantair
12	16 / V	12	-	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Zolen, tenen	BS	Frictie	Palmoplantair
13	18 / V	11	-	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Zolen, tenen	Pijn	Frictie	Geen
14	69 / M	64	-	Luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers, zolen, tenen	Pruritus	Geen	Palmair
15	5 / M	1,5	-	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Zolen	Geen	Geen	Geen
16	10 / M	7,5	-	Luchtgepulde blaren, peeling	Vingers, zolen, tenen	Geen	Geen	Plantair
17	43 / M	27	-	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers	Pruritus, pijn	Warm weer	Geen
18	49 / M	43	-	Luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, zolen	Geen	Geen	Geen
19	52 / M	45	-	Luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers	Pruritus, pijn	Frictie	Geen
20	32 / M	30	-	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Vingers	Pijn	Geen	Geen
21	32 / V	29	-	Erythemateuze ring, luchtgepulde blaren, peeling	Vingers, tenen	Pijn	Warm weer	Palmair
22	13 / M	12	-	Luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers	Pijn	Frictie	Palmair
23	19 / V	10	-	Luchtgepulde blaren, peeling	Zolen, tenen	Geen	Frictie	Geen
24	43 / M	24	-	Luchtgepulde blaren, peeling	Palmen, vingers, zolen, tenen	Pruritus, pijn	Frictie, warm weer	Geen

Afkeringen: j, jaren; M, man; V, vrouw; F, familiair voorkomen; +, positief; -, negatief; BG, brandend gevoel.

gale collarete schilfering (figuur 1c) met eventueel lamellaire ontvellingen. In de ontvelde gebieden kunnen erosies ontstaan, maar geen erytheem of vesikelvorming. De afwijking is recurrent en verdwijnt geheel tussen de cycli. De ontvellingen komen slechts voor op de palmen en zolen en spreiden uit over de laterale zijde van de vingers en tenen, maar zijn nimmer dorsaal. De vingers zijn het vaakst aangedaan (n=18). Bij twee patiënten waren de vingertoppen aangedaan (5 en 20) en bij twee andere ook de teentoppen (10 en 16). De afwijkingen zijn symmetrisch, behoudens bij patiënt 20 waar alleen de rechterhand was aangedaan. De ernst varieerde tussen patiënten.

De ontvellingen werden voorafgegaan door lichte jeuk bij zes patiënten en door een mild brandend gevoel bij vijf patiënten. Vijftien patiënten melden pijn wanneer de huid dun werd in de ontvelde

gebieden. Bij zes patiënten bestonden er in het geheel geen subjectieve symptomen. Verergerende factoren zijn warm weer (n=12), frictie (n=11) en watercontact (n=7). Hyperhidrose was aanwezig bij elf patiënten (palmoplantar n=5, palmar n=3, plantar n=3). Geen van de patiënten ervoer verlichting van de klachten als ze behandeld werden met indifferente externa, ureum, lokale steroïden, of antischimmelpreparaten.

Tien van de 24 patiënten had een positieve anamnese voor 'atopische' ziekten hoewel slechts drie van dertien verhoogde serumwaarden hadden van inhalatie-allergeenspecifiek IgE (tabel 2).

Twee van de 24 patiënten hadden een positieve voorgeschiedenis van tinea pedis, maar bij hun waren KOH en kweek van palmoplantaire schilfers negatief, alsmede bij elf andere onderzochte patiënten (tabel 2).

Tabel 2. Additioneel diagnostisch onderzoek.

Patiënt	Atopie		Geschiedenis van tinea pedis	KOH & kweek			Moleculaire analyse		
	Voorgeschiedenis	Allergeenspecifiek IgE		Palmair	Plantair	TGM5	KRT5/14	FLG	SPINK6/9
1	-	Normaal	-	NG	-	-	NG	-	-
2	Eczeem Astma	Normaal	-	NG	NG	-	-	-	-
3	-	Normaal	-	-	-	NG	NG	-	-
4	-	Normaal	-	NG	NG	NG	NG	-	-
5	A patiënt Allergische rhinitis	Elevated	+	-	-	NG	NG	-	-
6	Astma Allergische rhinitis	Elevated	-	-	-	-	NG	R501X (ht)	-
7	Astma Allergische rhinitis	Normaal	-	NG	-	-	NG	-	-
8	-	Normaal	-	-	-	NG	NG	-	-
9	-	Normaal	+	-	-	NG	NG	-	-
10	-	Normaal	-	-	-	-	NG	-	-
11	-	Normaal	-	-	-	NG	NG	-	-
12	Eczeem	NG	-	NG	NG	-	NG	-	-
13	-	NG	-	NG	NG	NG	NG	NG	NG
14	Allergische rhinitis	Normaal	-	NG	NG	NG	NG	NG	NG
15	-	NG	-	NG	NG	NG	NG	NG	NG
16	-	NG	-	NG	NG	-	NG	-	-
17	-	NG	-	NG	NG	NG	NG	NG	NG
18	Allergische rhinitis	NG	-	NG	NG	NG	NG	NG	NG
19	-	NG	-	NG	NG	NG	NG	NG	NG
20	-	NG	-	NG	NG	NG	NG	NG	NG
21	Allergische rhinitis	Elevated	-	-	-	NG	NG	-	-
22	Eczeem	NG	-	-	NG	NG	NG	-	NG
23	Asthma Allergische rhinitis	NG	-	NG	-	-	-	-	NG
24	-	NG	-	-	-	-	NG	-	-

Afkortingen: +, positief; -, negatief; NG, niet gedaan; ht, heterozygoot.

Histopathologische en ultrastructurele analyse

Lichtmicroscopie van bipten uit de rand van de luchtbaar toonden alle een klievingsvlak in het stratum corneum (figuur 2a), dat varieerde van hoog, tot midden of laag. Parakeratosis werd gezien met verdund stratum granulosum bij vijf van de elf bipten (figuur 2b). Geen van de onderzochte bipten toonde een inflammatoir infiltraat of exocytose van lymfocyten.

Elektronenmicroscopie van controlehuid en KE-huid toonde fysiologische partiële degradatie van corneodesmosomen in het stratum corneum aan het oppervlak daar waar de buitenste corneocyt begint los te laten. Echter in drie van de zeven KE-biptionen werd degradatie van corneodesmosomen met intercellulaire verwijding gezien lager in het stratum corneum net boven en onder het klievingsvlak op de rand van de luchtblaar, of midstratum corneum in ongekiefde perilesionale huid (figuur 2d). Geen van de monsters toonde andere ultrastructurele afwijkingen in het stratum basale, spinosum of granulosum. Immunofluorescentiemicroscopie toonde geen afwijkingen voor aankleuringen van corneodesmosine, en de intra- en extracellulaire domeinen van desmocolline-1 en desmogleïne-1 (figuur 3).

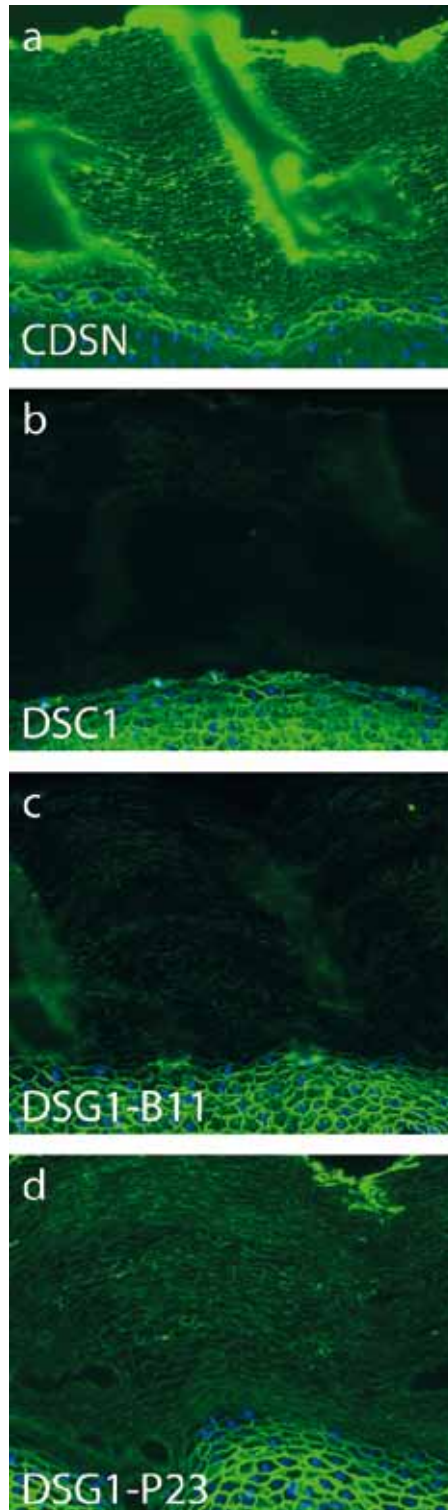
Geen mutaties in vijf kandidaatgenen

Omdat het KE-fenotype op APSS en EBS lijkt werden mutaties uitgesloten in *TGM5*, *KRT5* en *KRT14*. Een prevalentie mutatie in *FLG*-mutatie (R501X) werd bij één (6) van de zeventien geteste patiënten gevonden, zodat een associatie met atopie onwaarschijnlijk lijkt. Aanvullend onderzoek naar de genen *SPINK6* en *SPINK9* (n=15), die voor een epidermale protease inhibitor coderen, toonde geen mutaties (tabel 2).

DISCUSSIE

Deze studie toont aan dat KE een separate entiteit is los van APPS, EBS, tinea pedis of dyshidrotisch eczeem. De collaretteachtige droge oppervlakkige ontvellingen in het niet-follikels bevattende deel van handen en voeten (palmoplantaire huid) is karakteristiek voor de aandoening. Vesikels of blaren doen zich nimmer voor, hetgeen in overeenstemming is met de literatuur.^{3,5}

We bevestigden dat frictie en watercontact KE kan verergeren.^{3,11} Dit kan verklaard worden door een verlaging van de epidermale barrière door mechanische werking of huid hydratatie.¹⁶ KE verergert slechts in de helft van de gevallen bij warm weer, terwijl dat vrijwel altijd bij APSS en EBS wordt gezien.^{13,17} Palmoplantaire hyperhidrosis bij KE^{9,11} werd slechts bij elf van de 24 patiënten aangetroffen in deze studie. Dus het is nog niet duidelijk of hyperhidrosis of warm weer KE doet uitlokken. Bevochtiging van de huid verhoogt de pH van het stratum corneum (verlies van 'zuurmantel') en derhalve kan dit de ontschilfering bevorderen, omdat alkalische pH de activiteit van serine proteasen verhoogt en daarmee mogelijk ook premature corneodesmolysie met verlies van cohesie in het stratum corneum.¹⁸



Figuur 3. Normale expressie van corneodesmosomale componenten bij keratolysis exfoliativa. Normale expressie van corneodesmosine, desmocolline-1, desmogleïne-1 endodomain en desmogleïne-1 ectodomain in KE-huid (a,b,c,d), die gelijk is aan normale huid (niet getoond) (maatstreef = 40 μ m).

De gedachte dat KE een subtype is van dyshidrotisch eczeem^{11,12} werd niet bevestigd door anderen^{3,9} en ook niet in deze studie. Dyshidrotisch eczeem wordt gekarakteriseerd door jeukende vochtgevulde vesikels met name op de laterale zijde van de vingers en palmen, en soms op de zolen.¹⁹ KE is echter niet

echt jeukend of vesiculeus. Ook werd geen atopische diathese gevonden of kwamen filaggrinmutaties vaker voor. Bovendien toonden de histopathologie van KE geen inflammatoir infiltraat of exocytose van lymfocyten zoals bij eczeem.²⁰ KE blijkt geen schimmelinfectie³ te zijn, noch is het een dermatofytiderectie⁸ (eczematide).

Het histopathologische waarmerk van KE is een schone klieving in het stratum corneum zonder cellulair infiltraat. De parakeratosis die soms wordt aangetroffen berust mogelijk op verhoogde epidermale proliferatie. Door het klievingsvlak in het stratum corneum wordt KE gemakkelijk van EBS onderscheiden, waar de cytolyse in de basale cellaag is gelegen.¹⁴ Het histopathologisch verschil van KE met APSS is moeilijker, omdat het niveau van blaarvorming bij APSS is lokaliseerd op de overgang van het stratum granulosum met het stratum corneum of in het stratum corneum ligt.^{13,17,21}

In deze studie werd in twijfelgevallen met DNA-onderzoek van *TGM5*, *KRT5* en *KRT14* APSS en keratinegeassocieerde EBS geëxcludeerd. In 6/24 (25%) van de gevallen is KE familiair waardoor een genetische oorzaak open blijft. Degradatie van corneodesmosomen in de hogere lagen van het stratum corneum is een normaal fysiologisch verschijnsel waardoor een constante dikte van de hoornlaag wordt bereikt door loslating van de corneocyten van het huidoppervlak.²³ Interessant aan onze bevindingen is dat corneodesmosomen ook degraderen in het middengedeelte van de hoornlaag. Mogelijk ontstaat KE dus door premature corneodesmolyse. Eerst hebben wij tekorten onderzocht van structurele corneodesmosomale componenten, zoals corneodesmosine, desmocolline-1 en desmogleïne-1, die in de pathogenese betrokken zijn van respectievelijk *peeling skin disease*, *staphylococcal scalded skin syndrome* en palmoplantair keratoderma.²⁴ Echter, immunofluorescentieonderzoek hiervan bij KE was niet afwijkend. Vervolgens dachten wij dat de premature corneodesmolyse kan zijn veroorzaakt door een disbalans van enzymen in het desquamatieproces, specifiek in de palmoplantaire huid.²⁵ *SPINK6*, coderend voor lymfo-epitheliale Kazaltype inhibitor 3 (LEKTI-3),²⁶ en *SPINK9*, coderend voor LEKTI-2,²⁷ zijn recent ontdekte serine protease inhibitoren van respectievelijk kallikreïnegeïmmiterde peptidasen (KLK) 5/7/14 en KLK5. LEKTI-3 immunexpressie is aangetroffen in het stratum granulosum en stratum corneum van verschillende anatomische locaties in de huid (gezicht, arm en voetzool), talg- en zweetklieren, terwijl LEKTI-2 immunexpressie aangetroffen in het stratum granulosum en stratum corneum van palmoplantaire huid alleen. Geactiveerd KLK5, 7 en 14 kan corneodesmosomale componenten degraderen.²⁴ Dit maakte *SPINK6/9* kandidaatgenen voor KE. Analooq aan het syndroom van Netherton, dat wordt gekarakteriseerd door ichthyosiforme huidafwijking, met haarschichtafwijkingen (trichorrhexis invaginata) en atopische diathese, ontstaat door mutaties in *SPINK5*, coderend voor LEKTI-1, ongeremde serine

proteaseactiviteit in het stratum corneum resulterend in overdesquamatie.^{28,29} Omdat wij bij KE geen mutaties vonden in *SPINK6/9*, kon onze theorie van disbalans tussen enzymactiviteit van serine proteasen en haar inhibitoren bij het desquamatieproces niet bevestigd worden. Het is niet uitgesloten dat andere proteases, zoals cathepsinen, betrokken zijn bij de pathofysiologie van KE.

De naam keratolysis exfoliativa heeft onze voorkeur, omdat onder deze vlag het beeld van exfoliatieve ontvellingen door premature keratolyse het best wordt gedekt. Hoewel dyshydrosis lamellosa sicca meer bekendheid geniet, is de naam misplaatst omdat er geen duidelijk verband is met dyshydrosis en ongewilde associatie met dyshydrotisch eczeem wordt vermeden. Ergo, KE is geen eczeem maar een vorm van *peeling skin*.

* Dit artikel is gebaseerd op Chang YY, Velden J van der, Wier G van der, Kramer D, Diercks GFH, Geel M van, Coenraads PJ, Zeeuwen PLJM, Jonkman MF. Keratolysis exfoliativa (dyshydrosis lamellosa sicca): a distinct peeling entity. *Br J Dermatol* 2012;167:1076-84.

LITERATUUR

1. Caryon A. Desquamation estivale en aires des mains. *Ann Dermatol Syph* 1903;4:283.
2. Wende GW. Keratolysis exfoliativa. *J Cutan Dis* 1919;37:174.
3. Skramlik E von. Die Dysidrosis lamellosa sicca. *Dermatol Wochenschr* 1947;119:412-5.
4. Skramlik E von. Bemerkungen zur Entstehung und Heilung der Dysidrosis lamellosa sicca. *Dermatol Wochenschr* 1950;122:715-9.
5. Lee YC, Rycroft RJ, White IR, et al. Recurrent focal palmar peeling. *Australas J Dermatol* 1996;37:143-4.
6. Porosz M. Eine für ansteckend gehaltene Hautabschuppung der Hände (Dyshydrosis sicca lamellosa). *Dermatol Wochenschr* 1923;76:216-7.
7. Jadassohn J, Alexander A, Sprinz O. Hautkrankheiten der Handteller und Fußsohlen. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten* (Jadassohn J, ed). Berlin: Springer. 1930; 611-2.
8. Mackee GM, Lewis GM. Keratolysis exfoliativa and the mosaic fungus. *Arch Dermatol Syph* 1931;23:445-71.
9. Habif TP. Eczema and Hand Dermatitis. In: (Habif TP, ed), 4 edn. Philadelphia: Mosby. 2004; 41-80.
10. Veien NK, Menné T. Acute and Recurrent Vesicular Hand Dermatitis (Pompholyx). In: (Menné T, Maibach HI, eds), 2 edn. Boca Raton (FL): CRC Press. 2000;147-64.
11. Schandelmaier F. Wie behandle ich dyshydrosiforme Eruptionen? *Z Hautkr* 1986;61:735-7.
12. Braun-Falco O, Burgdorf WHC, Plewig G, et al. Dermatitis. In: *Dermatology* (Braun-Falco O, Burgdorf WHC, Plewig G, et al., eds), 2 edn. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2000;457-520.
13. Cassidy AJ, Steensel MAV, Steijlen PM, et al. A homozygous missense mutation in *TGM5* abolishes epidermal transglutaminase 5 activity and causes acral peeling skin syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;77:909-17.

14. Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GH, et al. Mutations in *KRT5* and *KRT14* cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patiënten. *Br J Dermatol* 2011;164:637-44.
15. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007;39:650-4.

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

SAMENVATTING

Achtergrond: keratolysis exfoliativa (KE), ook wel genoemd dyshidrosis lamellosa sicca, is een palmoplantaire dermatose met karakteristieke luchtgevulde hoornlaagsplijtingen met collerette schilfering. Het werd vroeger gezien als een subtype van dyshidrotisch eczeem, een schimmelinfectie of een dermatofitide reactie. KE kan lijken op *acral peeling skin syndrome* (APSS) of epidermolysis bullosa simplex van handen en voeten (EBS).

Doel van het onderzoek: KE is een veelvoorkomende aandoening, maar er wordt nauwelijks over geschreven en mogelijk wordt het ook niet altijd herkend. Hier beschrijven we het onderzoek naar deze entiteit.

Methoden: wij onderzochten de klinische, immunohistopathologische, ultrastructurele en moleculaire aspecten van KE. Patiënten uit de klinische archieven van het centrum voor blaarziekten en het centrum voor eczemen in Groningen werden opgeroepen voor klinisch onderzoek. Tevens werd mutatieanalyse uitgevoerd van de kandidaatgenen *TGM5*, *KRT5/14*, *FLG*, *SPINK6*, en *SPINK9* (serine protease inhibitor kazaltype).

Resultaten: in totaal werden 24 KE-patiënten geïdentificeerd van wie 18 sporadische en 6 familiale casus. De huidlaesies aan de handpalmen en voetzolen bestonden uit luchtgevulde hoornlaagsplijtingen die evolueerden naar lamellaire en collerettevormige ontvellingen. Zowel met de lichtmicroscopie als de elektronenmicroscopie werd een splijting gezien in het stratum corneum en waren de corneodesmosomes gedeeltelijk gedegradeerd. Immunofluorescentiemicroscopie toonde een normale expressie van corneodesmosomale componenten. Er werd geen mutatie gevonden in *TGM5*, *KRT5/14* en *SPINK6/9*. Er bestond geen duidelijk verband met atopie of met *FLG*-mutaties.

Conclusie: KE is een aparte ontvellende 'peeling'-entiteit die los staat van eczeem. Het pathomechanisme van KE lijkt premature corneodesmolyse te zijn.

TREFWOORDEN

peeling skin – eczeem – epidermolysis bullosa – stratum corneum

ABSTRACT

Background: Keratolysis exfoliativa (KE), also known as dyshidrosis lamellosa sicca, is a palmoplantar dermatosis characterized by air-filled corneum splits and collerette desquamation. It has been regarded as a subtype of dyshidrotic eczema, a fungal infection and a dermatophytid reaction. KE may also resemble acral peeling skin syndrome (APSS) and localized epidermolysis bullosa simplex (EBS).

Objectives: Despite that KE is a common disorder; it is a rarely reported and an unrecognized dermatosis, and therefore we tried to delineate the disease.

Methods: We investigated the clinical, immunohistopathological, ultrastructural and molecular features of KE. Patients were included from clinical records. Additional diagnostic research consisted of mutation analysis of the candidate genes *TGM5*, *KRT5*, *KRT14*, *FLG*, *SPINK6*, and *SPINK9*.

Results: A total of twenty-four KE patients were identified of which six were familial, and eighteen sporadic. Lesions consisted of air-filled corneum splits only on palmoplantar skin followed by collerette and lamellar peeling. Both light microscopy and electron microscopy showed cleavage and partially degraded corneodesmosomes within the stratum corneum, whereas immunofluorescence microscopy showed normal expression of corneodesmosomal components. *TGM5*, *KRT5/14* and *SPINK6/9* were negative. There was no clear link with atopy or with *FLG* mutations.

Conclusions: Our study suggests premature corneodesmolyse as the main pathological mechanism of this palmoplantar skin disorder. We conclude that KE appears to be a distinct peeling entity.

KEYWORDS

peeling skin – eczema – epidermolysis bullosa – stratum corneum

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGEN-VERSTRENGELING

Deze studie werd ondersteund door Vlinderkind. Belangenverstremgeling: geen.

Epidermolysis bullosa pruriginosa excoriée

K.B. Gostyńska¹, M.F. Jonkman²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

K.B. Gostyńska

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: k.gostynska@umcg.nl

excorier (v.)FRANS

1. écorcher superficiellement la peau.

Excoriée, uit het Frans: 'oppervlakkig krabben aan de huid', is een symptoom van verschillende huidziekten onder andere atopisch eczeem, lichen planus en psoriasis. Het gevolg van excoriée bij patiënten met epidermolysis bullosa kan leiden tot een treffend klinisch beeld.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënte 1 (EB 027-03): een 27-jarige vrouw, bekend met dominant dystrofische epidermolysis bullosa (DDEB) veroorzaakt door een heterozygote mutatie *COL7A1*: p.Gly2076Asp, werd gezien in het Centrum voor Blaarziekten in het UMCG in verband met geïmpetiginiseerde korsten in het gelaat. De voorgeschiedenis vermeldt constitutioneel eczeem met atopie. Patiënte gaf toe dat ze 's nachts bewust aan haar gezicht krabt en dat ze haar wonden zelf veroorzaakt. Ze kon er gewoon niet van afblijven. Sinds enkele weken had zij een nieuw huisdier, een muis, zij betwijfelde echter of er een relatie was met de jeuk. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij verspreid in het gelaat vele erythemateuze geëxcorieerde papels en korsten met deels secundaire impetiginisatie en verse littekens met teleangiëctasieën (figuur 1a en b). Op de rug en armen werden enkele erythemateuze, deels gegroepeerde, geëxcorieerde papels gezien.

Patiënte 2 (EB 010-02): een 21-jarige vrouw, tevens bekend met DDEB door een heterozygote mutatie *COL7A1*: p.Gly2043Glu en sinds haar elfde levens-

jaar bekend met inflammatoire acne vulgaris in het gelaat en op het coeur, werd gezien ter controle. Patiënte vermeldt zelf dat ze de onbedwingbare neiging had om aan de laesies in haar gezicht te krabben. Bij onderzoek zagen wij in het gelaat, op het coeur en op de schouders verspreid erythemateuze, deels geëxcorieerde, papels en noduli met crustae. Comedonen waren ook aanwezig.

Bij de differentiële diagnose voor beide casus dachten wij aan impetigo, dermatitis artefacta, constitutioneel eczeem, acne excoriée en dystrofische epidermolysis bullosa pruriginosa (EBP).

Aanvullend onderzoek

Casus 1: IgE totaal 314 kU/l (verhoogd), IgE inhalatieallergenen 42.2 IU/ml (verhoogd), IgE muismengsel 0,03 kU/l (normaal). Bij Casus 2 werd geen aanvullend onderzoek verricht.

Diagnose

EBP excoriée. Chronische jeuk leidt tot compulsief krabben, dat op EB-huid ook bij de minste aanraking een dramatisch beeld veroorzaakt.

Therapie en beloop

Casus 1: lokale en systemische antibiotica voor impetigo in het gelaat gaf geen soelaas en zelfs toename van pruritus. Ook topicale corticosteroïden hielpen niet. Vervolgens werd systemisch ciclosporine toegepast waarvan gunstige resultaten zijn vermeld bij EBP.¹ Een kuur van vier weken 200 mg/dag gaf geen verbetering van haar jeukklachten; het krabben hield aan. Vervolgens werd behandeld met flucloxacilline 500 mg 3dd gedurende drie weken voor actieve ontstekingen met tevens lokaal zinklijmverband op de armen, dat een verkoelend effect had. Bij controle zagen wij een toename van het aantal korsten en waren deze ontwikkeld tot diepe wonden in het hele gezicht (figuur 1a en b). Vervolgens werd een siliconenmasker op maat voorgeschreven als bescherming tegen krabben tijdens slaap. Doordat het masker broeide op de huid was dit niet te verdragen. Tegen het krabgedrag volgde patiënte *habit reversal*-therapie met weinig resultaat. Patiënte is een aantal keer gezien door een psycholoog voor counseling: hoe ze het beste om kan gaan met ernstige, voortdurende jeuk. Haar verhaal heeft ze op 18 juni 2013 verteld aan



Figuur 1a en b. Casus 1 (EB 027-03): verspreid crusteuze excoriaties met secundaire impetiginisatie met tevens littekens in het gelaat tot de kaaklijn.

Figuur 1c en d. Casus 2 (EB 010-02): erythemateuze geëxcorieerde papels en littekens zonder comedonen in het gelaat en op het coeur.

Valerio in de uitzending *Je zal het maar hebben* (<http://jezalhetmaar.bnn.nl/hebben/kandidaten/17>).

Casus 2: voor acne vulgaris in de voorgeschiedenis werd patiënte initieel behandeld met cyproteronacetaat/ethinylestradiol (Diane-35®). Wegens geringe therapietrouw heeft ze een Mirena® spiraal laten plaatsen, waarop een lichte verbetering ontstond van de acne. Zij ontkent het krabben aan haar huid niet. De ernstige pruritusklachten bleven aanhouden, ook nadat de acne vulgaris adequaat was behandeld en geen comedonen meer te zien waren. Toepassing gedurende zes maanden van meerdere antibiotica (onder andere minocycline), lokaal tacrolimus en triamcinolonacetaat 0,1% hadden geen effect. Zij is enkele keren bij een psycholoog geweest om te leren hoe zij het beste kan omgaan met haar huidziekte. Door een positieve wending in haar sociale situatie, namelijk de start van een nieuwe opleiding, werd haar huid rustiger. Haar huidafwijkingen waren na

een jaar nog wisselend aanwezig (figuur 1c en d) en zij blijft last houden van jeuk.

BESPREKING

EBP is een subtype van dominant (soms recessieve) overervende dystrofische EB.^{2,3} Het wordt gekenmerkt door een combinatie van fragiele huid en voortdurende lokale of gegeneraliseerde pruritus.⁴ Het ontstaat meestal op jongvolwassen leeftijd met hypertrofische prurigo papels en noduli met erosies.⁵ Als de blaren niet op de voorgrond staan wordt EBP vaak verkeerd gediagnostiseerd als hypertrofische lichen planus, prurigo nodularis, epidermolysis bullosa acquisita of dermatitis artefacta. EBP komt voor bij DDEB door glycinesubstituties in het *COL7A1*-gen.^{1,2} De oorzaak van de jeuk bij EBP is tot nu toe niet bekend.¹ Een associatie met atopie of met fillagrinemutaties bleek niet aantoonbaar. In het verleden zijn er meerdere therapeutische

opties onderzocht zoals antihistaminica, UV-B-lichttherapie³, corticosteroiden (lokaal, intralesionaal en systemisch), calcineurineremmers⁴ en ciclosporine⁶ met wisselend en teleurstellend effect. Het krabgedrag in het gelaat en op het coeur bij beide patiënten was compulsief. Derhalve werd ook aan acne excoriée en dermatitis artefacta gedacht. Omdat er geen sprake was van ontkenning van het zelfbeschadigende gedrag werd de diagnose dermatitis artefacta verworpen. Na uitbreiding van de laesies en omdat de voortdurende jeuk op de voorgrond stond, werd gedacht aan een atypische presentatie van EBP. Deze bleek refractair voor topicale en systemische therapie. Ook bleek het krabgedrag niet te bedwingen met psychotherapie. De gevolgen van lichtjes krabben bij EB lijkt op die van dermatitis artefacta of op psychogene pruritus. Hoewel het krabben bij jeuk onbedwingbaar was, konden wij dit gedrag bij onze patiëntes niet als psychopathologisch aanmerken. De belangrijkste factor die van invloed bleek op de jeuk-krabcyclus was het vinden van evenwicht in hun persoonlijke leven, en dat kan uiteraard post of propter zijn aan de beleving van jeuk.

Take home message:

1. EB pruriginosa kan zich als een ‘dermatose excoriée’ in het gelaat en op de borst presenteren.
2. Gering krabben in het gelaat bij epidermolysis bullosa resulteert in een dramatisch huidbeeld met ontsierende excoriaties.

SAMENVATTING

Excoriée is een Frans bijvoeglijk naamwoord dat gebruikt wordt in conjunctie met een dermatose waarbij overmatig gekrabd wordt, zoals constitutioneel eczeem en lichen planus, maar kan ook voorkomen als compulsief gedrag zoals bij *acne excoriée des jeunes filles*. Bij dystrofische epidermolysis bullosa zal het minste of geringste krabben echter dramatische gevolgen hebben. De jeukende variant wordt epidermolysis bullosa pruriginosa genoemd en presenteert zich meestal met prurigopapels op de extremiteiten of op de romp. Hier presenteren wij het huidbeeld van twee jonge vrouwen met epidermolysis bullosa pruriginosa excoriée van het gelaat en het coeur.

TREFWOORDEN

dystrofische epidermolysis bullosa – pruritus – excoriatie

LITERATUUR

1. Tey HL, Lee AD, Almaani N, McGrath JA, Mills KC, Yosipovitch G. Epidermolysis bullosa pruriginosa masquerading as psychogenic pruritus. *Arch Dermatol* 2011;147(8):956-60.
2. Mellerio JE, Ashton GH, Mohammedi R, et al. Allelic heterogeneity of dominant and recessive COL7A1 mutations underlying epidermolysis bullosa pruriginosa. *J Invest Dermatol* 1999;112(6):984-7.
3. McGrath JA, Schofield OM, Eady RA. Epidermolysis bullosa pruriginosa: dystrophic epidermolysis bullosa with distinctive clinicopathological features. *Br J Dermatol* 1994;130(5):617-25.
4. Banky JP, Sheridan AT, Storer EL, Marshman G. Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2004;140(7):794-6.
5. Jedlickova H, Muller R, Castiglia D, Kovacevic M, Feit J. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with autoantibodies against collagen VII. *Eur J Dermatol* 2012;22(4):541-2.
6. Yamasaki H, Tada J, Yoshioka T, Arata J. Epidermolysis bullosa pruriginosa (McGrath) successfully controlled by oral cyclosporin. *Br J Dermatol* 1997;137(2):308-10.

SUMMARY

Superficial scratching of skin, also known as excoriation, is a phenomenon seen in patients suffering from pruritic dermatological diseases, including atopic dermatitis and lichen planus. It is also the classical behavior pattern seen in *acne excoriée des jeunes filles*. In dystrophic epidermolysis bullosa, even the slightest scratching has dramatic clinical consequences. The pruritic variant, called epidermolysis bullosa pruriginosa, manifests as pruritic papules on the extremities or the trunk. In this article we illustrate the clinical manifestation of facial and thoracic excoriations in two young women with epidermolysis bullosa pruriginosa excoriée.

KEYWORDS

dystrophic epidermolysis bullosa – pruritus – excoriation

Revertant mozaïcisme in epidermolysis bullosa

A.M.G. Pasmooij¹, M.F. Jonkman²

¹ Onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Dr. ir. A.M.G. Pasmooij

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie AB21

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Telefoon: 050 3612520

Fax: 050 3619247

E-mail: a.m.g.pasmooij@umcg.nl

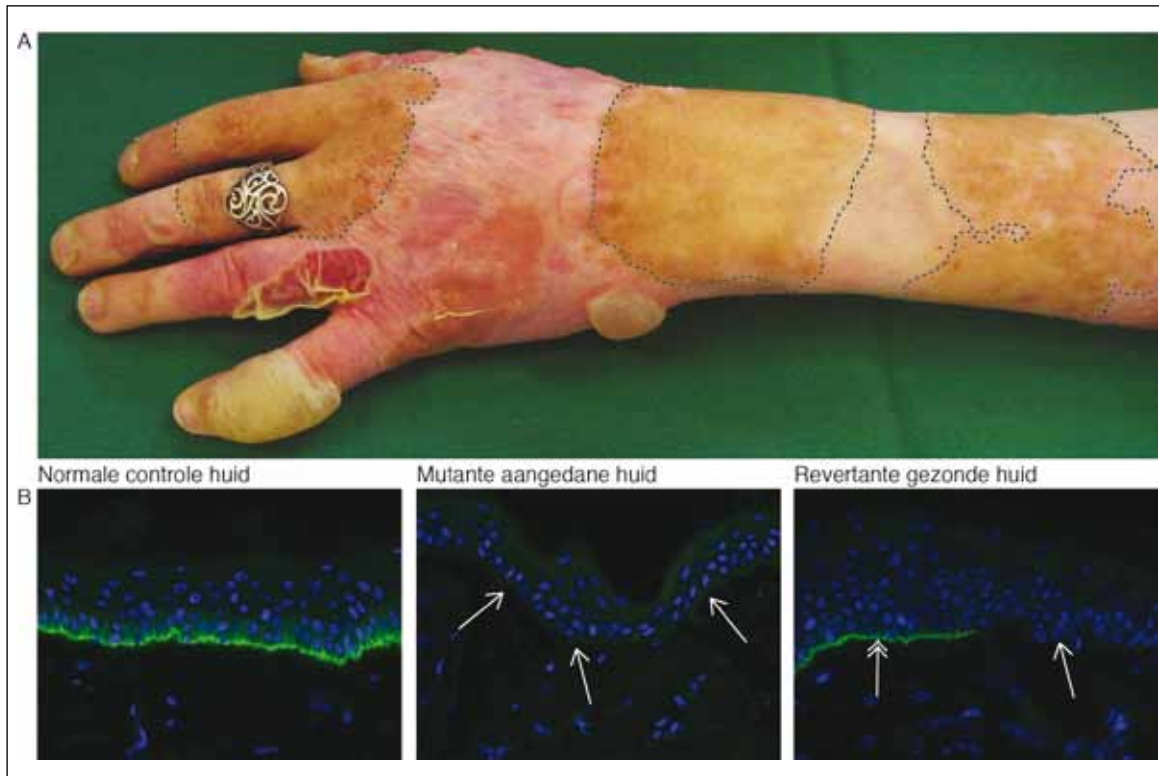
Revertant mozaïcisme (RM) verwijst naar het tegelijkertijd voorkomen in één individu van cellen met pathogene mutaties tezamen met cellen waarin de overgeërfde mutatie genetisch is gecorrigeerd door

een spontane gebeurtenis. RM werd voor het eerst beschreven in 1988 in het syndroom van Lesch-Nyhan.¹ Sindsdien is de correctie van erfelijke mutaties gezien in een toenemend aantal genetische aandoeningen (tabel 1).

Epidermolysis bullosa (EB) is een groep van autosomale erfelijke huidaandoeningen, die wordt veroorzaakt door mutaties in ten minste achttien verschillende genen. Gebaseerd op het niveau van blaarvorming in de huid, wordt er een onderscheid gemaakt in vier groepen: EB simplex, junctionele EB, dystrofische EB en het kindlersyndroom. Er zijn meer dan dertig subtypes beschreven op basis van klinische kenmerken zoals de ernst van de blaarvorming, verspreiding van de laesies, en de associatie met extracutane manifestaties.² Eén van de EB-genen *COL17A1* codeert voor het transmembraan eiwittype XVII-collageen (Col17). Col17 wordt gemaakt in basale epitheelcellen waar het onderdeel is van hemidesmosomen, belangrijke structuren die

Tabel 1. Revertant mozaïcisme in erfelijke ziekten.⁴⁷

Aandoening	OMIM	Gecorrigeerd gen	Referenties
Syndroom van Lesch-Nyhan	300322	<i>HPRT</i>	1
Duchenne spierdystrofie	310200	<i>DMD</i>	30
Myotone dystrofie	160900	<i>DMPK</i>	31
Tyrosinemie type I	276700	<i>Onbekend</i>	32
Bloomsyndroom	210900	<i>RECQL3</i>	33
Adenosine deaminase deficiëntie	102700	<i>ADA</i>	34
Erfelijke sensorische neuropathie type 1A	118220	<i>PMP22 duplicatie</i>	35
X-gebonden ernstige gecombineerde immuundeficiëntie	300400	<i>IL2RG</i>	36
Fanconi anemie, complementatie groep C	227645	<i>FANCC</i>	37
Wiskott-aldrichsyndroom	301000	<i>WAS</i>	38
Fanconi anemie, complementatie groep A	227650	<i>FANCA</i>	39
X-gebonden hypohidrotische ectodermale dysplasie met immuundeficiëntie	300291	<i>NEMO</i>	40
Omensyndroom	603554	<i>RAG1</i>	41
T-celimmuundeficiëntie	610163	<i>CD3-zeta (CD247)</i>	42
Fanconi anemia, complementatie groep N	610832	<i>PALB2</i>	43
Fanconi anemia, complementatie groep I	609053	<i>FANCI</i>	44
Ichthyosis met confetti	609165	<i>KRT10</i>	24
Dyskeratosis congenita type 1	127550	<i>TERC</i>	45



Figuur 1a. Patiënt met non-Herlitz junctionele epidermolysis bullosa veroorzaakt door recessieve mutaties in het COL17A1-gen. Door het ontbreken van het type XVII-collageen (Col17)-eiwit is haar huid gehypopigmenteerd en ontstaan gemakkelijk blaren. Ze heeft echter een aantal huidplekken die klinisch gezond zijn en waar geen blaren optreden. De gehyperpigmenteerde, revertante plekken zijn aangegeven met de stippellijn.

Figuur 1b. Huidbiopten genomen van de aangedane huid (midden) tonen de afwezigheid van Col17-kleuring (groen) in de basaalmembraanzone (pijlen) in vergelijking met normale humane huid (links). Daarentegen tonen de huidbiopten van de klinisch gezonde, revertante huid (rechts) fragmentarisch re-expressie van het deficiënte eiwit met aan de linkerkant een rij van revertante cellen (dubbele pijlpunt) en aan de rechterkant ongecorrigeerde basale cellen (enkelvoudige pijlpunt). Patiënt is beschreven in referenties 6 en 7. Figuur is aangepast uit Pasmooij et al., 2012.⁴⁶

zorgen voor de bevestiging van de basale epitheelcellen aan de onderliggende matrix. Recessieve mutaties in COL17A1 leiden tot non-Herlitz junctionele EB (JEB-nH), dat gekenmerkt wordt door gegeneraliseerde blaarvorming vanaf de geboorte van de huid en slijmvliezen zonder levensbeperking, tandafwijkingen, universele alopecia en nageldystrofie.^{3,4} De eerste patiënt met EB en RM werd beschreven door Jonkman et al. (1995).⁵ De vrouw met JEB-nH, destijds 27 jaar oud, had huidplekken met een normale hechting en normale gevoeligheid voor aanraking. Onderzoek liet een patchy verdeling zien over de elleboog, onderarm, pols en handen (figuur 1a). Daarentegen konden blaren makkelijk geïnduceerd worden in de omliggende huid. Normale gezonde huid toonde lineaire aankleuring voor Col17 (figuur 1b), terwijl deze kleuring geheel afwezig was in de aangedane huid (= mutant) van de patiënt. In de klinisch gezonde huid (=revertant) werden cellen gevonden die positief waren voor Col17 (ongeveer 50% van de basale cellen). Ondanks dat er ook nog aangedane cellen aanwezig waren, gaf de huid geen blaren, waaruit geconcludeerd kan worden dat 50% revertante cellen voldoende is voor een normale functie van de huid. Het onderliggende moleculaire mechanisme werd twee jaar later opgehelderd tijdens Jonkman's fellowship in

Philadelphia.⁶ Mitotische genconversie, dat wil zeggen niet-wederzijdse overdracht van een deel van het ene chromosoom naar het andere chromosoom, leidde tot afwezigheid van de maternale mutatie c.1601delA in het COL17A1-gen.

Recent toonden wij in zes van de tien (60%) patiënten met gegeneraliseerde JEB-nH huidplekken aan waar geen blaren optraden, zelfs niet na geringe wrijving, terwijl de omliggende huid wel fragiel was.⁷ In de biopten afgenomen van klinisch gezonde huid werd re-expressie van Col17 gevonden, maar in de zieke huid niet. Hoewel er geen huidbiopten werden genomen van de andere vier patiënten toonden foto's de typische kenmerken van revertante huid, dat wil zeggen de huid was ge(hyper)pigmenteerd terwijl de zieke huid gehypopigmenteerd was vanwege de afwezigheid van Col17. Patiënten gaven aan dat zij op de gezonde huddelen een armband, trouwring of bagage konden dragen.^{8,9}

HOE HERKEN JE REVERTANTE HUID?

Col17 speelt een belangrijke rol bij pigmentatie en haargroei. COL17A1-deficiënte muizen hebben een pigmentdefect, want de vacht gaat van zwart naar wit binnen twaalf weken, waarna haarverlies optreedt.¹⁰ Kenmerken van revertante plekken bij

COL17A1-mutaties zijn dan ook hyperpigmentatie (figuur 1a) en de aanwezigheid van haren. Bij patiënten met dystrofische EB is het verschil tussen revertante en mutante huid moeilijker te herkennen, omdat pigmentverschillen ontbreken (figuur 2).^{9,11} Daarentegen zijn de revertante plekken niet atrofisch, een belangrijk criterium bij het identificeren van mozaïcisme in dystrofische EB. Er zijn vooralsnog drie patiënten gepubliceerd, en daarnaast heeft dr. Dimitra Kiritsi (afdeling Dermatologie, Universiteit Freiburg) nog eens zeven extra patiënten met dystrofische EB en RM gepresenteerd op het eerste symposium over *Natuurlijke Getherapie van de Huid* in 2011 in Barcelona.¹² Het tweede symposium staat gepland voor 2015 in Rotterdam vlak voorafgaand aan het jaarlijkse congres van de European Society for Dermatological Research.

WAT IS DE INCIDENTIE VAN RM IN EB?

Uit onderzoek in de laatste vijftien jaar is gebleken dat RM veel voorkomt in bepaalde subtypes van EB. In vijf EB genen zijn somatische correcties aangetoond in 27 patiënten: twaalf in COL17A1 coderend voor Col17^{4,8,13-16}, twee in LAMB3 coderend voor de β 3-keten van laminine-332¹⁷, twee in KRT14 voor keratine 14^{18,19}, drie in COL7A1 voor type VII-collageen^{9,11,20} en acht in FERMT1 voor kindlin-I.²¹⁻²³ De EB--fenotypes waarin RM is geïdentificeerd zijn bijna allemaal recessief. De enige patiënt met EB die een correctie had van een dominante mutatie werd beschreven door Smith et al. in EB simplex.¹⁹ De identificatie van RM in huidbiopten met behulp van immunofluorescentie onderzoek is gemakkelijker bij de recessieve subtypes van EB, waarin het eiwit (bijna) volledig afwezig is in de huid. Voor de dominante subtypes wordt er meestal geen verschil in aankleuring waargenomen op basis van immunofluorescentie onderzoek. Het zou dus zo kunnen zijn dat RM vaak onopgemerkt blijft in EB-simplex. Zo hebben Smith et al. gespeculeerd dat aangezien het fenotype van veel van de patiënten met EB-simplex verbetert tijdens het leven, dit misschien veroorzaakt wordt door veel terugmutaties in de huid.¹⁹ Naast EB, werd RM ook beschreven in een andere genetische huidaandoening, namelijk ichthyosis met confetti. In deze patiënten resulteren dominante KRT10-mutaties tot een frameshift die leidt tot de productie van een abnormaal arginine-rijk keratine 10-eiwit. De patiënten hadden honderden tot duizenden lichte confetti-achtige, revertante vlekken op hun rug. Elke individuele plek was het resultaat van een unieke mitotische recombinatie wat zorgde voor de productie van normaal keratine 10-eiwit.^{24,25}

WANNEER TREDEN DE REVERTANTE MUTATIES OP?

Het tijdstip van de correctie van de ziekteverwekkende mutatie kan voor de geboorte zijn of postnataal. Des te eerder een terugmutatie optreedt gedurende de embryogenese, hoe waarschijnlijker het is dat afstammelingen van deze revertante stamcellen zich



Figuur 2. Patiënt met recessieve dystrofische epidermolysis bullosa veroorzaakt door recessieve mutaties in het COL7A1-gen. De revertante huidplek was te onderscheiden van de omliggende huid op basis van de afwezigheid van erythemateuze huidatrofie. De witte pijlen verwijzen naar drie kleine erythemateuze littekens die overeenkomen met plekken waar eerder revertante huidbiopten werden afgenomen. Patiënt wordt beschreven in referentie 9.

verspreiden als grote clusters en resulteren in een minder ernstig ziektebeeld. Bij EB-patiënten varieert het revertante huidoppervlak van twee kleine huidplekken op de pols tot veel plekken die ongeveer 10% van het totale huidoppervlak bedekken.⁷ De corrigerende mutaties zijn alleen aanwezig in keratinocyten en niet in fibroblasten en lymfocyten, die beide afkomstig zijn uit het mesoderm. De terugmutaties zijn derhalve opgetreden na de ontwikkeling van de drie kiemlagen van het embryo. Verschillende genetische mozaïeke huidaandoeningen volgen de lijnen van Blaschko, bijvoorbeeld epidermolytische hyperkeratose als gevolg van mutaties in de genen voor keratine 1 en 10²⁶, en de segmentale ziekte van Darier door mozaïcisme voor ATP2A2-mutaties.²⁷ De lijnen van Blaschko worden toegeschreven aan de route van ectodermale celmigratie.^{28,29} Aangezien de revertante arealen ovaal of rond zijn en niet de lijnen van Blaschko volgen, wordt aangenomen dat de corrigerende mutaties later zijn ontstaan dan de blaschkolijnen.^{8,17} Echter, de exacte timing is nog niet bekend.

CONCLUSIE

RM komt vaak voor in EB. Bij gegeneraliseerde JEB-nH door Col17-deficiëntie hebben alle patiënten meerdere klinisch gezonde huidplekken, terwijl patiënten met ichthyosis met confetti honderden tot duizenden revertante, ronde plekken hebben. Hoewel we in staat zijn om met DNA-technieken het onderliggende correctiemechanisme op te lossen, zijn er nog een aantal onbeantwoorde vragen, zoals wanneer treden de corrigerende mutaties op en welke factoren bepalen de uitgroei van de revertante cellen. Verder onderzoek is belangrijk om dit 'natuurlijke getherapie'-fenomeen te bestuderen, met name ook naar het gebruik van deze revertante cellen voor therapie (zie *Revertante celtherapie* door A. Gostyński et al. in het artikel hierna).

LITERATUUR

1. Yang TP, Stout JT, Konecki DS, Patel PI, Alford RL, Caskey CT. Spontaneous reversion of novel Lesch-Nyhan mutation by HPRT gene rearrangement. *Somat Cell Mol Genet* 1998;14:293-303.
2. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:931-50.
3. Hintner H, Wolff K. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1982;118:375-84.
4. Jonkman MF, Jong MCJM de, Heeres K, et al. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. Either 180-kD bullous pemphigoid antigen (BP180) or laminin-5 is deficiency. *Arch Dermatol* 1996;132:145-50.
5. Jonkman MF, Jong MCJM de, Heeres K, et al. 180-kD bullous pemphigoid antigen (BP180) is deficient in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Clin Invest* 1995;95:1345-52.
6. Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R, et al. Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. *Cell* 1997;88:543-51.
7. Pasmooij AMG, Nijenhuis AM, Brander R, Jonkman MF. Natural gene therapy may occur in all patients with generalized non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa with COL17A1 mutations. *J Invest Dermatol* 2012;132:1374-83.
8. Pasmooij AMG, Pas HH, Deviaene FCL, Nijenhuis M, Jonkman MF. Multiple correcting COL17A1 mutations in patients with revertant mosaicism of epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet* 2005;77:727-40.
9. Pasmooij AMG, Garcia M, Escamez MJ, et al. Revertant mosaicism due to a second-site mutation in COL7A1 in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2010;130:2407-11.
10. Nishie W, Sawamura D, Goto M, et al. Humanization of autoantigen. *Nat Med* 2007;13:378-83.
11. Almaani N, Nagy N, Liu L, et al. Revertant mosaicism in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2010;130:1937-40.
12. Pasmooij AMG, Jonkman MF. First symposium on natural gene therapy of the skin. *Exp Dermatol* 2012;21:236-9.
13. Pohla-Gubo G, Lazarova Z, Giudice GJ, et al. Diminished expression of the extracellular domain of bullous pemphigoid antigen 2 (BPAG2) in the epidermal basement membrane of patients with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 1995;4:199-206.
14. Matsumura Y, Horiguchi Y, Toda K, et al. Mosaic expression of uncein and 180-kDa bullous pemphigoid antigen in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 1997;136:757-61.
15. Darling TN, Yee C, Bauer JW, Hintner H, Yancey KB. Revertant mosaicism: partial correction of a germ-line mutation in COL17A1 by a frame-restoring mutation. *J Clin Invest* 1999;103:1371-77.

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

SAMENVATTING

Epidermolysis bullosa (EB) is een groep van erfelijke bulleuze huidaandoeningen, die wordt veroorzaakt door mutaties in ten minste achttien genen. Er zijn meer dan dertig klinische verschijningsvormen. Revertant mozaïcisme in EB verwijst naar gezonde plekken huid waar geen blaarvorming optreedt omgeven door zieke huid. De blaarvorming in de zieke huid wordt veroorzaakt door overgeërfde mutaties in het gen dat betrokken is bij het ontstaan van EB. In de gezonde plekken zonder blaren is een extra 'terugmutatie' opgetreden in het ziektegen die de huid weer gezond maakt. Revertant mozaïcisme komt vaak voor bij EB en in sommige subtypes hebben zelfs alle patiënten meerdere klinisch gezonde huidplekken. Verschillende correctiemechanismen kunnen daaraan ten grondslag liggen, zoals genconversie, mitotische recombinatie of een tweede mutatie in hetzelfde gen. Typische kenmerken van revertante plekken bij junctionele EB-non-Herlitz zijn de aanwezigheid van haren en (hyper)pigmentatie, terwijl voor dystofische EB het ontbreken van atrofie het belangrijkste criterium is. Er is nog een aantal onbeantwoorde vragen, zoals wanneer treden de corrigerende mutaties op en welke factoren bepalen de uitgroei van de revertante stamcellen. Verder onderzoek is belangrijk om dit 'natuurlijke genterapie'-fenomeen te bestuderen, met name ook naar het gebruik van deze revertante cellen voor therapie.

TREFWOORDEN

epidermolysis bullosa – blaarziekte – revertant mozaïcisme

SUMMARY

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of autosomal genetic bullous skin disorders, which can be caused by mutations in as many as 18 different genes. More than 30 subtypes have been described. Revertant mosaicism in EB refers to the presence of healthy skin areas without blistering surrounded by affected skin. The blister formation in the affected skin is the result of the hereditary mutations in an EB gene. In the healthy skin areas an additional mutation has occurred in the diseased gene that reverts the phenotype back to normal. Revertant mosaicism is common in EB, and in some subtypes all patients have multiple clinically healthy areas. Restoration of gene function can be obtained by different genetic mechanisms, including gene conversion, mitotic recombination, and a second-site mutation in the same gene. Typical characteristics of revertant patches in junctional EB-non-Herlitz are the presence of hairs and (hyper)pigmentation. In dystrophic EB, the absence of atrophy is an important criterion. There are still unanswered questions, such as when do the reversion mutations occur and which factors determine the outgrowth of the revertant stem cells. Further research is important to study this "natural gene therapy" phenomenon, especially in using the corrected cells for regenerative medicine.

LIJST MET AFKORTINGEN

Col17: type XVII-collageen
 EB: epidermolysis bullosa
 JEB-nH: junctionele epidermolysis bullosa – non-Herlitz
 RM: revertant mozaïcisme

Revertante celtherapie

A. Gostyński¹, A.M.G. Pasmooij², M.F. Jonkman³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Drs. A. Gostyński

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie AB21

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

Telefoon: 050 3612520

Fax: 050 3619247

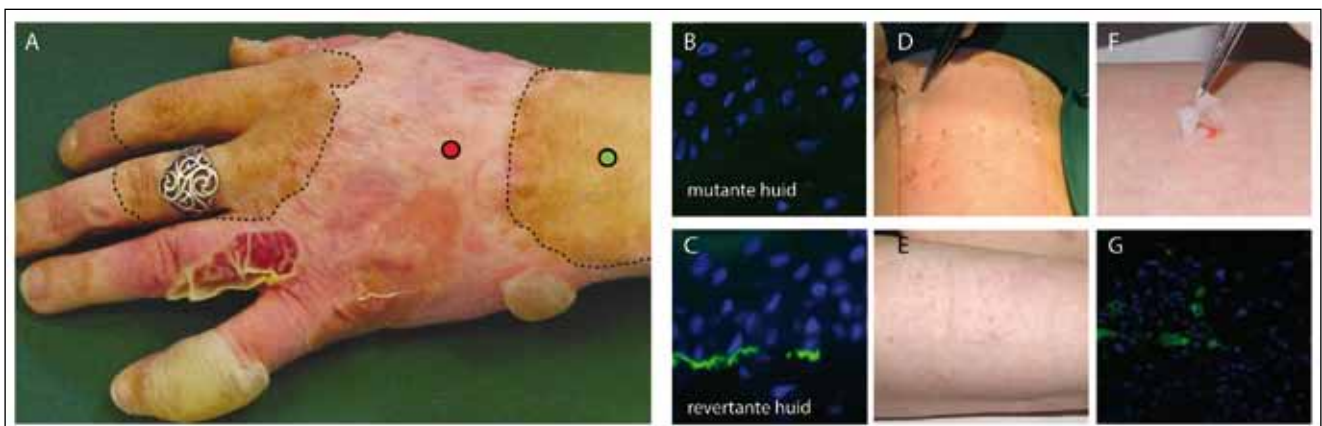
E-mail: a.gostynski@umcg.nl

Curatieve therapie voor epidermolysis bullosa (EB), een heterogene groep van genetische blaarziektes met levenslange blaarvorming van de huid en slijmvliezen, bestaat helaas nog niet.¹⁻⁴ De eerste gentherapie van een erfelijke huidziekte werd met viraal getransduceerde keratinocyten in 2006 uitgevoerd op het bovenbeen van een patiënt met junctionele EB.⁵ Sindsdien worden er verschillende benaderingen voor de genezing van EB onderzocht, zoals gentherapie, eiwittherapie of celtherapie in de preklinische fase, maar deze zijn nog niet beschikbaar voor patiënten.²⁻⁴

Het fenomeen van revertant mozaïcisme, dat wil zeggen de aanwezigheid in één persoon van zowel cellen met aangeboren mutaties als cellen die deze mutatie spontaan hebben gecorrigeerd, beschreven in 1997 door Jonkman et al., kan een belangrijke doorbraak zijn in de zoektocht naar de therapie voor EB (figuur 1a,b en c).⁶⁻¹¹ De grootte van de revertante huidarealen kan variëren van 0,5 tot 10 cm in diameter. Dit fenomeen wordt uitgebreid beschreven in het artikel hiervoor door Pasmooij en Jonkman.¹²

CONCEPT VAN REVERTANTE CELTHERAPIE

De aanwezigheid van gezonde (revertante) cellen in een patiënt met een genetische aandoening, ook natuurlijke gentherapie genoemd, is een veelbelovend uitgangspunt voor therapie.^{13,14} Autologe huidtransplantatie van gekweekte huid wordt al jaren met succes toegepast bij brandwonden en chronische ulcera.^{15,16} Hierop voortbouwend onderscheiden we verschillende benaderingen voor revertante celtherapie (figuur 2). Revertante celtherapie als therapeutische optie voor EB heeft veel voordelen – er worden lichaamseigen cellen getransplanteerd, er is geen genetische manipulatie nodig en dus geen risico verbonden aan virale vectoren. Omdat er al gezonde cellen aanwezig zijn in het lichaam, is het risico op een auto-immuunreactie klein.⁷



Figuur 1a Hand van de patiënte met mutaties in COL17A1 en revertant mozaïcisme. Revertante plekken zijn gemarkeerd met een zwarte lijn. Blaren zijn zichtbaar in de aangedane huid. Stippen markeren gebiopteerde plekken: rode stip mutante huid en groene stip revertante huid, b) afwezigheid van type XVII-collageen (groen) met monoclonaal antilichaam 1D1 in de zieke mutante huid, c) herstel van eiwitexpressie in een deel van het biopt van de revertante huid, d-g) illustratie van de eerste trial van revertante celtherapie: d) huidtransplantaat wordt geplaatst, e) genezing van de acceptor site na de transplantatie, f) functionele test laat geen herstel van het fenotype zien g) aanwezigheid van circa 3% revertante cellen (type XVII-collageen in groen) in het huidtransplantaat. Aangepast van Pasmooij et al.¹¹ en Gostyński et al.¹³

IN-VITRO-EXPANSIE EN TRANSPLANTATIE VAN HUIDTRANSPLANTAAT

Expansie van geïsoleerde keratinocyten in een laboratorium en productie van epidermale transplantaten of huidequivalenten wordt al toegepast bij de behandeling van grote brandwonden.^{15,17} Bij EB-patiënten is het gehele lichaam aangedaan, behalve de revertante plekken. Om die reden is de benadering met gekweekte transplantaten voor de eerste revertanteceltherapie trial gekozen. (figuur 2B). Uit een huidbiopt genomen van de rechteronderarm (figuur 1a) van een patiënte met mutaties in *COL17A1*^{6,13} werden keratinocyten geïsoleerd. Na isolatie was ongeveer 50% van de cellen revertant en 50% mutant. Deze mengpopulatie werd daarna verder gekweekt en uiteindelijk werden er twee epidermale sheets gemaakt. Deze werden op het bovenbeen van de patiënte getransplanteerd. Na een chirurgisch succesvolle transplantatie (figuur 1d en e) bleek de huid fragiel bij de functionele test na vijf maanden (figuur 1f), omdat het huidtransplantaat slechts 3% revertante keratinocyten bevatte.¹³ Dat betekent dat er tussen isolatie en transplantatie revertante cellen verloren zijn gegaan.

In een volgende studie met een muismodel (figuur 2c) werd het moment van verdwijnen van revertante cellen onderzocht.¹⁴ Na de eerste passage bevonden zich 40% positieve cellen in de kweek, die bij iedere passage afnam tot minder dan 1% na de vijfde passage. Hetzelfde onderzoek liet zien dat er geen afname meer was in vivo. Het percentage revertante cellen in het huidtransplantaat bleef stabiel op de rug van een immunodeficiënte muis.¹⁴ Het transplantaat werd gemaakt met cellen van na de tweede passage, die nog voor 25% revertant waren. In het gekweekte transplantaat was 20% van de cellen nog positief en deze verhouding werd ook teruggevonden na tien en zestien weken.¹⁴ De reden voor het verdwijnen van revertante cellen in vitro is nog niet helemaal duidelijk. Het is beschreven dat keratinocyten zonder type XVII-collageen makkelijker migreren in vitro.^{14,18} Ook is bekend dat type XVII-collageen de proliferatie van keratinocyten remt in vitro en stimuleert in vivo via NF-κB-regulatie. Hogere expressie van NF-κB in type XVII-collageen negatieve keratinocyten zou kunnen leiden tot versnelde groei van deze populatie.^{14,19} Deze theorie dient nog verder te worden onderzocht.

TRANSPLANTATIE ZONDER IN-VITRO-EXPANSIE

We hebben ook een andere methode voor uitbreiding van het revertante oppervlakte onderzocht, waarbij geen in-vitro-expansie nodig was. Transplantatie van niet gekweekte huid wordt breed toegepast in de geneeskunde²⁰⁻²³ en is succesvol door ons toegepast bij EB.²⁰ Het ontbreken van de in-vitrofase (figuur 2d) zou een kans voor succes van revertante celtherapie verhogen, omdat

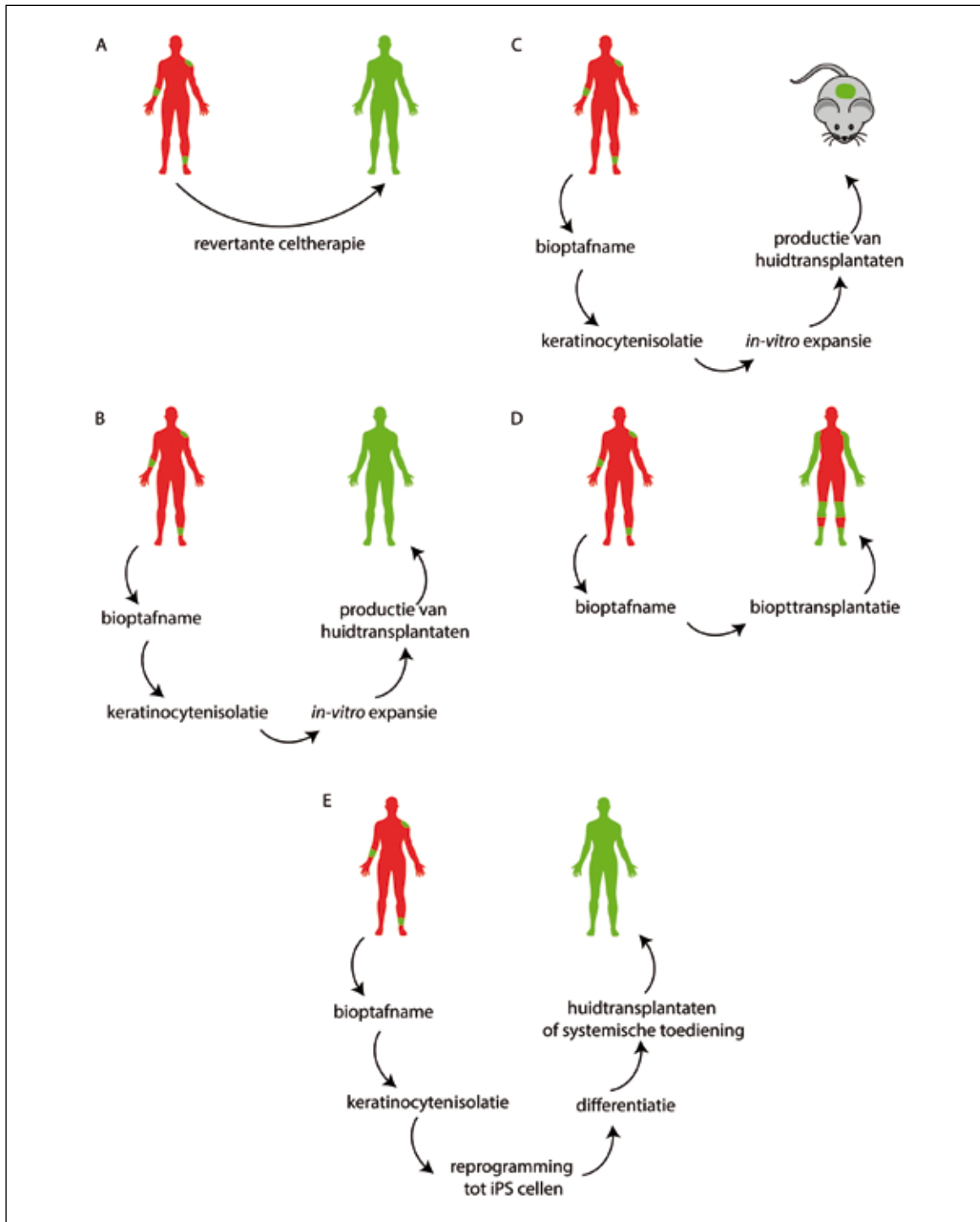
dan verlies van revertante cellen wordt voorkomen. Het eenvoudigst is directe bioptransplantatie van revertante huid. Dit werd recent door ons toegepast bij ulcera op de voet en sacrum bij een patiënt met junctionele EB met *LAMB3*-mutaties en meerdere revertante plekken.²⁴ Tientallen 3-mm punchbiopten werden afgenomen uit zijn schouder en geplaatst in de ulcera. Binnen twee weken zagen wij complete re-epithelialisatie. De revertante herkomst van de cellen kon na tien weken aangetoond worden met immunofluorescentie onderzoek en DNA-sequencing. Gedurende meer dan achttien maanden follow-up werd er geen blaarvorming waargenomen in de behandelde gebieden.²⁴

REVERTANTE CELTHERAPIE MET GEÏNDUCEERDE PLURIPOTENTE STAMCELLEN

Gezien de uitdagingen met klassieke in-vitro-expansie en de beperkte expansiemogelijkheden bij directe bioptransplantatie onderzoeken wij ook nieuwe mogelijkheden voor revertante celtherapie. De inductie van pluripotente stamcellen (iPS) uit huidcellen waarvoor Yamanaka de Nobelprijs ontving in 2012, zou ook in revertante celtherapie kunnen worden toegepast.^{7,25,26} Door introductie van vier factoren (Oct3, SOX2, Klf4 en c-Myc) via transductie met mRNA kan een revertante keratinocyt worden veranderd in een geïnduceerde pluripotente stamcel met embryonaal fenotype (figuur 2e).^{7,26,27} Revertante iPS-cellen zouden dan voor onbepaalde tijd gekweekt kunnen worden en daarna teruggedifferentieerd naar revertante keratinocyten en vervolgens als autoloog huidtransplantaat teruggeplaatst kunnen worden (figuur 2e). Zoals ook bij beenmergtransplantatie voor EB²⁸ zouden de revertante iPS-cellen ook in hemopoëtische en non-hemopoëtische stamcellen kunnen worden gedifferentieerd die vervolgens via een infuus systemisch kunnen worden toegediend in de verwachting dat de revertante bloedcellen naar de huid gaan en daar de mutante keratinocyten vervangen.^{7,26,29}

DISCUSSIE

Revertante celtherapie in EB lijkt uitvoerbaar en een reële optie te worden. Lokale toepassing van revertante celtherapie met transplantatie van punchbiopten kan met succes toegepast worden om de meest kwetsbare delen van het lichaam te behandelen. Om gekweekte huidtransplantaten te kunnen gebruiken bij revertante EB-patiënten met mutaties in *COL17A1* moet er eerst een methode gevonden worden om de revertante cellen na isolatie te selecteren.¹⁴ De meest voorkomende methoden voor in-vitrocelselectie, zoals flowcytometrie, mogen niet voor klinische toepassing worden gebruikt, omdat ze niet veilig genoeg zijn. Celselectie zou niet meer nodig zijn als de iPS-technologie klinisch toegepast mag worden. Dat is nog niet het geval in 2013.



Figuur 2. Verschillende benaderingen van revertante celtherapie. Mutante huid afgebeeld in rood, revertante huid afgebeeld in groen, a) algemeen concept van revertante celtherapie, b) revertante celtherapie met gebruik van in-vitro-expansie en gekweekte huidtransplantaten, c) muismodel van de revertante celtherapie, d) transplantatie van niet-gekweekte huid, hier punchbiopten, om een relatief klein oppervlak aangedane huid te behandelen, e) huidtransplantatie of stamcelinfusie via geïnduceerde pluripotente stamcellen.

LITERATUUR

- Uitto J, McGrath JA, Rodeck U, Bruckner-Tuderman L, Robinson EC. Progress in epidermolysis bullosa research: toward treatment and cure. *J Invest Dermatol* 2010;130(7):1778-84.
- Uitto J, Has C, Bruckner-Tuderman L. Cell-based therapies for epidermolysis bullosa - from bench to bedside. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(11):803-7.
- Uitto J, Christiano AM, McLean WH, McGrath JA. Novel molecular therapies for heritable skin disorders. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 2):820-8.
- Petrova A, Ilic D, McGrath JA. Stem cell therapies for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2010;163(6):1149-56.
- Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, Di Nunzio F, Di Iorio E, Recchia A, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal

- stem cells. *Nat Med* 2006;12(12):1397-402.
6. Jonkman MF, Scheffèr H, Stulp R, Pas HH, Nijenhuis M, Heeres K, et al. Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. *Cell* 1997;88(4):543-51.
 7. Pasmooij AM, Jonkman MF. First symposium on natural gene therapy of the skin. *Exp Dermatol* 2012;21(3):236-9.
 8. Pasmooij AM, Nijenhuis M, Brander R, Jonkman MF. Natural gene therapy may occur in all patients with generalized non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa with COL17A1 mutations. *J Invest Dermatol* 2012;132(5):1374-83.
 9. Jonkman MF, Pasmooij AM. Revertant mosaicism--patchwork in the skin. *N Engl J Med* 2009;360(16):1680-2.
 10. Lai-Cheong JE, McGrath JA, Uitto J. Revertant mosaicism in skin: natural gene therapy. *Trends Mol Med* 2011;17(3):140-8.
 11. Pasmooij AM, Jonkman MF, Uitto J. Revertant mosaicism in heritable skin diseases: mechanisms of natural gene therapy. *Discov Med* 2012;14(76):167-79.
 12. Pasmooij AMG, Jonkman MF. Revertant mosaïcisme in epidermolysis bullosa. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23:476-9.
 13. Gostyriski A, Deviaene FC, Pasmooij AM, Pas HH, Jonkman MF. Adhesive stripping to remove epidermis in junctional epidermolysis bullosa for revertant cell therapy. *Br J Dermatol* 2009;161(2):444-7.
 14. Gostyriski A, Llamas S, Garcia M, Escamez MJ, Martinez-Santamaria L, Nijenhuis M, et al. Long-term survival of type XVII collagen revertant cells in an animal model of revertant cell therapy. *JID, advance online publication*, 15 August 2013; doi:10.1038/jid.2013.308.
 15. Leclerc T, Thepenier C, Jault P, Bey E, Peltzer J, Trouillas M, et al. Cell therapy of burns. *Cell Prolif* 2011;44 Suppl 1:48-54.

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

SAMENVATTING

Epidermolysis bullosa (EB) is een heterogene groep van genetische blaarziekten van huid en slijmvliezen. Ondanks inspanningen van veel onderzoekers bestaat er nog geen curatieve therapie voor EB. Revertant mozaïcisme, dat wil zeggen de aanwezigheid in één persoon van zowel cellen met aangeboren mutaties als cellen die deze mutatie spontaan hebben gecorrigeerd (revertant), biedt een unieke kans voor het ontwikkelen van celtherapie voor EB. Met in-vitro- en in-vivoproeven hebben we laten zien dat revertante celtherapie kan worden toegepast in EB, maar dat er nog beperkingen overwonnen dienen te worden. Tijdens het kweken van cellen voorafgaand aan de productie van huidtransplantaten zagen we dat type XVII-collageenpositieve revertante cellen verdwenen, maar eenmaal getransplanteerd als huidtransplantaat in een muismodel bleven de positieve cellen langdurig aanwezig. Humane toepassing van bioptransplantatie in ulcera bij een LAMB3 revertante patiënt liet zien dat genezing van de ulcera met een permanente verbetering van de huidkwaliteit mogelijk is. Om revertante celtherapie effectiever te maken, moet er een techniek gevonden worden om revertante cellen te expanderen bijvoorbeeld door celselectie of via inductie van pluripotente stamcellen. Autologe revertante pluripotente cellen zouden onbeperkt gekweekt kunnen worden en gedifferentieerd in revertante keratinocyten voor huidtransplantatie of in revertante hemopoëtische en non-hemopoëtische stamcellen voor systemische therapie. Dit kan een toekomstige doorbraak in de behandeling worden.

TREFWOORDEN

epidermolysis bullosa –, revertant mozaïcisme – revertante celtherapie

SUMMARY

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of heterogeneous, genetic blistering diseases of the skin and mucosa. Despite many efforts no cure for EB is available. Revertant mosaicism, the presence of cells carrying a germ line mutation and cells that spontaneously have corrected the germ line mutation by a somatic reverse mutation in one individual, presents a unique opportunity for development of therapy for EB. During *in-vitro* and *in-vivo* trials we showed how revertant cell therapy can be applied in EB and that it holds certain limitations which must be overcome. Autologous revertant cell transplantation with cultured skin equivalents was problematic due to a decrease in the percentage of revertant cells during *in-vitro* expansion, but an animal model showed that long-term survival of type XVII collagen revertant cells is possible. Application of punch biopsy grafting with revertant skin in patients with LAMB3 mutation resulted in successful expansion of the revertant skin. Improvement of the effectiveness of revertant cell therapy requires techniques for expansion of revertant cells, i.e. by selection or by induction of pluripotent stem cells. Such stem cells could then be indefinitely expanded and differentiated into revertant keratinocytes for application on the skin or into haematopoietic and non-haematopoietic stem cells for a systemic approach. This can be the breakthrough in therapy for EB.

KEYWORDS

epidermolysis bullosa – revertant mosaicism – revertant cell therapy

Herlitz junctionele epidermolysis bullosa

W.Y. Yuen¹, M.F. Jonkman²

¹ Dermatoloog i.o., Centrum voor blaarziekten, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

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

Correspondentieadres:

Dr. W.Y. Yuen

Afdeling Dermatologie

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: w.y.yuen@umcg.nl

INTRODUCTIE EN EPIDEMIOLOGIE

Epidermolysis bullosa (EB) is een heterogene groep van genodermatosen gekarakteriseerd door blaarvorming na triviaal trauma van huid en slijmvliezen.^{5,6} Het zeer zeldzame autosomaal-recessieve subtype Herlitz junctionele epidermolysis bullosa (JEB-H) wordt gekenmerkt door ernstige blaarvorming, groeiachterstand en larynxstricturen met een letaal beloop. In het Centrum voor Blaarziekten in Groningen hebben we tussen 1988 en 2011 22 patiënten met JEB-H geregistreerd, waarvan er 18 in Nederland werden geboren.² De incidentie in Nederland bedraagt 4 nieuwe patiënten per miljoen levendgeborenen.³ Van de 22 patiënten die in het UMCG gezien zijn, waren 17 Kaukasisch (77%) en de overige patiënten hadden ouders die zijn geëmigreerd uit Afrika (9%), Centraal Azië (9%) en het Midden-Oosten (5%). Bij vier patiënten waren de ouders consanguin.²

DIAGNOSTIEK

JEB-H wordt veroorzaakt door een totale afwezigheid van functioneel laminine-332 (LM-332), dat het epidermale hemidesmosoom verankert aan het dermaal gelegen type VII-collageen.^{4,7-11} Voor de diagnostiek van JEB-H zijn er drie instrumenten van belang: immunofluorescentiemicroscopie (IF), mutatieanalyse en elektronenmicroscopie (EM). Bij IF is er bij meer dan 90% van de Nederlandse gevallen totale afwezigheid van LM-332-kleuring, waarop de diagnose JEB-H direct gesteld kan wor-

den. In de overige gevallen is de LM-332-kleuring sterk gereduceerd en moet verdere mutatieanalyse verricht worden om de diagnose zeker te krijgen. Bij JEB-H worden mutaties gevonden in de genen die coderen voor de laminine α 3-keten (LAMA3), laminine β 3-keten (LAMB3) en laminine γ 2-keten (LAMC2), die gezamenlijk het LM-332 vormen. In Nederland worden in 86% van de gevallen mutaties gevonden in LAMB3 en in de overige gevallen mutaties in LAMA3 (9%) en LAMC2 (5%).³ Alle mutaties leiden tot een vroegtijdige stopcodon, resulterend in voortijdig mRNA-verval en het compleet verlies van functioneel LM-332.

EM heeft een minder significante rol in de diagnostiek, omdat het JEB-H niet kan onderscheiden van de minder ernstige variant non-Herlitz junctionele epidermolysis bullosa.^{12,13} Karakteristiek voor JEB-H is de hypoplasie van hemidesmosomen met afwezigheid van de subbasale dense plaat, vermindering in aantal, en een verminderd aantal insererende tonofilamenten.³

SYMPTOMEN EN COMPLICATIES

In de afwezigheid van LM-332 is de huid gevoelig voor gegeneraliseerde blaarvorming van de huid en slijmvliezen, met persisterende erosies en vorming van hypergranulatieweefsel. Andere symptomen zijn nagelafwijkingen, aplasia cutis, heesheid en glauurafwijkingen.^{2,5,9,14-16} Deze klinische symptomen zijn niet behulpzaam bij het stellen van de diagnose, omdat ze ook in andere EB-subtypen voor kunnen komen.² Veel voorkomende complicaties bij JEB-H-patiënten zijn *failure-to-thrive*, anemie, dyspneu/stridor, gastro-enteritis, koorts, pneumonie, obstipatie, sepsis, braken en dehydratie.²

LEVENSEINDE

De symptomen en complicaties van JEB-H zijn zo ernstig dat alle patiënten op jonge leeftijd aan deze ziekte overlijden.^{2,9,17,18} In het UMCG zijn alle JEB-H-patiënten vóór hun derde levensjaar overleden. De gemiddelde leeftijd bij overlijden was 5,8 maanden, met een range van 0,5-32, 6 maanden. In het Nederlandse cohort konden we alleen de gewichtstoename van de patiënten na de geboorte als voorspeller van de levensduur identificeren ($p=0.02$) (figuur 1). Drie types van

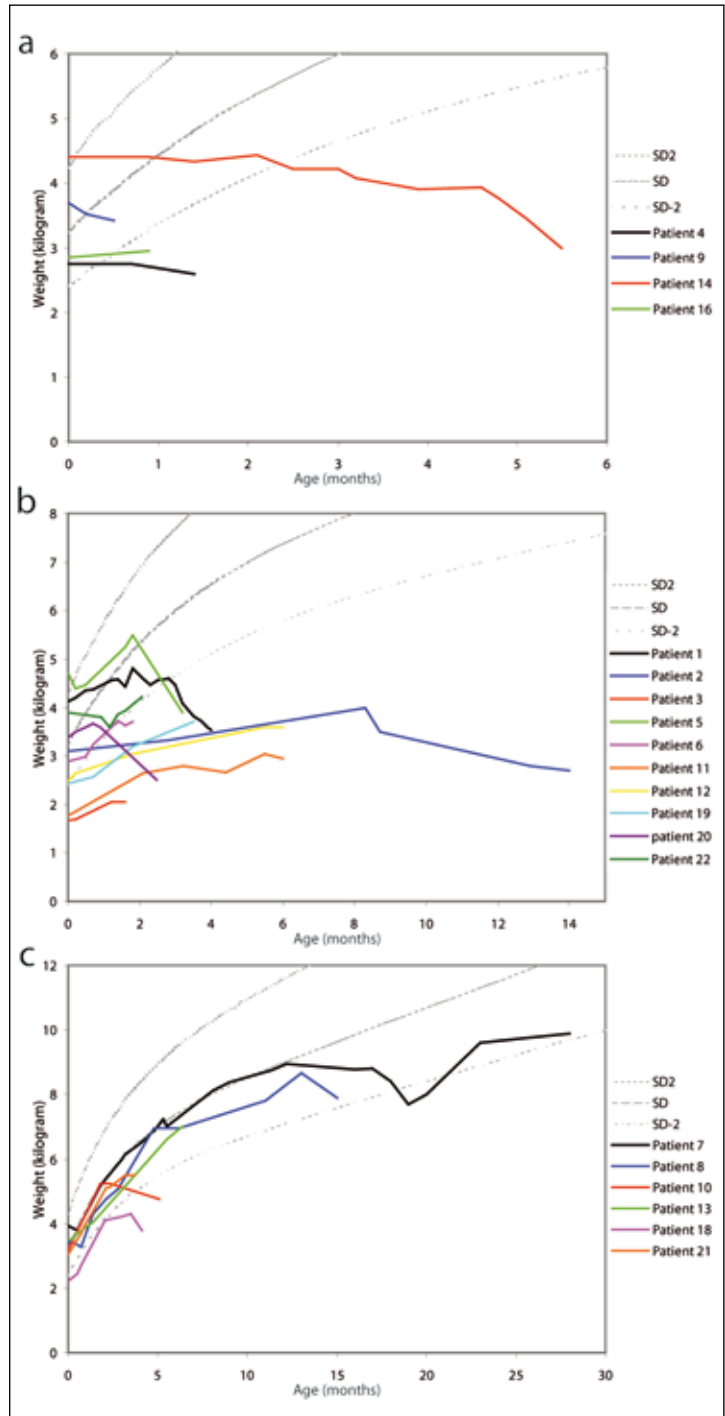
gewichtstoename werden gezien: 1) patiënten zonder gewichtstoename na geboorte (gemiddelde leeftijd 2 maanden), 2) patiënten met een insufficiënte gewichtstoename na geboorte (gemiddelde leeftijd 5 maanden), en 3) patiënten met een sufficiënte gewichtstoename na de geboorte (gemiddelde leeftijd 12 maanden).² De belangrijkste doodsoorzaken bij JEB-H-patiënten zijn *failure-to-thrive*, respiratoire insufficiëntie, pneumonie, bloedarmoede en sepsis.^{2,17,19} Door de ernstige blaarvorming en erosies leven JEB-H-patiënten continu met pijn. Zelfs normale zaken zoals baden, het verschonen van wondverbanden, voeden en zelfs knuffelen kunnen voor ondraaglijke pijn zorgen. Eén patiëntje had een uitzichtloos, ondraaglijk lijden en verzwakking, waarna op verzoek van de ouders euthanasie werd uitgevoerd volgens het Groningen protocol.²⁰ De palliatieve zorg aan het einde van het leven van een JEB-H-patiënt kan zowel in het ziekenhuis als in de thuissetting plaatsvinden. Bij het laatste is het van belang dat ouders, thuiszorg en de huisarts goed geïnformeerd zijn over wat ze kunnen verwachten, hoe ze comfortzorg moeten realiseren en hoe ze moeten handelen bij complicaties.²

THERAPIE

Er is vooralsnog geen genezende therapie voor JEB-H. Aangezien alle patiënten uiteindelijk overlijden aan de complicaties die geassocieerd zijn met de ziekte, is het raadzaam om medische interventies die bedoeld zijn om het leven te verlengen, zoals bloedtransfusies, tracheotomie, (par)enterale voeding en intubatie, niet uit te voeren. Deze interventies verminderen het comfort van patiënten, zijn niet levensverlengend en zijn weinig effectief.^{2,17,18,21} De belangrijkste behandeling is comfortzorg, zoals pijnstilling, verbandwisselingen, laxeremiddelen en vernevelaars. Een snelle diagnose van JEB-H is belangrijk, omdat er dan omschakeling van levensverlengende behandelingen naar comfortzorg kan plaatsvinden.² Mogelijk zou navelstrengbleed en mesenchymale stamceltransplantatie in de toekomst een therapie voor JEB-H kunnen vormen.^{22,23}

ZORG VOOR OUDERS

Voor ouders is het verliezen van een kind met JEB-H een pijnlijk en moeilijk proces. Onze taak als gezondheidsprofessionals is niet alleen om zo goed mogelijk voor het kind te zorgen, maar ook om de ouders zo goed mogelijk te begeleiden in deze moeilijke tijd. Ouders geven aan dat ze behoefte hebben 1) aan een snelle en correcte doorverwijzing naar een gespecialiseerde EB-kliniek, 2) om zo eerlijk mogelijk te worden geïnformeerd over de diagnose en infauste prognose, 3) om in de palliatieve zorg een gestructureerd netwerk van zorgverleners te hebben, 4) om betrokken te zijn bij de zorg en de medische beslissingen betreffende hun kind, 5) om



Figuur 1. Diagram met het gewicht voor leeftijd voor a) patiënten zonder gewichtstoename na geboorte, b) patiënten met een insufficiënte gewichtstoename na geboorte, en c) patiënten met een sufficiënte gewichtstoename na geboorte.

te worden geïnformeerd over het levenseinde en de mogelijkheden van euthanasie, 6) aan begeleiding en om herinneringen te hebben aan hun kind, en 7) aan erfelijkheidsadvies.¹

Dit artikel is een Nederlandstalig overzicht van eerdere publicaties van ons in het *British Journal of Dermatology* en het *Journal of the American Academy of Dermatology*.¹⁻⁴

LITERATUUR

1. Yuen WY, Duipmans JC, Jonkman MF. The needs of parents with children suffering from lethal epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2012;167(3):613-8.
2. Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, Herpertz I, Mandema JM, Jonkman MF. Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2012;167(2):374-82.
3. Yuen WY, Lemmink H, Sinke RJ, Jonkman MF. Herlitz junctional epidermolysis bullosa: diagnostic features, mutational profile, incidence, and population carrier frequency in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2011;165(6):1314-22.
4. Yuen WY, Jonkman MF. Reply to: "Squamous cell carcinoma and junctional epidermolysis bullosa". *J Am Acad Dermatol* 2012;66(5):857-8.
5. Fine J, Hintner H. *Life with epidermolysis bullosa (EB): etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy*. Wien [etc.]: Springer 2009.
6. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):931-50.
7. Aberdam D, Galliano MF, Vailly J, Pulkkinen L, Bonifas J, Christiano AM, et al. Herlitz's junctional epidermolysis bullosa is linked to mutations in the gene (LAMC2) for the gamma 2 subunit of nicein/kalinin (LAMININ-5). *Nat Genet* 1994;6(3):299-304.
8. Kivirikko S, McGrath JA, Baudoin C, Aberdam D, Ciatti S, Dunnill MG, et al. A homozygous nonsense mutation in the alpha 3 chain gene of laminin 5 (LAMA3) in lethal (Herlitz) junctional epidermolysis bullosa. *Hum Mol Genet* 1995;4(5):959-62.
9. Laimer M, Lanschuetzer CM, Diem A, Bauer JW. Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28(1):55-60.
10. Pulkkinen L, Christiano AM, Gerecke D, Wagman DW, Burgeson RE, Pittelkow MR, et al. A homozygous nonsense mutation in the beta 3 chain gene of laminin 5 (LAMB3) in Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Genomics* 1994;24(2):357-60.
11. Schneider H, Muhle C, Pacho F. Biological function of laminin-5 and pathogenic impact of its deficiency. *Eur J Cell Biol*. 2007;86(11-12):701-17.
12. Eady RA, Dopping-Hepenstal PJ. Transmission electron microscopy for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010;28(2):211-22, vii.
13. Smith LT. Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993;129(12):1578-84.
14. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(3):367-84; quiz 85-6.
15. Freeman EB, Kogmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1308-14.

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

SAMENVATTING

Herlitz junctionele epidermolysis bullosa (JEB-H) is een zeldzame erfelijke blaarziekte die wordt veroorzaakt door een totale afwezigheid van functioneel laminine-332. De incidentie in Nederland is vier nieuwe gevallen per miljoen levendgeborenen. De diagnose wordt gesteld met behulp van immunofluorescentiemicroscopie en mutatieanalyse. De ziekte wordt gekenmerkt door gegeneraliseerde blaarvorming en erosies op de huid en slijmvlies. De symptomen en complicaties zijn zo ernstig dat JEB-H letaal is op jonge leeftijd. De belangrijkste behandeling is comfortzorg. Medische interventies bedoeld om het leven te verlengen dienen te worden vermeden.

TREFWOORDEN

Herlitz junctionele epidermolysis bullosa – diagnostiek, epidemiologie – symptomen – therapie – levenslange

LIJST MET AFKORTINGEN

JEB-H: junctional epidermolysis bullosa, type Herlitz
 IF: immunofluorescentie microscopie
 EM: elektronen microscopie
 LM-332: laminine-332

SUMMARY

Herlitz junctional epidermolysis bullosa (JEB-H) is a rare inherited blistering disease caused by a total absence of functional laminin-332. The incidence in the Netherlands is four new cases per million life births. The diagnosis is made using immunofluorescence microscopy and mutation analysis. The disease is characterized by generalized blistering and erosions on skin and mucous membranes. The symptoms and complications of JEB-H are so severe that they are lethal in early childhood. The most important treatment is comfort care. Medical interventions intended to extend life should not be performed.

KEYWORDS

Herlitz junctional epidermolysis bullosa – diagnosis, epidemiology – symptoms – therapy – end of life

Organisatie van de dermatologisch-oncologische zorg in het UMCG

J.R. Spoo, J.B. Terra

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Dr. Julia R. Spoo

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: j.r.spoo@umcg.nl

Huidmaligniteiten nemen toe en vooralsnog is, vooral bij non-melanoma skin cancer (NMSC), het bereiken van een plateau van de incidentiecijfers in Nederland niet te verwachten.¹ De vergrijzing van de bevolking, levensstijlfactoren (UV-expositie, levensstandaard) en genetische aanleg (huidtype) zijn bekende oorzaken van de 'epidemie' van huidkanker.² Tevens is er een toename van het aantal patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van NMSC als gevolg van het gebruik van immunosuppressiva bij onder andere transplantatiepatiënten. Door de hogere leeftijd, multiële NMSC, kans op metastase en meerdere individuele comorbiditeiten wordt de dermatologisch-oncologische zorg voor bepaalde patiëntengroepen toenemend complex.

Naast het groeiend aantal patiënten met NMSC is er volop ontwikkeling in het therapeutisch arsenaal van de dermatoloog, zoals het gebruik van de *hedgehog pathway* inhibitoren. Al deze factoren leggen toenemende druk op de dermatologisch-oncologische zorg in Nederland.

In de huidige situatie is concurrentie met andere disciplines om het hoofdbehandelaarschap van de patiënt dagelijkse praktijk. Dit heeft vaak te maken met economische belangen van de individuele behandelaars en komt niet altijd ten goede aan een zo optimaal mogelijke behandeling. In het kader van optimale zorg voor dermatologisch-oncologische patiënten heeft de dermatoloog gezien zijn expertise echter een zeer belangrijke functie voor het stroomlijnen van de zorgprocessen.

DERMATO-ONCOLOGIE IN HET UMCG: VAN MONO- NAAR MULTIDISCIPLINAIR

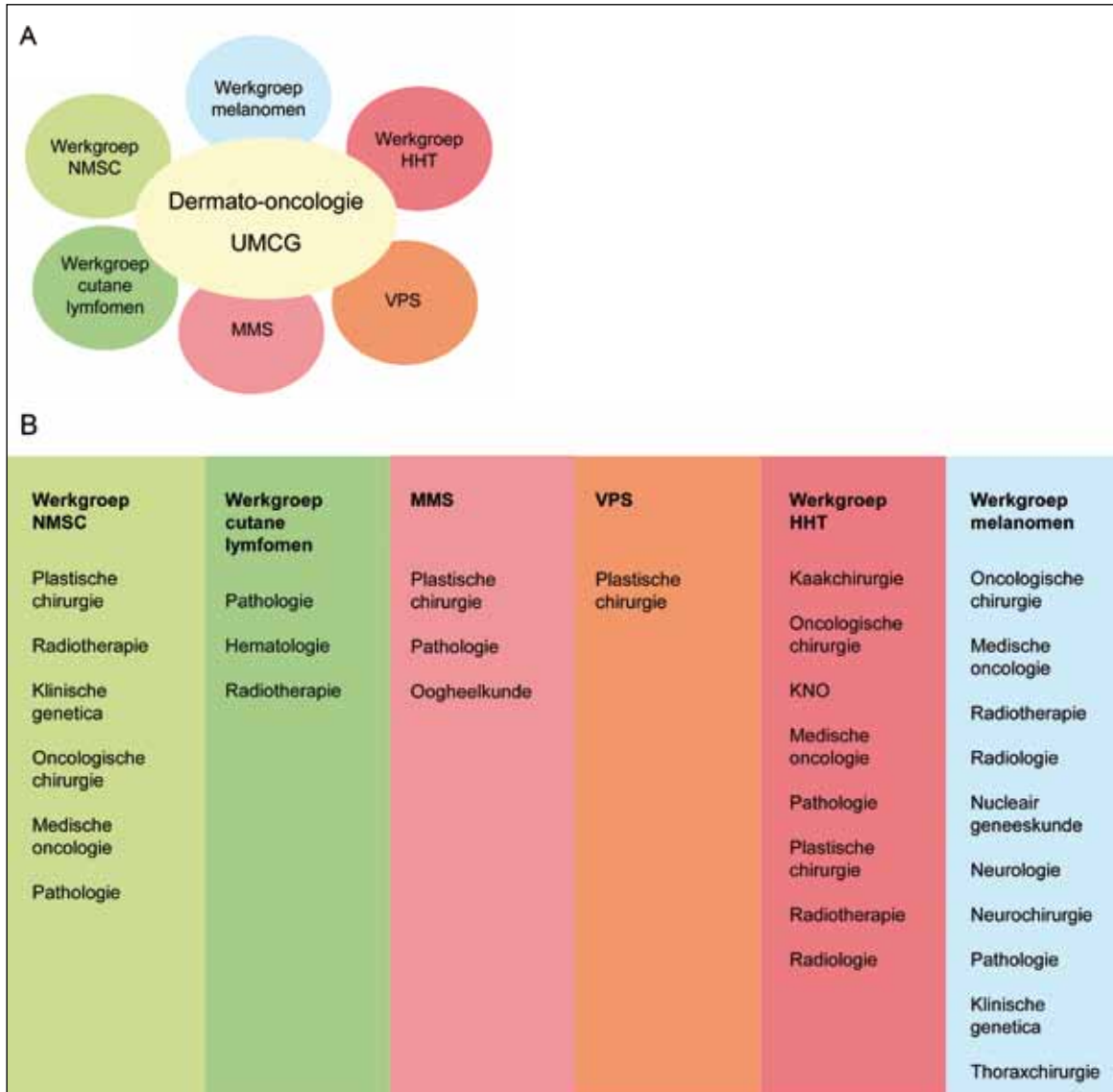
Oncologie is een van de speerpunten van het UMCG. In 2011 werd het UMC Groningen Cancer Center

opgericht. Het UMC Groningen Cancer Center is in de basis een multidisciplinair samenwerkingsverband van tumorwerkgroepen, die gecoördineerd en gefaciliteerd worden door de oncologiecommissie. De afdeling Dermatologie had tot 2011 losse samenwerkingsverbanden met enkele andere disciplines, maar geen gestructureerde aanpak hierin. Tegenwoordig heeft de dermatologie het voorzitterschap in drie tumorwerkgroepen, te weten: i) werkgroep NMSC, ii) werkgroep melanomen, iii) werkgroep cutane lymfomen. Tevens is de dermatologie actief lid in de werkgroep Hoofd-Halsoncologie UMCG waar topreferente zorg wordt geleverd. De werkgroepen vergaderen variërend van tweemaal per week tot eenmaal per maand, waar tevens patiënten live gezien worden door meerdere disciplines tegelijk (figuur 1).

Op de afdeling Dermatologie bestaan naast de algemene polikliniek meerdere spreekuren met speciale aandacht voor de oncologische zorg zoals het melanoom/moedervlekken spreekuur, het Verdachte plekken spreekuur (VPS), fotodynamische therapie/Ambulight spreekuur en het Mohs spreekuur. Verder wordt er op het behandelcentrum instructie over lokale behandeling met 5-FU en imiquimod crème gegeven.

MOHS MICROGRAFISCHE CHIRURGIE IN HET UMCG

Mohs micrografische chirurgie (MMS) behoort sinds de jaren negentig tot de chirurgische mogelijkheden binnen de afdeling Dermatologie van het UMCG. In 1995 is E.G.A. Beverdam gestart met de MMS waarin zij werd opgeleid door prof. H.A.M. Neumann en dr. M.E.J.M. Verhaegh. De chirurgische taken werden in 1997 overgenomen door F.W.J. Leeman, in eerste instantie onder supervisie van Beverdam. In de jaren daarop werd de MMS onder Leeman een vast onderdeel van de chirurgische mogelijkheden op de afdeling en werd er een aantal collegae intern opgeleid. Op dit moment wordt de MMS uitgevoerd door J.R. Spoo, J.B. Terra en A. Fongers. Door verbetering van de organisatiestructuur was het in 2012 mogelijk de frequentie van mohsingrepen op te hogen naar circa vier per week waardoor de wachttijd aanzienlijk verkort kon worden. De ingrepen vinden eenmaal per week plaats en worden in twee parallelle operatiekamers uitgevoerd door een team van een superviserend



Figuur 1.

A: Multidisciplinaire samenwerkingsverbanden van de afdeling Dermatologie voor dermato-oncologische patiënten. MMS=Mohs micrografische chirurgie, VPS=Verdachte plekken spreekuur, NMSC=Non-melanoma skin cancer, HHT=Hoofd hals werkgroep UMCG.

B: Overige medische disciplines betrokken bij de dermato-oncologische zorg in de tumorwerkgroepen of spreekuren.

stafflid en twee aios met ondersteuners. De patiënten zijn afkomstig van de eigen polikliniek (via de huisarts aangemeld) dan wel patiënten uit perifere ziekenhuizen in de noordelijke regio. Vier keer per jaar worden er in samenwerking met W. Japing, oogarts, MMS-ingrepen in de oogregio uitgevoerd (figuur 2). Indicaties voor MMS zijn (bijna) uitsluitend basaalcarcinomen waarbij de Rotterdamse criteria voor het stellen van de indicatie worden aangehouden.³ De histopathologische bewerking en beoordeling wordt in samenwerking met de afdeling Pathologie van het UMCG verricht en alle coupes worden door de dermatoloog en de patholoog samen beoordeeld. De sluitingen verrichten wij in de meeste gevallen zelf. De plastisch chirurg wordt vooraf geconsulteerd via de NMSC-werkgroep indien er grote defecten worden verwacht of wordt peri-operatief geconsulteerd voor advies over het sluiten van het defect dan wel overname van de patiënt na de MMS.

ROL VAN DE DERMATO-ONCOLOGIE IN DE OPLEIDING

Tijdens de opleiding verrichten de aios Dermatologie tweewekelijks zelfstandig chirurgie-sprekuren gedurende minimaal 3,5 jaar. Binnen de afdeling Dermatologie bestaat er voor aios met speciale interesse in chirurgische vaardigheden de mogelijkheid tot een MMS-stage waarbij zij onder supervisie van de MMS supervisor mohsingrepen verrichten. Door de gespecialiseerde spreekuren komen de aios in aanraking met de gehele breedte van de dermato-oncologie en nemen zij deel aan de multidisciplinaire overlegmomenten. Tevens participeert onze afdeling in het opleiden van arts-assistenten plastische chirurgie ten aanzien van de cutane oncologie en worden, onder supervisie van een dermatoloog, oncologie spreekuren door de aios plastische chirurgie verricht. Door de brede

multidisciplinaire samenwerking wordt de wederzijdse kennis vergroot. Hieruit resulteert een beter verwijs- en behandelbeleid.

PERSPECTIEF

De afdeling Dermatologie UMCG streeft ernaar een staf lid met affiniteit voor dermato-oncologie en het verrichten van wetenschappelijk onderzoek hieromtrent aan te trekken. Om de patiëntenzorg efficiënter te kunnen organiseren en de groeiende aantallen te kunnen beheersen zou een stratificatie laag-hoog-risico en de inschatting van prognostische factoren met aanpassing van het spreekuur management hierop (*tailored-care*) een mogelijke stap kunnen zijn. Tevens behoort het intensiveren van samenwerking met de huisartsen in het kader van anderhalvelijnszorg voor 'simpele' dermato-oncologische problematiek en preventie tot de mogelijkheden.

CONCLUSIE

In het UMCG wordt de dermato-oncologische zorg in volle breedte uitgeoefend, inclusief MMS. De versterkte samenwerking en vertegenwoordiging van de dermatologie in oncologische werkgroepen heeft er in de afgelopen jaren toe geleid dat de dermatologie een prominente rol heeft gekregen in de oncologische zorg bij patiënten met complexe NMSC, melanomen en lymfomen. Daarbij wordt de expertise van collega's van andere disciplines gewaardeerd, is laagdrempelig overleg altijd mogelijk van beide kanten en wordt er gemeenschappelijk naar gestreefd zo goed mogelijke zorg te leveren, die is aangepast aan de individuele situatie van de patiënt.

LITERATUUR

1. Flohil SC, Vries E de, Neumann M, et al. Incidence, Prevalence and Future Trends of Primary Basal Cell Carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91:24-30.
2. Kiiski V, Vries E de, Flohil SC, et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*



Figuur 2. Mohs micrografische chirurgie onderooglid.
 A: Micronodulair basaalcelcarcinoom onderooglid links, primaire excisie met MMS.
 B: Mohs defect na twee rondes, snijvlakken vrij.
 C: Sluiting van het defect met nasojugale transpositieflap.
 D: Resultaat drie maanden postoperatief.

2010;146(8):848-55.

3. Flohil SC, Dorst AM van, Nijsten T, et al. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinomas: appropriateness of 'Rotterdam' criteria and predictive factors for three or more stages. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Oct 8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04696.x.

SAMENVATTING

De demografische ontwikkeling en de prognose van stijgende incidentiecijfers van non-melanoma skin cancer (NMSC) in Nederland leggen grote druk op de dermato-oncologische zorg. De afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) biedt het volledige palet aan van dermato-oncologische behandelingen, inclusief Mohs micrografische chirurgie. Voor patiënten met complexe huidtumoren is er door een actieve samenwerking met meerdere disciplines binnen het UMCG een multidisciplinair draagvlak ontstaan waarin de dermatoloog voor het stroomlijnen van zorgprocessen een prominente rol heeft gekregen.

TREFWOORDEN

Universitair Medisch Centrum Groningen – Mohs micrografische chirurgie – multidisciplinair – non-melanoma skin cancer

SUMMARY

Demographics and the prognosis of increasing incidence data for non-melanoma skin cancer in the Netherlands results in growing pressure on dermato-oncological caregivers. The department of dermatology in the University Medical Centre Groningen offers the full range of dermato-oncological treatments including Mohs micrographic surgery. For patients with complex skin tumors, there has been a shift from a monodisciplinary dermatologic to a multidisciplinary approach. The dermatologists of the department attend different multidisciplinary oncological clinics where they play an important role in the co-ordination of dermato-oncological care.

KEYWORDS

University Medical Centre Groningen – Mohs micrographic surgery – multidisciplinary – non-melanoma skin cancer

Spiny folliculaire hyperkeratose door vemurafenib, een BRAF-remmer

E. Spoorenberg¹, N. Molders², S.H. Kardaun²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

E. Spoorenberg

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: e.spoorenberg@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 70-jarige patiënte met gemetastaseerd melanoom bezocht medio 2011 onze polikliniek in verband met een sinds zes dagen bestaande huiduitslag. Deze ontwikkelde zich vanaf vier dagen na het starten van vemurafenib, een selectieve BRAF-remmer, gebruikt in een dosering van 240 mg 2dd4. De afwijkingen begonnen als schilferende, jeukende roodheid in het gelaat, zich uitbreidend naar het lichaam. Na enkele dagen volgden sterk jeukende kleine huidkleurige tot geelwitte bultjes in het gelaat en op borst, buik, rug en armen. Tevens was sprake van een geleidelijk toenemende gele verkleuring van de tepels. Haar dermatologische voorgeschiedenis was verder blanco.

Dermatologisch onderzoek

In het gelaat zagen wij een vurig deels squameus erytheem met op de wangen gelige seborrhoïsche crustae. Verder verspreid in het gelaat enkele miliaire bleke huidkleurige gesteelde deels hyperkeratose papeltjes, merendeels op een erythemateuze bodem. Deze kleine papels waren ook gedissemineerd aanwezig op de rest van het lichaam, vooral op het bovenlichaam en de armen. Opvallend was ook de gelige hyperkeratose van de tepels (zie figuur 1a,b,c). Handpalmen en voetzolen bleven gespaard. Lymfeklieren waren niet palpabel.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek:

Een biopt van een papel van de wang rechts toont focaal *spike-like* orthoparakeratose bij sterk gedilateerde haarfollikels gevuld met een hoornplug. In de onderliggende dermis enige solaire elastose en een gering perivascuair lymfocytair ontstekingsinfiltraat (zie figuur 1d).

Laboratoriumonderzoek:

Behoudens een geringe wisselende eosinofilie in het bloedbeeld (1,4-6,2%) (niet gerelateerd aan dosering vemurafenib) en een verhoogde CRP (47 mg/l), verder geen afwijkingen.

Diagnose

Spiny folliculaire hyperkeratose (SFH) als gevolg van vemurafenib bij een patiënte met gemetastaseerd melanoom.

Therapie en beloop

Patiënte werd in eerste instantie behandeld met een emolliens en lokale corticosteroïden klasse 3 in afbouwschema. Adequate zonprotectie werd geadviseerd. Acht dagen later zagen we haar terug in verband met toename van de huidafwijkingen en jeukklachten. In overleg met haar oncoloog werd besloten vemurafenib tijdelijk te staken. Tevens werd prednisolon gestart in een dosering van 30 mg per dag in combinatie met een sederend antihistaminicum, met een goed effect zowel op de klachten als op de huidafwijkingen. De prednisolon werd afgebouwd in veertien dagen. Hierna werd vemurafenib herstart in een dosering van 240 mg 2dd3 met wederom een toename van de huidafwijkingen. Na dosisverlaging tot 240 mg 2dd2, twee weken later, verdween de jeuk en verbeterde het huidbeeld, dat gedurende een follow-up van twee maanden stabiel bleef. Vier maanden na starten van vemurafenib presenteerde patiënte zich met een snel groeiende nodus op de linkeronderarm van 29x30 mm, histologisch passend bij een goed gedifferentieerd planocellulair carcinoom (PCC). Daaropvolgend ontstonden meerdere huidtumoren passend bij PCC's en keratoacanthomen. Vemurafenib werd negentien



Figuur 1a en b. Miliare bleke huidkleurige gesteelde deels hyperkeratotische papeltjes gedissemineerd op de romp. 1c. Gelige hyperkeratose van de tepels. 1d. H&E-kleuring (10x).

maanden na start gestaakt in verband met progressie van het gemetastaseerd melanoom. Een maand later overleed patiënte op 71-jarige leeftijd door de gevolgen van het melanoom.

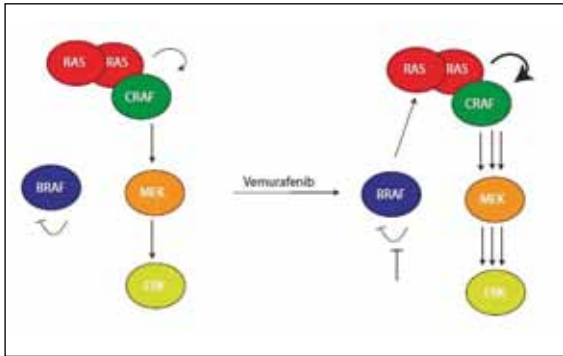
BESPREKING

De mitogeengeactiveerde proteïne kinase (MAPK)-*pathway* is betrokken bij de regulatie van celproliferatie, overleving en differentiatie. Bij het melanoom is met name de RAS/RAF/MEK/ERK MAPK-*pathway* belangrijk, waarbij aanhoudende ERK-activatie zorgt voor proliferatie van melanocyten. De RAF-familie omvat drie eiwitten: ARAF, BRAF en CRAF (ook wel RAF1 genoemd). Bij cutane melanomen is BRAF de meest frequent gemuteerde proteïne kinase, met mutaties in ongeveer 60% van de tumoren.¹ Bij deze mutanten heeft 90% op codon 600 (BRAF V600E) een substitutie van glutaminezuur voor valine, hetgeen leidt tot hyperactivatie van de cascade.

Vemurafenib is een potente BRAF-remmer bij de behandeling van gemetastaseerd melanoom bij patiënten met een V600E-mutatie. De remming van mutant BRAF leidt tot reductie van gefosforyleerd ERK en cycline D1, waardoor de cellulaire proliferatie afneemt. In fase I/II klinische trials hadden patiënten met stadium IV-BRAF V600E-gemuteerde melanomen, behandeld met vemurafenib met de aanbevolen dosering van 960 mg zdd, in ongeveer 80% een partiële of complete respons.²

Frequente bijwerkingen zijn onder andere artralgieën (21%), huiduitslag (18%) en vermoeidheid (13%).³

De meest opvallende bijwerking was het optreden van keratoacanthomen (KA) en planocellulaire carcinoomen (PCC) bij 15-30% van de patiënten.² Gedacht wordt dat deze bijwerking ontstaat door paradoxale activatie van de MAPK-pathway door RAF-remmers in de aanwezigheid van oncogene RAS in keratinocyten. Bij aanwezigheid van een oncogeen RAS, houdt BRAF zichzelf in inactieve vorm door zijn eigen kinaseactiviteit. Wanneer BRAF geremd wordt door RAF-remmers zoals vemurafenib, vervalt deze rem en verplaatst BRAF zich naar de plasmamembraan waar het bindt aan CRAF. De hierdoor ontstane verhoogde CRAF-activiteit zorgt vervolgens voor verdere activatie van de cascade met uiteindelijk toename van cellulaire proliferatie in keratinocyten en ontstaan van onder andere PCC's (zie figuur 2).⁴⁻⁶ Su et al vonden in 60% van de gevonden PCC's en KA's in patiënten behandeld met vemurafenib een RAS-mutatie, met als meest voorkomende HRASQ61L.⁷ Verder had 78% van hun patiëntengroep een voorgeschiedenis en klinische tekenen van chronische zonbeschadiging. De hypothese is dan ook dat RAS-geactiveerde keratinocyten aanwezig zijn in premaligne laesies, en wanneer deze worden blootgesteld aan RAF-remmers, de balans overschreden wordt met verdere ontwikkeling tot cutane maligniteiten. Dit verklaart tevens dat PCC's zich vooral ontwikkelen in de eerste 8-12 weken na starten van vemurafenib en vaker voorkomen bij patiënten met chronische zonbeschadiging.⁸ Naast maligne, zijn er ook verscheidene benigne cutane bijwerkingen van vemurafenib beschreven die geassocieerd zijn met abnormale folliculaire keratinisatie. Eén daarvan is spiny follicular hyper-



Figuur 2. Paradoxe CRAF-activatie bij gebruik BRAF-remmers.

Bron: Heidorn et al, Cell 2010.

keratosis (SFH), waarmee onze patiënte zich presenteerde. Andere benamingen hiervoor zijn onder andere spiny follicular keratoderma, hyperkeratotic spicules, filiform hyperkeratosis, parakeratotic horns en follicular hyperkeratosis.⁹ Tot nu toe zijn slechts twee andere casus beschreven met SFH bij gebruik van vemurafenib, waarbij dezelfde hyperkeratotische papels werden gezien.¹⁰⁻¹¹ SFH zou mogelijk vaker voorkomen na behandeling met sorafenib, een non-specifieke RAF-kinaseremmer. Zo beschrijft de studie van Franck et al SFH bij 9 van de 43 patiënten (21%), met een mediaan van 82 dagen (range 9-164) na starten van sorafenib. Bij onze patiënte ontstonden de eerste hyperkeratotische huidrupties al binnen twee weken. In tegenstelling tot eerder genoemde studie bleek de ernst van SFH bij onze casus dosisafhankelijk te zijn. Bovendien waren de casus met SFH bij sorafenib asymptomatisch, waardoor dosisaanpassing of andere maatregelen onnodig waren, terwijl onze patiënte heftige jeukklachten had, leidend tot tijdelijk staken, dosisaanpassing, en systemische symptoombestrijding. Het onderliggend mechanisme is waarschijnlijk ook de abnormale MAPK-pathway-signalering door toegenomen CRAF-activiteit. Of onderliggende RAS-mutaties deze abnormale signalering beïnvloeden, zoals bij de maligne huidafwijkingen, is nog onbekend.

SFH is ook beschreven bij een niertransplantatiepatiënt behandeld met ciclosporine¹², bij een patiënt met monoclonale gammopathie¹³, en bij lymfomen en andere maligne aandoeningen.¹⁴

Gezien de hypothese van toegenomen MEK/ERK-activatie in RAS-gemuteerde keratinocyten door BRAF-remmers, werd gesuggereerd patiënten gelijk-tijdig te behandelen met een MEK-remmer. Recente trials met deze combinatietherapie laten inderdaad zien dat de ontwikkeling van PCC's hierbij minder vaak lijken voor te komen vergeleken met de eerdere monotherapie.¹⁵ Mogelijk dat de nabije toekomst een oplossing biedt voor de eerder genoemde ongewenste bijwerkingen door abnormale folliculaire keratinisatie tijdens gebruik van vemurafenib.

LITERATUUR

- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(9):809-19.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
- Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464(7287):427-30.
- Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140(2):209-21.
- Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010;464(7287):431-5.
- Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366(3):207-11.
- Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3):316-21.
- Franck N, Barete S, Moguelet P, et al. Spiny follicular hyperkeratosis eruption: a new cutaneous adverse effect of sorafenib. *J Clin Oncol* 2010;28(31):e640-2.
- Boyd KP, Vincent B, Andea A, Conry RM, Hughey LC. Nonmalignant cutaneous findings associated with vemurafenib use in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1375-9.
- Huang V, Hepper D, Anadkat M, Cornelius L. Cutaneous toxic effects associated with vemurafenib and inhibition of the BRAF pathway. *Arch Dermatol* 2012;148(5):628-33.
- Izakovic J, Büchner SA, Düggelin M, Guggenheim R, Itin PH. Hair-like hyperkeratoses in patients with kidney transplants. A new cyclosporin side-effect. *Hautarzt* 1995; 46(12): 841-6.
- Paul C, Ferman JP, Flageul B, et al. Hyperkeratotic spicules and monoclonal gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 346-351.
- Osswald SS, Kulick KB, Tomaszewski MM, Sperling LC. Viral-associated-trichodysplasia in a patient with lymphoma: A case report and review. *J Cutan Pathol* 2007;34:721-25.
- Infante JR, Falchook GS, Lawrence DA, et al. Phase I/II study of the oral MEK1/2 inhibitor GSK1120212 dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436. *J Clin Oncol* 2011;29: RA8503.

SAMENVATTING

Een 70-jarige vrouw met gemetastaseerd melanoom presenteerde zich binnen twee weken na starten van vemurafenib met hyperkeratotische huidkleurige papels. Histologisch onderzoek bevestigde de diagnose spiny folliculaire hyperkeratose (SFH).

Vemurafenib is een potente BRAF-remmer bij de behandeling van gemetastaseerd melanoom bij patiënten met een V600E-mutatie. Een frequente bijwerking bij het gebruik van dit middel is de ontwikkeling van multipele planocellulaire carcinomen en keratoacanthomen. Gedacht wordt dat deze bijwerking ontstaat door paradoxale activatie van de MAPK-pathway door RAF-remmers in de aanwezigheid van oncogene RAS in keratinocyten. Naast maligne, kunnen ook benigne cutane bijwerkingen ontstaan, waaronder SFH. Ook bij SFH speelt de paradoxale activatie van de MAPK-pathway waarschijnlijk een rol. SFH bij gebruik van vemurafenib is tot nu toe slechts in twee casus beschreven. Mogelijk zal in de nabije toekomst de combinatie van BRAF-remmers met MEK-remmers een oplossing bieden voor genoemde, ongewenste cutane bijwerkingen van vemurafenib.

TREFWOORDEN

vemurafenib – gemetastaseerd melanoom – spiny folliculaire hyperkeratose

SUMMARY

A 70-year-old female with metastatic melanoma, presented with hyperkeratotic papules on her body within two weeks after starting vemurafenib. Histopathologic examination confirmed the clinical diagnosis of spiny follicular hyperkeratosis (SFH).

Vemurafenib is a selective inhibitor of mutant BRAF V600E in patients with metastatic melanoma. A frequent side-effect is the development of multiple cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas. This is probably induced by the paradoxical activation of the MAPK pathway in keratinocytes with RAS mutations. In addition some non-malignant cutaneous side-effects are known, including SFH. Only two other cases of SFH caused by vemurafenib could be found in the literature. The pathogenesis is probably also based on the paradoxical activation of the MAPK pathway. Combination studies of BRAF- and MEK inhibitors are ongoing and will hopefully provide a solution for the negative, undesired cutaneous side-effects of vemurafenib in the near future.

KEYWORDS

vemurafenib – metastatic melanoma – spiny follicular hyperkeratosis

Strongyloides stercoralis-hyperinfectie bij een harttransplantatiepatiënt

A.S. Aalfs¹, S. van Hattem¹, M.L.A. Schuttelaar²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Mw. A. Susanne Aalfs

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: a.s.aalfs@umcg.nl

Dit artikel is gebaseerd op van Hattem S, Schuttelaar ML. Disseminated strongyloidiasis caused by heart donor-to-host transmission presenting with purpura. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Jun;35(4):e149-50

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 36-jarige man werd in consult gezien op verzoek van de afdeling Cardiologie in verband met

sinds 2 weken bestaande niet-symptomatische huidafwijkingen in de heupregio, ontstaan 2 maanden na een harttransplantatie. Enkele dagen voor het optreden van de huidafwijkingen ontstonden gastro-intestinale klachten bestaande uit buikpijn, misselijkheid en diarree. Immunosuppressieve behandeling bestond uit mycofenolaatmofetil, tacrolimus en prednison.

Dermatologisch onderzoek

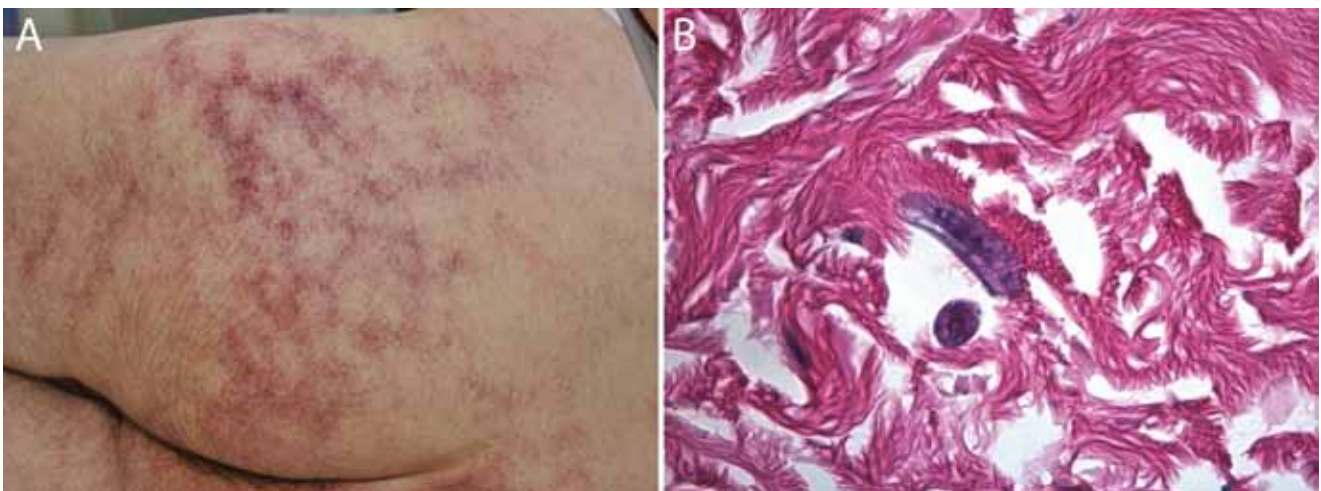
Op de billen doorlopend naar de heupen tot de schaamstreek petechieën en purpura in een reticulair patroon.

Laboratorium onderzoek

Leukocyten aantal en differentiatie, nier- en leverfunctie niet afwijkend, met name geen eosinofilie.

Histologisch onderzoek

Biopt van een purpura op de dij toonde extravasatie van erythrocyten zonder vasculitis, en doorsneden van rondwormlarven tussen de collageenbundels (diameter 12 µm, meerkernig), passend bij *Strongyloides stercoralis*.



Figuur 1.

A. Reticulair patroon van petechiën en purpura op billen, heup en onderrug.

B. *Strongyloides stercoralis*-larve tussen collageen bundels (hematoxyline-eosinekleuring; vergroting 630x).

Microbiologisch onderzoek

Larven werden gevonden in sputum en feces. PCR-analyse van het huidbiopt en van feces bevestigden *Strongyloides stercoralis*. Onderzoek van de urine, liquor en bipten van de maag en het hart toonden geen *Strongyloides*-larven.

Retrospectief uitgevoerde ELISA van serum van de patiënt en zijn partner vóór de transplantatie waren negatief voor *Strongyloides stercoralis*. Spijtserumonderzoek (ELISA) van de donor was duidelijk positief voor *Strongyloides stercoralis* (>1: 2560, cut-off <1: 40). De donor bleek afkomstig uit Suriname, een endemisch land voor *Strongyloides*.

Diagnose

Strongyloides stercoralis hyperinfectie door transmissie via het donorhart.

Therapie en beloop

Dankzij de snelle diagnose met behulp van het huidbiopt kon onmiddellijke behandeling worden gestart bestaande uit ivermectine 18 mg/dag gedurende 8 dagen in combinatie met albendazol 800 mg/dag gedurende 11 dagen. De petechiën verdwenen hierop volledig in de loop van 10-14 dagen. Ook de feces-PCR werd en bleef negatief voor *Strongyloides* en de patiënt overleefde.

BESPREKING

Strongyloides stercoralis (*S. stercoralis*) is een rondworm (nematode), waarmee tientallen miljoenen mensen geïnfecteerd zijn wereldwijd, met name in de (sub)tropen, maar ook in de VS, Europa en Azië.¹ Risicofactoren voor een infectie met *S. stercoralis* zijn een bezoek aan endemische gebieden en werkzaamheden in landbouw of kolenmijnen.^{1,2}

De levenscyclus van de *S. stercoralis* is complex. Tijdens deze cyclus komen zowel infectieuze (filariforme) als niet-infectieuze (rhabditiforme) larven voor. Filariforme larven die zich in de grond bevinden, penetreren de intacte huid. De larven bereiken via de bloedbaan de longen (alveoli). Via de bronchi en trachea komen de larven door ophoesten in de farynx. Na doorslikken bereiken ze de dunne darm en vestigen zich in de darmmucosa, waar ze uitgroeien tot vrouwelijke wormen. De vrouwelijke wormen leggen eieren met rhabditiforme larven die worden uitgescheiden met de faeces. Afhankelijk van omgevingsfactoren ontwikkelen rhabditiforme larven zich tot vrijlevende wormen of tot filariforme infectieuze larven. Soms kunnen rhabditiforme larven zich vóór excretie in de dunne darm transformeren tot filariforme larven en door penetratie van de dunne darmwand of de perianale huid tot auto-infectie leiden.^{1,2,3}

Een *S. stercoralis*-infectie verloopt doorgaans zonder symptomen. De wormen kunnen zich jaren in de darmen bevinden zonder klachten te geven. Klinische manifestaties van een *S. stercoralis*-infectie zijn grotendeels te relateren aan de cyclus. Huidpenetratie wordt meestal niet opgemerkt, maar kan ter plaatse klachten geven van jeuk. Indien de

larven in de huid migreren kan het beeld van larva currens ontstaan: een sterk jeukende veelal lineaire urticariële huidafwijking die in de peri-anale regio en schaamstreek verklaard wordt door auto-infectie.^{4,5} Een *S. stercoralis*-infectie kan ook chronische urticaria geven.^{4,5} De longpassage kan klachten geven van hoesten, kortademigheid en verlengd expirium, soms ook koorts en vluchtige longinfiltraten. In de darmen kunnen de larven diarree, buikpijn, misselijkheid en verminderde eetlust tot gevolg hebben.²

Van hyperinfectie wordt gesproken bij een versnelde, ongecontroleerde auto-infectie bij immuun gecompromitteerde patiënten (gebruik van immuunsuppressiva, transplantatiepatiënten, hematologische maligniteiten).⁶ Bij hyperinfectie is sprake van een massale invasie van filariforme larven die in vele weefsels en organen kunnen dissemineren zoals hersenen, lever, nieren, hart en cutane en subcutane weefsels en veroorzaken haemorrhagieën door het stuk gaan van capillairen. Dit gaat samen met een inflammatoire reactie en kan leiden tot infecties met andere micro-organismen (voornamelijk gram-negatieve bacteriën). Purpura en petechiën als cutane manifestatie van een *S. stercoralis*-infectie zijn zeldzaam en uitsluitend beschreven bij hyperinfectie. De purpura ontstaan door migratie van de larven vanuit de bloedbaan door de vaatwanden naar de superficiële dermis. De incidentie van hyperinfectie is laag, maar de mortaliteit is 50-70%.^{1,2,3}

In de literatuur zijn drie fatale gevallen van strongyloidiasis in harttransplantatiepatiënten beschreven. Bij deze patiënten bleek retrospectief sprake van een chronische infectie welke overging in een hyperinfectie door hun immuun gecompromitteerde status na de transplantatie.⁷⁻⁹

Voor het stellen van de diagnose is een goede anamnese van belang waarbij gevraagd moet worden naar cutane, pulmonale en gastro-intestinale klachten en verblijf in een endemisch gebied (Suriname, Thailand, Indonesië, Oost-Europa). Bij een chronische infectie heeft 50-80% van de patiënten een perifere eosinofilie. Dit is bij een hyperinfectie doorgaans niet het geval door gebruik van immuunosuppressiva.⁷ De diagnose wordt gesteld door het aantonen van larven in de faeces. Het aantal *Strongyloides*-larven is veelal laag (vooral bij chronische infectie) waardoor een direct preparaat en de concentratiemethode van Ridley onvoldoende sensitief zijn. De gebruikelijke methode voor het aantonen van *Strongyloides* in faeces is Baerman, met een sensitiviteit van ongeveer 85% (bij 3 tot 4 maal herhaling). Voor het diagnosticeren van chronische *Strongyloides*-infecties neemt serologisch onderzoek met behulp van ELISA een belangrijke plaats in. Serologisch onderzoek is echter niet specifiek: infecties met filariasis of *Ascaris* spp. kunnen vals-positieve reacties geven.^{2,3,5,10,11}

Bij de behandeling is ivermectine 200 µg/kg éénmalig eerste keus. Tweede keus is albendazole 2 dd 400mg gedurende 3 dagen. De behandeling bij hyperinfectie bestaat uit ivermectine 200 µg/kg

gedurende langere tijd (ten minste 3 dagen) gecombineerd met albendazole zdd 400mg gedurende 14 dagen.^{12,13}

Deze casus beschrijft een harttransplantatiepatiënt met een *S. stercoralis*-hyperinfectie, waarbij transmissie via het donorhart heeft plaatsgevonden. Hyperinfectie door besmetting via donororganen is eerder beschreven na nier-, pancreas- en darmtransplantaties.⁹ Transmissie van de *S. stercoralis* via een donorhart is niet eerder beschreven.

LITERATUUR

- Marcos LA, Terashima A, DuPont HL, et al. Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2008;102:314-8.
- Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides Stercoralis in the immunocompromised population. *Clinical microbiology reviews* 2004;208-217.
- Barsoum RS. Parasitic infections in organ transplantation. *Experimental and clinical transplantation* 2004;2(2):258-67.
- Kuster LC von, Genta RM. Cutaneous manifestations of Strongyloidiasis. *Arch Dermatol* 1988;124:1826-30.
- Ly MN, Bethel SL, Usmani AS, et al. Cutaneous Strongyloides stercoralis infection: an unusual presentation. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):S157-60.
- Concha R, Harrington W Jr, Rogers AI. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:203-11.
- El Masry HZ, O'Donnell J. Fatal strongyloides hyperinfection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1980-3.
- Schaeffer MW, Buell JF, Gupta M, et al. Strongyloides hyperinfection syndrome after heart transplantation: case report and review of the literature. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:905-11.
- Mizuno S, Iida T, Zendejas I, et al. Strongyloides hyperinfection syndrome following simultaneous heart and kidney transplantation. *Transpl Int* 2009;22:251-3.
- Medische parasitologie, 2005;7:3:137-41.
- Polderman AM, Blotkamp J, Verweij JJ. De serodiagnostiek van Strongyloides-infecties. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1999;24:60-5.
- Buikhuisen WA, Wetsteyn JCFM, Gool T van, et al. Recidiverende, jeukende en zich verplaatsende huidafwijkingen bij (voormalige) tropenreizigers: Strongyloides. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146(10).
- Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(4):458-63.

SAMENVATTING

Beschreven wordt een patiënt met niet-symptomatische petechieën en purpura in een reticulair patroon op de billen en in de heupregio twee maanden na harttransplantatie. De huidafwijkingen werden voorafgegaan door gastro-intestinale klachten. Deze symptomen bleken te worden veroorzaakt door een *Strongyloides stercoralis*-hyperinfectie. Transmissie heeft plaatsgevonden via het donorhart.

TREFWOORDEN

petechiën – purpura – hyperinfectie

SUMMARY

A heart transplantation patient with asymptomatic reticular petechiae and purpura on thighs and buttocks is described. Gastrointestinal manifestations preceded the skin manifestations. The symptoms were caused by a *Strongyloides stercoralis* hyperinfection, transmitted to the patient via the donor heart.

KEYWORDS

petechiae – purpura – hyperinfection

Een kind met pustels en een aardbeientong: een diagnostisch dilemma

M.S. Bruijn¹, dr. S.H. Kardaun²

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen

Correspondentieadres:

Drs. M.S. Bruijn

Universitair Medisch Centrum Groningen

Afdeling Dermatologie

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

E-mail: m.s.bruijn@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 3-jarig Soedanees jongetje, bekend met constitutioneel eczeem en chronische adeno-tonsillitiden, werd eind februari opgenomen op de afdeling kindergeneeskunde wegens 6 dagen bestaande hoge koorts rond 40 graden, buikpijn gepaard gaande met diarree en braken. In de thuissituatie was paracetamol tot zdd 1000 mg toegediend sinds 5 dagen. Een dag na opname ontwikkelde patiëntje een gegeneraliseerd jeukend huidbeeld. Door de kinderarts

werd gedacht aan de ziekte van Kawasaki, maar omdat het huidbeeld hiervoor atypisch was, werd de dermatoloog in consult gevraagd.

Bij navragen had patiëntje naast paracetamol geen andere medicatie gebruikt, komt in de familie geen psoriasis voor en had hij recent geen keel- en of luchtwegklachten of artritis. Patiëntje onderging vier maanden geleden een tonsillectomie welke ongecompliceerd verliep.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werd een ziek jongetje gezien, tachypnoïsch en geprikkeld met een temperatuur van 39,4°C.

Bij inspectie werd een gegeneraliseerd exantheem met enig oedeem en multipole, over het gehele lichaam aanwezige, niet-folliculair gebonden miliaire pustels gezien (figuur 1). Tevens zagen wij zwelling, een fissuur en erytheem van de lippen met schilfering, een rode gezwollen tong en fors geïnjecteerde conjunctivae met exsudaat. Het gebit toonde uitgebreide cariës, de nagels waren niet afwijkend. Onderzoek van hart, longen en abdomen toonde geen afwijkingen. Cervicale lymfklieren waren palpabel.

Differentiële diagnose

Gezien het huidbeeld werd naast de ziekte van Kawasaki gedacht aan acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) op basis van paracetamol ofwel een virale infectie, met als differentiaal diagnose acute pustulosis in het kader van een streptokokkeninfectie of acute psoriasis pustulosa.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt van het rechteronderbeen toonde plaatselijk subcorneale, intraepitheliale spongiforme pustels, enkele necrotische keratinocyten en geringe spongiose. Daarnaast gering oedeem in de papillaire dermis en een perivascular, deels interstitieel uitbreidend lymfocytair ontstekingsinfiltraat met hierin neutrofiële en enkele eosinofiele granulocyten. Aanwijzingen voor vasculitis ontbraken. Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytose



Figuur 1. Niet-folliculaire miliaire pustels bovenbeen.

van $21.1 \times 10^9/l$ ($5.5 - 14.5 \times 10^9/l$), met neutrofilie $14.8 \times 10^9/l$ ($1.5 - 8.5 \times 10^9/l$), eosinofilie $2,52 \times 10^9/l$ ($<0.4 \times 10^9/l$), CRP 124 mg/l ($<10 \text{ mg/l}$), BSE 58 mm/uur ($3-13 \text{ mm/uur}$), Hb 5.4 mmol/l ($7.4-9 \text{ mmol/l}$), trombocytose (in de tweede ziekteperiode) $645 \times 10^9/l$ ($150-450 \times 10^9/l$), ALAT 56 U/l ($<45 \text{ U/l}$).

Urineteststriponderzoek toonde leukocyten ++, nitriet -, erythrocyten +.

Bloed-, keel-, faeces- en urinekweken waren negatief. Virusserologie voor meer dan 30 virussen waaronder ECHO-virus, cytomegalovirus, epstein-barrvirus, hepatitis B en parvo B19-virus waren negatief. De anti-streptolysine titer (AST) was verhoogd (1230 IU/ml ; $N < 160 \text{ IU/ml}$) en anti-DNAse B normaal (257 E/ml ; $N < 370 \text{ E/ml}$). Beeldvormend onderzoek (X-thorax, echocardiogram en ECG): geen bijzonderheden.

Diagnose

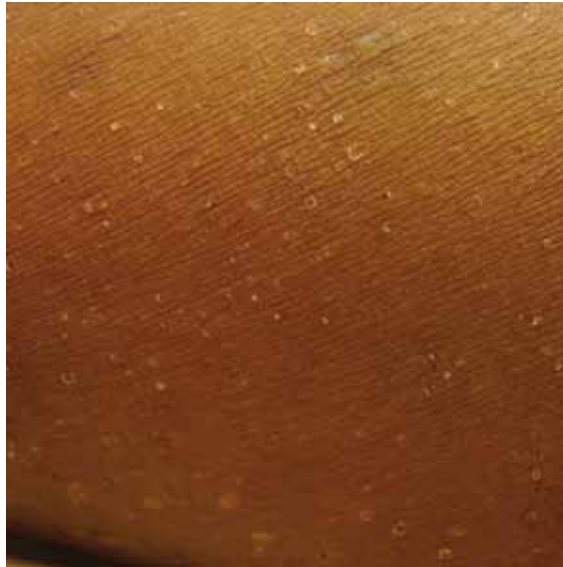
De diagnose AGEP werd gesteld op het klinische beeld en het aanvullend onderzoek, al kon dit niet alle verschijnselen en laboratoriumafwijkingen verklaren. Een samenloop met de ziekte van Kawasaki (incomplete vorm) leek dan ook niet uitgesloten.

Beleid en beloop

Patiëntje werd behandeld met ORS (Oral Rehydration Solution) per sonde. De behandeling van AGEP bestond uit het staken van paracetamol als mogelijk causale factor. Gezien het risico op ernstige (cardiale) complicaties bij de ziekte van Kawasaki, werd behandeling met immuunglobulinen intraveneus (IVIG) en acetylsalicylzuur gestart. Patiëntje kreeg eenmalig 30 g IVIG gevolgd door 5 dagen 1400 mg IVIG en acetylsalicylzuur 60 mg/dag gedurende 6 weken. Binnen 2 dagen na start met IVIG was de koorts verdwenen en op dag 4 begon de huid te genezen met miliaire postpustuleuze desquamatie (figuur 2). 2 tot 3 weken na starten met IVIG begon vervelling van handen en voeten. Epicutaan allergologisch onderzoek 5 maanden later met verpulverde tabletten paracetamol puur, 30% opgelost in water en 30% opgelost in vaseline was negatief. Patiëntje werd desondanks geadviseerd geen paracetamol meer te gebruiken. Bij follow-up tot ruim een jaar later bleek geen sprake van hartafwijkingen en waren huidafwijkingen niet opnieuw opgetreden.

BESPREKING

AGEP is een zeldzaam ziektebeeld en wordt gekenmerkt door het acuut optreden van multiple non-folliculaire steriele pustels op oedemateus erytheem.^{1,2,3} Meestal gaat dit gepaard met hoge koorts ($>38^\circ\text{C}$) welke gelijktijdig dan wel enkele dagen voor het optreden van de huidafwijkingen ontstaat. AGEP begint vaak in het gezicht of de intertrigineuze gebieden waarna het uitbreidt naar de romp en ledematen. Bij 20% van de gevallen kunnen slijmvliezen meedoen, meestal betreft dit het mondslijmvlies.¹ Tevens treedt in het bloedbeeld frequent



Figuur 2. Postinflammatoire pinpoint desquamatie.

leukocytose met neutrofilie, soms milde eosinofilie, op.^{1,2,3} Betrokkenheid van andere organen bij AGEP is doorgaans gering of afwezig. Zo kunnen soms lymfadenopathie, lichte nier- en leverfunctiestoornissen gezien worden. De veel gebruikte EuroSCAR validatie score voor AGEP (tabel 1) resulteerde bij ons patiëntje in een 'definite AGEP'. AGEP heeft een incidentie van 1-5 per 1.000.000 en een mortaliteit van 1-2%.⁴ Het merendeel (90%) van deze reacties lijkt te berusten op een subtype IV-d allergische reactie op medicijnen, meestal antibiotica (vaak β -lactam antibiotica).⁵ Hoewel zeldzaam bij kinderen, is AGEP bij kinderen gemeld na behandeling met antibiotica (onder andere aminopenicilline) maar ook met paracetamol.^{6,7} Er zijn echter ook aanwijzingen dat bacteriële en virale infecties (voornamelijk parvo B19, coxsackievirus, cytomegalovirus, mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae) dit ziektebeeld kunnen veroorzaken.⁸ In tegenstelling tot bij volwassenen worden virale infecties relatief vaker genoemd als oorzaak bij kinderen. Serologisch onderzoek bij patiëntje naar de meest voorkomende virale infecties was evenwel negatief. Hierdoor leek paracetamol, enkele malen beschreven bij AGEP, toch waarschijnlijker als oorzaak.^{6,7,9-11} Aanvankelijk werd aan de ziekte van Kawasaki gedacht gezien het acute begin met aanhoudend hoge koorts, de lipafwijkingen, de op een aardbeientong lijkende tong en medebetrokkenheid van handen en voeten bij het oedeem en erytheem, gevolgd door acrale vervellingen na enkele weken. De ziekte van Kawasaki is een systemische vasculitis die vooral tijdens de winter en vroeg in de lente op kindereleeftijd voorkomt met een incidentie variërend van 12 tot 218 per 100.000. De hoogste incidentie wordt gezien bij kinderen van Aziatische, gevolgd door die van Afro-Amerikaanse afkomst. Bijna 85% van alle gevallen treedt op tussen de leeftijd van 6 maanden en 5 jaar waarbij jongens vaker zijn aangedaan dan meisjes (ratio 1,4:1).^{12,13} Hoewel een infectieuze oorzaak wordt vermoed, is de exacte etiologie onbekend; een genetische predispositie wordt veronder-

Tabel 1. EuroSCAR validatiescore voor AGEP.²

Variable		Score	
Morphology	Pustules	Typical	+2
		Compatible	+I
		Insufficient	0
	Erythema	Typical	+2
		Compatible	+I
		Insufficient	0
	Distribution/pattern	Typical	+2
		Compatible	+I
		Insufficient	0
	Postpustular desquamation	Yes	+I
No/ insufficient		0	
Course	Mucosal involvement	Yes	-2
		No	0
	Acute onset (≤10 d)	Yes	0
		No	-2
	Resolution ≤ 15 d	Yes	0
		No	-4
	Fever ≥ 38°C	Yes	+I
		No	0
Neutrophils ≥ 7000/mm ³		Yes	+I
		No	0
Histology	Other disease		-10
	Not representative/ no histology		0
	Exocytosis of poly morphonuclear neutrophils		+I
	Subcorneal and/or intraepidermal nonspongiform or NOS pustules with papillary edema or subcorneal and/or intraepidermal spongiform or NOS pustules without papillary edema		+2
	Spongiform subcorneal and/or intraepidermal pustels with papillary edema		+3

NOS= not otherwise specified.

Interpretation: ≤0 no, 1-4 possible, 5-7 probable, 8-12 definite AGEP.

steld. De diagnose van dit syndroom berust op de aanwezigheid van persisterende koorts (≥ 5 dagen) met daarbij ten minste vier van de vijf volgende klassieke criteria: polymorf exantheem, bilaterale non-exsudatieve conjunctivitis, veranderingen van de orale mucosa, cervicale lymfadenopathie en erytheem en/of oedeem van handen en voeten, vaak in een later stadium gevolgd door karakteristieke acrale vervellingen.^{12,13} Het ziektebeeld wordt als incompleet of atypisch beschouwd als naast persisterende koorts aan 2 of 3 van de bovenstaande criteria wordt voldaan, wat bij patiëntje het geval was.¹⁴ Alhoewel specifieke diagnostische laboratoriumbepalingen ontbreken voor de ziekte van Kawasaki, kan leukocytose met linksverschuiving, een verhoogde bezinking en CRP, trombocytose, anemie en een milde stijging van transaminasen deze diagnose onder-

steunen; deze laboratoriumafwijkingen werden tevens gevonden.¹³ Een deel van deze afwijkingen kan echter ook bij AGEP optreden. Het polymorfe exantheem bij de ziekte van Kawasaki bestaat uit een wisselend en variabel maculeus exantheem (morbilliform, scarlatiniform) maar ook urticaria met grote erythemateuze plaques en erythema multiforme-achtige huidafwijkingen zijn beschreven.¹³ Pustels, zij het veel minder uitgebreid dan bij AGEP, en vesikels worden slechts zelden (5%) aangetroffen.¹⁴ De belangrijkste complicatie bij de ziekte van Kawasaki, ook bij de incomplete of atypische vorm, is het ontstaan van coronaire arteriële aneurysmata (20-25%) wat kan leiden tot myocardinfarct, aritmieën en uiteindelijk de dood.^{13,14} Door vroegtijdige behandeling met IVIG in combinatie met acetylsalicylzuur wordt het risico op de

gevreesde coronaire arteriële afwijkingen teruggebracht tot 4-5%.^{13,14,15} Het tijdig stellen van diagnose en start met IVIG is daardoor van groot belang. Aangezien een (incomplete) vorm van de ziekte van Kawasaki bij ons patiëntje niet kon worden uitgesloten, werd besloten te starten met IVIG gecombineerd met acetylsalicylzuur.

Pustulosis acuta generalisata (PAG) door een β -hemolytische streptokokgroep A werd tevens overwogen, mede gezien de verhoogde AST. Deze verhoogde titer zou echter ook kunnen passen bij de recidiverende tonsilitiden waar patiëntje mee bekend was, alsmede bij het slecht onderhouden gebit met uitgebreide cariës. PAG wordt meestal bij kinderen van 4-8 jaar gezien en veroorzaakt een symmetrische eruptie van steriele, non-folliculaire pustels, omgeven door een inflammatoire halo, op een verder normale huid. Remissie treedt op onder antibiotische behandeling of soms spontaan.¹⁶ Zowel kliniek als beloop bij patiëntje pasten niet goed bij PAG.

Differentiaal diagnostisch werd voorts nog psoriasis pustulosa overwogen. Dit leek achteraf minder waarschijnlijk gezien het acute ontstaan, de snelle genezing en recent gestarte medicatie in combinatie met het histologisch beeld met daarin tevens eosinofiele granulocyten, necrotische keratinocyten, en een gemengdcellig zich interstitieel uitbreidend infiltraat, wat eerder voor AGEP pleit.¹⁷

Andere differentiaal diagnostische overwegingen voor AGEP waren drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), IgA pemphigus en subcorneale pustulaire dermatose. Bij DRESS zijn pustels, indien aanwezig, minder uitgesproken, voornamelijk gelokaliseerd op de bovenste lichaams helft en folliculair gebonden. Behalve lymfklierzwellingen op meerdere lokalisaties is doorgaans sprake van uitgesproken eosinofilie, duidelijk meedoen van andere organen als lever, nieren en longen, en een langduriger ziektebeeld. Ook IgA pemphigus en subcorneale pustulaire dermatose waren onwaarschijnlijk. Deze beginnen minder acuut en hebben een geprotaheerd beloop met een ander klinisch en histologisch beeld.

Bij de hierboven beschreven casus was in de acute fase sprake van een diagnostisch dilemma. Achteraf lijkt sprake te zijn geweest van een combinatie van AGEP en een incomplete vorm van de ziekte van Kawasaki. Epicutane allergietesten met de verdachte geneesmiddelen kunnen bij AGEP helpen het veroorzakende middel op te sporen en daarmee de diagnose ondersteunen. Bij AGEP zijn deze testen in circa de helft van de gevallen positief. Dit percentage ligt hoger bij enkele antibiotica, terwijl paracetamol daarentegen vaak negatieve testuitslagen geeft.¹⁸

In geval van een diagnostisch dilemma in de acute fase kan het noodzakelijk zijn meerdere behandeltrajecten gelijktijdig in te stellen, met name indien niet tijdig ingrijpen kan leiden tot ernstige gevolgen.

LITERATUUR

1. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-8.
2. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9.
3. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol* 2010;20:425-33.
4. Roujeau JC. Neutrophilic drug eruptions. *Clin Dermatol* 2000;18:331-7.
5. Britschi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes, orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:325-31.
6. Sezer E, Sezer T, Koseoglu D, Filiz NO. Acute generalized exanthematous pustulosis in a child. *Pediatr Dermatol* 2007;24:93-5.
7. Umayahara T, Shimauchi T, Fujiyama T, et al. Paediatric acute generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol with high serum levels of interleukin-8 and -22: a case report. *Acta Derm Venereol* 2013;93:362-3.
8. Ersoy S, Paller AS, Mancini AJ. Acute generalized exanthematous pustulosis in children. *Arch Dermatol* 2004;140:1172-3.
9. Coninck AL De, Van Strubarq AS, Pipeleers-Marichal MA, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol. A case with severe hemodynamic disturbances. *Dermatology* 1996;193:338-41.
10. Leger F, Machet L, Jan V, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with paracetamol. *Acta Derm Venereol* 1998;78:222-3.
11. Treudler R, Grunewald S, Gebhardt C, Simon JC. Prolonged course of acute generalized exanthematous pustulosis with liver involvement due to sensitization to amoxicillin and paracetamol. *Acta Derm Venereol* 2009;89:314-5.
12. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.
13. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
14. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:689-97.
15. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.

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

SAMENVATTING

Een 3-jarig Soedanees jongetje werd opgenomen op de afdeling kindergeneeskunde wegens 6 dagen bestaande hoge koorts, buikpijn gepaard gaande met diarree en braken. In de thuissituatie was paracetamol tot zdd 1000 mg toegediend sinds 5 dagen. Een dag na opname ontwikkelde patiëntje een gegeneraliseerd exantheem met enig oedeem en multipele niet-folliculair gebonden miliaire pustels. Tevens zwelling en erytheem van de lippen met enige schilfering, een rode gezwollen tong en fors geïnjecteerde conjunctivae met exsudaat. Er werd gedacht aan de ziekte van Kawasaki. Het huidbeeld was hiervoor echter niet typisch en paste eerder bij acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), met als differentiaal diagnose acute pustulosis generalisata en psoriasis pustulosa. Op basis van de bestaande diagnostische criteria pasten het klinische beeld en aanvullend laboratoriumonderzoek bij zowel AGEP als een atypische of incomplete vorm van de ziekte van Kawasaki. Zekerheidshalve werden beide behandeld. Paracetamol als mogelijke veroorzaker van AGEP werd gestaakt en gezien het risico op ernstige (cardiale) complicaties in het kader van de ziekte van Kawasaki werden immuunglobulinen en acetylsalicylzuur toegediend. Hierna knapte patiëntje klinisch snel op.

TREFWOORDEN

acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis – ziekte van Kawasaki – pustulosis acuta generalisata – psoriasis pustulosa

SUMMARY

A 3-year-old Sudanese boy was admitted to the paediatric department with high fever, stomach pain, diarrhea and vomiting since 6 days. At home he had been treated with 1000 mg acetaminophen since 5 days. One day after hospitalisation he developed a generalized, oedematous, erythematous rash with multiple non-follicular pustules. In addition he had swollen and cracked lips, a red swollen tongue and clear conjunctivitis with exsudative discharge. Kawasaki disease was considered. The skin symptoms, however, were not typical for this diagnosis, but rather compatible with acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Psoriasis pustulosa was also considered. Based on the current diagnostic criteria, the clinical picture and laboratory findings both AGEP and an incomplete Kawasaki disease were possible diagnoses. Just to be safe, both diseases were considered and treated; acetaminophen as a potential causative agent in AGEP was withdrawn and intravenous immunoglobulins and acetylsalicylic acid were immediately started because of the risk of severe (cardiac) complications following Kawasaki. This resulted in a quick resolution of all clinical symptoms.

KEYWORDS

acute generalized exanthematous pustulosis – Kawasaki disease – pustulosis acuta generalisata – psoriasis pustulosa

Vreemdlichaamsgranulomen na siliconen injecties

C.V. Bakker¹, A.H. van Houten², B. Horváth³, J.B. Terra³

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, Medisch Centrum Leeuwarden

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:
Christiaan V. Bakker
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Dermatologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
E-mail: c.bakker@umcg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 57-jarige dame presenteerde zich met een sinds zeven weken bestaande verharding van de huid van de bovenlip. Nadien vond uitbreiding plaats naar de wangen en perioraal. De huidafwijkingen gaven ernstige functionele problemen met eten (microstomia) en bijvoorbeeld lachen. Zeven jaar geleden had zij een cosmetische behandeling met siliconenolie injecties ondergaan door een plastisch chirurg in een privékliniek in verband met beginnende rimpels in de huid boven de bovenlip. Ze was niet in de tropen geweest; verdere anamnese leverde geen diagnostische aanknopingspunten op.

Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de bovenlip, perioraal en op de wangen multipele hard aanvoelende subcutane deels confluerende noduli en nodi (figuur 1A en 1B). Tevens perioraal teleangiëctasieën.

Histologisch onderzoek

De epidermis en dermis tonen geen afwijkingen behoudens solaire elastose. In de subcutis meerdere, scherp begrensde naakte granulomen die bestaan uit histiocyten met daartussen en daaromheen lymfocyten. Verspreid worden opvallend ronde vacuolen in de granulomen aangetroffen, verdacht voor siliconen (figuur 2).

Laboratoriumonderzoek

Bloedbeeld, nierfunctie- en leverfunctiewaarden waren niet afwijkend. De CRP was 6 mg/l (normaalwaarde: <5 mg/l) en ACE 25 U/l (normaalwaarde: 0-45 U/l).

Röntgenonderzoek

Radiologisch onderzoek van de thorax (in twee richtingen) liet geen aanwijzingen zien voor cardiopulmonale pathologie. Met name was er geen bilaterale hilare lymfadenopathie passend bij sarcoïdose te zien.

Diagnose

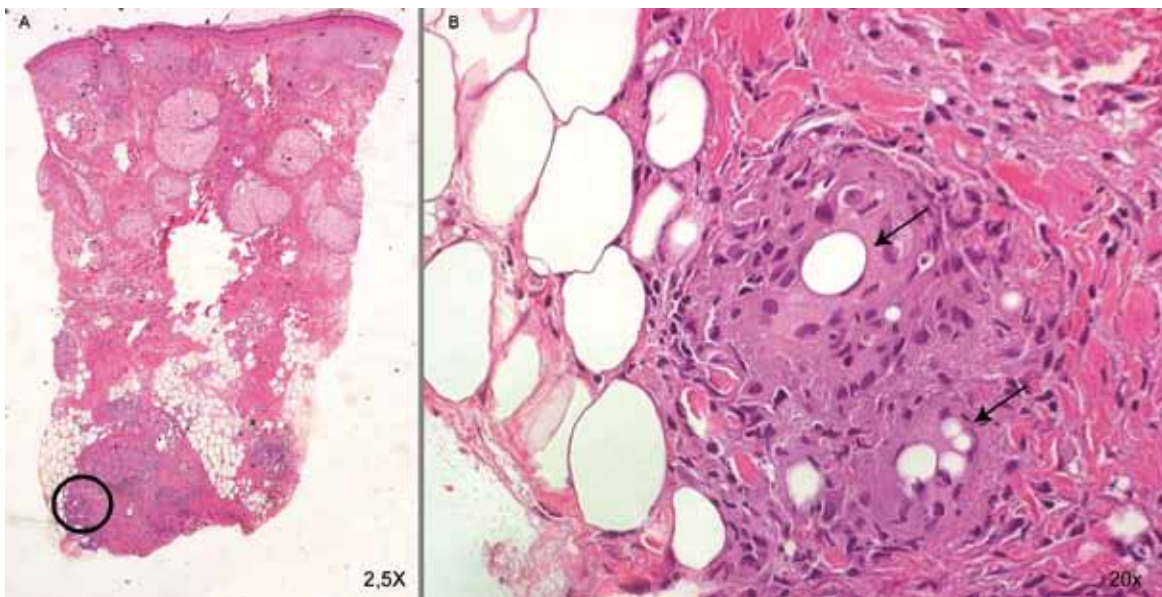
Vreemdlichaamsgranulomen na siliconen injecties.

Therapie en beloop

Gezien de progressiviteit en de ernstige functionele stoornis werd gedurende twee weken prednisolon 60 mg dd in combinatie met minocycline 100 mg dd gegeven. Na een aantal dagen gaf dit al een forse verbetering, waarbij patiënte bemerkte dat de huid elastischer werd. Hierdoor namen ook de functione-



Figuur 1. (A) Ter plaatse van de bovenlip, perioraal en (B) op de wangen multipele hard aanvoelende subcutane deels confluerende noduli en nodi. (C en D): Complete remissie, na afbouwschema prednisolon van 60 mg dd in combinatie met minocycline 100 mg 1dd.



Figuur 2. (A) Histologisch beeld met subcutaan gelegen scherp begrensde naakte granulomen (zie cirkel), die bestaan uit histiocyten met opvallend ronde vacuolen, verdacht voor siliconen (Hematoxyline-eosinekleuring; oorspronkelijke vergroting: 2,5x). (B) Zelfde beeld, de pijlen wijzen op de opvallend ronde vacuolen in de granulomen (oorspronkelijke vergroting: 20x).

le bezwaren bij eten en lachen af. Vervolgens werd de prednisolon met 10 mg per week afgebouwd tot 20 mg. Hierna werd er met 2,5 mg per twee weken afgebouwd. Bij nagenoeg complete remissie werd de prednisolon en minocycline gestaakt (figuur 1C en 1D).

Acht maanden na deze remissie ontstonden opnieuw noduli perioraal en nasolabiaal, maar in minder ernstige vorm. Hiervoor werd succesvol infiltratie van intralesionaal Kenacort A10 in combinatie met minocycline 100 mg dd gegeven. Nadien deden zich meerdere milde periorale recidieven voor, waarvoor opnieuw intralesionaal Kenacort A10 of afbouwschema prednisolon (start dosering 30 mg) benodigd was.

BESPREKING

Silica of siliconedioxide is na koolstof het meest voorkomende element op aarde.¹ Silicone is de naam voor een synthetisch polymeer met hieraan een siliconedioxidegroep. Siliconen worden gebruikt in diverse medische en esthetische toepassingen in de vorm van elastomeren, gel en vloeistof. Het medium dat in onder andere de dermatologie wordt gebruikt voor cosmetische behandelingen is siliconenolie, waarvan de officiële benaming dimethylpolysiloxaan luidt.² Het is een verbinding tussen het element silicone met zuurstof (dioxide) en methaan. Silicone is een inert materiaal, dat blijvend, niet-carcinogeen en minimaal antigeen is. Bovendien wordt bacteriële groei niet gestimuleerd.³ Dit maakt het tot een ideale 'filling agent'. Het heeft tevens een hoge graad van thermale stabiliteit en lijkt niet te veranderen met de tijd.⁴

Helaas geldt ook voor siliconen dat er naast werking ook bijwerkingen bestaan. Relatief milde neveneffecten worden beschreven als ecchymosen, erytheem en oedeem, peau d'orange-aspect en blauwe verkleuring van de huid.⁴ Kleine noduli kunnen ontstaan door te oppervlakkige injectie, die aanleiding kunnen geven tot het zogenaamde 'beading' ofwel kraalvorming.³ Ernstigere bijwerkingen van siliconenolie injecties die zijn beschreven zijn pneumonitis,⁵ cellulitis, ulceratie, migratie van siliconen,⁶ faciale necrose,⁷ uitgebreide siliconen embolieën met zelfs dodelijke afloop.¹

Vreemdlichaamsgranulomen, bijvoorbeeld na siliconen injecties, ontstaan vanwege ophoping door neutrofielen. Deze neutrofiële granulocyten proberen het corpus alienum te elimineren, maar slagen hier echter niet in. Hierdoor worden steeds meer neutrofielen betrokken en ontstaat ophoping. Dit trekt vervolgens monocytten en macrofagen uit het lokale weefsel aan die het vreemde lichaam opslokken en hierdoor worden geactiveerd. Deze geactiveerde macrofagen scheiden diverse biologisch actieve substanties uit, zoals cytokinen. Dit heeft tot gevolg dat nog meer macrofagen en daarnaast monocytten worden aangetrokken. De vorming van een chronisch granuloom is dus een poging van het lichaam om

het onverteerbare materiaal af te kapselen.⁸ Deze vreemdlichaamsgranulomen kunnen ontstaan vijf maanden tot 15 jaar nadat de siliconeninjectie heeft plaatsgevonden.² Dus de zeven jaar voorgeschiedenis van onze patiënte is geen uitzondering.

Een aantal van de bijwerkingen zijn volgens getrainde professionals te wijten aan vervuilde siliconen en verkeerde methoden. Zij stellen dat met gebruik van zuivere siliconenolie en de 'microdroplet'-methode siliconen injectie een veilige en bevredigende behandeling is. Volgens deze methode worden kleine druppeltjes siliconen (kleiner dan 0,01 ml) in de subcutis geïnjecteerd met een onderlinge afstand van twee tot vier mm. Deze siliconen druppeltjes worden vervolgens door het lichaam ingekapseld door een fijn netwerk van fibroplasie. Hierdoor blijven de siliconen op hun plaats en wordt migratie geminimaliseerd. Tussen de behandelingen moet een interval van één tot twee maanden aangehouden worden, zodat deze fibroplasie goed plaats kan vinden.⁹

De meest toegepaste therapieën ter behandeling van vreemdlichaamsgranulomen zijn intralesionale of systemische corticosteroiden zoals prednisolon. Onze patiënte reageerde, als eerder genoemd, goed op behandeling met prednisolon in combinatie met minocycline, zoals ook beschreven wordt door Schwartz et al.¹⁰ Minocycline wordt geacht een anti-inflammatoir, anti-granulomateus effect te hebben.¹¹ Solitaire of kleine laesies kunnen behandeld worden middels excisie.¹² Daarnaast is lokale behandeling met imiquimod 5% crème beschreven.¹³ Bij onvoldoende effect kan een TNF- α -blokker een optie zijn, omdat siliconen granulomen geassocieerd zijn met verhoogde TNF- α -spiegels.¹⁴ De behandelingen van vreemdlichaamsgranulomen onderdrukken slechts de reactie van het lichaam. De siliconen blijven in situ en daarom zijn recidieven waarschijnlijk. Dit is ook bij onze patiënt het geval; in de literatuur ontbreekt helaas lange termijn follow up na behandeling.

Concluderend kan worden gesteld dat siliconenbehandeling naast een gunstig effect, ook langdurige neveneffecten kan opleveren. Belangrijkste en meest voorkomende bijwerking is de vorming van vreemdlichaamsgranulomen. Deze kunnen chronische, recidiverende klachten geven. Bovendien kunnen deze tot jaren na de injecties ontstaan. Behandeling kan bestaan uit (intralesionale) steroiden, minocycline, imiquimod, excisie of TNF- α -blokkers. Het adagium, bezint eer ge begint, lijkt van toepassing.

LITERATUUR

1. Price EA, Schueler H, Perper JA. Massive systemic silicone embolism: a case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27(2):97-102.
2. Ficarra G, Mosqueda-Taylor A, Carlos R. Silicone granuloma of the facial tissues: a report of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94(1):65-73.



3. Narins RS, Beer K. Liquid injectable silicone: a review of its history, immunology, technical considerations, complications, and potential. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(3 Suppl):77S-84S.
4. Ellis LZ, Cohen JL, High W. Granulomatous reaction to silicone injection. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(7):44-7.
5. Gurvits GE. Silicone pneumonitis after a cosmetic augmentation procedure. *N Engl J Med* 2006;354(2):211-2.
6. Altmeyer MD, Anderson LL, Wang AR. Silicone migration and granuloma formation. *J Cosmet Dermatol* 2009;8(2):92-7.
7. Achauer BM. A serious complication following medical-grade silicone injection of the face. *Plast Reconstr Surg* 1983;71(2):251-4.
8. Abdallah MA. Foreign body reactions. In Bologna, JL, ed. *Dermatology*. Mosby, 2003.
9. Orentreich DS. Liquid injectable silicone: techniques for soft tissue augmentation. *Clin Plast Surg* 2000;595-612.
10. Schwartzfarb EM, Hametti JM, Romanelli P, Ricotti C. Foreign body granuloma formation secondary to silicone injection. *Dermatol Online J* 2008;14(7):20.
11. Arin MJ, Bate J, Krieg T, Hunzelmann N. Silicone granuloma of the face treated with minocycline. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2 Suppl 1):53-6.
12. Fulton JE, Jr, Porumb S, Caruso JC, Shitabata PK. Lip augmentation with liquid silicone. *Dermatol Surg* 2005;31(11 Pt 2):1577-85; discussion 1586.
13. Baumann LS, Halem ML. Lip silicone granulomatous foreign body reaction treated with aldara (imiquimod 5%). *Dermatol Surg* 2003;29(4):429-32.
14. Pasternack FR, Fox LP, Engler DE. Silicone granulomas treated with etanercept. *Arch Dermatol* 2005;141(1):13-5.

SAMENVATTING

Een 57-jarige patiënte presenteerde zich zeven jaar na injecties met siliconenolie in de bovenlip met subcutane nodi en noduli ter plaatse van de bovenlip, wangen en perioraal. Histologisch onderzoek toonde meerdere, begrensde granulomen met hierin opvallend ronde vacuolen, verdacht voor siliconen. Dit werd geduid als vreemdlichaamsgranulomen na siliconen injecties. Behandeling met prednisolon 60 mg dd in afbouwschema in combinatie met minocycline 100 mg dd had een gunstig effect. Na acht maanden trad er een peri-oraal recidief op, dat werd behandeld met intralesionaal Kenacort A10 in combinatie met minocycline 100 mg dd. Nadien deden zich meerdere milde periorale recidieven voor, waarvoor intralesionaal Kenacort A10 of afbouwschema prednisolon (start dosering 30 mg) benodigd was.

TREFWOORDEN

vreemdlichaamsgranulomen – siliconen – granulomateus

SUMMARY

A patient was seen with nodules on the upper lip and later on of the cheeks and perioral region seven years after injections with silicone oil in the upper lip. Histopathologic examination showed multiple granulomas with herein vacuoles suspect for silicone oil. A diagnosis of foreign body granulomas after silicone injections was made. Treatment with a tapering dose of prednisolone starting with 60 mg daily and minocycline 100 mg daily was effective. Eight months later new perioral lesions erupted for which intralesional Kenacort A10 in combination with minocycline 100 mg daily was given. Hereafter recurrent perioral lesions appeared for which intralesional Kenacort A10 or a tapering dose of prednisolone (starting dose 30 mg) was given.

KEYWORDS

foreign body granulomas – silicone – granulomatous

VERENIGING

BESTUUR

Medisch specialisten verenigt u!?!

Tamar Nijsten

Voorzitter NVDV

Times are they are a-changin zong Bob Dylan in 1964. Het lijkt de mantra van deze tijd. Na de introductie van de DBC en haar broertje DOT, de forse kortingen en de herintroductie van het macrobudget, zal er weer naar de zorg gekeken worden om een fikse bijdrage te leveren in de zes miljard besparingen die gepland staan voor 2014. De politiek heeft al een aantal opties klaargestoomd: de wet normering topinkomens, de integrale tarieven in 2015 en doelmatige en zinnige zorg. De wet normering topinkomens borduurt voort op de Balkenendennorm. Het vrije ondernemerschap van de medisch specialist zal ter discussie komen te staan en het merendeel van ons in loondienst dwingen. Dit is niet alleen om te besparen, maar is ook een reflectie van het machtsspel tussen de bestuurder en de professional in de zorg. Bezuinigingen op lonen in de collectieve sector is quasi onvermijdelijk, maar de 20% korting op de lonen van de medisch specialisten is reeds doorgevoerd. De resultaten van een onafhankelijk rapport van de commissie Meurs toont aan dat na deze kortingen het inkomen van de medisch specialist weer in lijn ligt met de ons omringende landen. Bovendien laat deze zien dat we in Nederland met relatief weinig medisch specialisten hoogkwalitatieve zorg leveren. De echte bezuinigingen in de zorg kunnen er alleen komen als wij als artsen onze maatschappelijke verantwoordelijkheid oppakken. De budgettering met de 2% groei heeft reeds geresulteerd in een daling met 1% van de omzet in de zorg in het eerste kwartaal van 2013. Het wegnemen van de productieprikkel en het selectiever inzetten van onze goede zorg zet dus zoden aan de dijk. Een goede politieke deal zou zijn dat wij ons inzetten voor de doelmatigheid van de door ons geleverde zorg en dat de politiek ons rust en stabiliteit geeft op het vlak van onze financiële positie.

Deze ontwikkelingen schreeuwen om een gecoördineerde reactie van de wetenschappelijke verenigingen (WV) en andere belangenbehartigers van de medisch specialist. De invloed van afzonderlijke

WV's in Den Haag is beperkt en dat geldt zeker voor de NVDV. Tijdens meerdere contactmomenten tussen het NVDV-bestuur en haar leden is er door de leden aangegeven dat we als dermatologen een politieke lobby zouden moeten hebben, maar dat is financieel bijna niet haalbaar en de waarde daarvan betwijfel ik. De Orde van Medisch Specialisten (OMS) heeft meer politieke invloed en is vaker een gesprekspartner in Den Haag, maar vertegenwoordigt niet alle medisch specialisten. Ongeveer 52% van de leden van de NVDV zijn ook lid van de OMS. Ik ben tot op heden geen lid van de OMS omdat me niet duidelijk was wat ze voor *mij* deden en ik vond dat de belangen van de dermatologen niet echt goed werden vertegenwoordigd (zoals in bijvoorbeeld het kortingendebacle). Ondertussen blijkt dat belangrijke (beleids)activiteiten van de NVDV onder de vlag van de OMS plaatsvinden. In de drie raden Kwaliteit, Opleiding en Beroepsbelangen werken WV's reeds intensief samen om gezamenlijk beleid te formuleren op deze deelgebieden. Deze raden zijn formeel een onderdeel van de OMS. Dit verandert mijn kijk op de OMS, maar verbaast me tegelijkertijd dat deze activiteiten bij de OMS liggen.

Twee jaar geleden is het synergetraject gestart in het bestuurlijk overleg orgaan (BOO) met als doel om één organisatie te creëren die de medisch specialisten vertegenwoordigt. Het beoogde model zou een federatie moeten zijn van WV's met daarboven een bestuur van medisch specialisten en een onafhankelijke voorzitter. Het bureau en de overhead (BO) van de OMS en mogelijks het LAD zou hierin samensmelten. Dan krijgen we een soort BOOBO en is de Orde niet langer aan de orde. Op deze manier zouden alle medisch specialisten (niet-lid van de Orde (Bonobo), maar wel aangesloten bij hun WV) ook lid worden van deze bovenliggende federatie. Dit gaat natuurlijk voor velen gepaard met een verhoging van de contributie (en een verlaging voor degenen die al lid waren van de Orde), maar door het volume kan dat binnen de perken blijven. Het samengaan van expertise en de schaalvergroting en de daarmee gepaarde (politieke) invloed is mijn inziens een grote stap in de juiste richting



naar het professionaliseren van de NVDV. De uitwerking van dit plan is cruciaal en zal een aantal moeilijke en gevoelige punten moeten adresseren zoals vrijheden en verplichtingen van de WV's in deze federatie, hoogte van contributie, verdeling zeggenschap van de afzonderlijke 27 WV's en het afbraakrisico voor alle betrokken organisaties. Desalniettemin is deze ontwikkeling ingezet door-

dat alle grote verenigingen hiermee hebben ingestemd en het is dan ook zeer belangrijk dat de leden van de NVDV zich bezinnen over deze ontwikkeling. Wij zullen als bestuur de vinger aan de pols houden en trachten jullie zo goed mogelijk te informeren alvorens het op een ALV ter sprake wordt gebracht. Voor nu is deze kolom een schot voor de boeg dat hopelijk stof tot nadenken geeft.



Bo(no)bo's die bij elkaar de luizen uit de pels halen.