

&

Dermatologie & Venereologie

Artikelen

Complicaties van piercing in het hoofd/halsgebied

Resistentie van *Propionibacterium acnes* tegen antibiotica bij patiënten met acne: oorzaak, gevolg en preventie

Neonatale lupus erythematoses

Pretibiaal myxoedeem

Leerzame ziektegeschiedenissen

- Griscellisyndroom: een oorzaak van grijs haar op kinderleeftijd
- Bullosis diabetorum in combinatie met onychodystrofie
- Kraakbeen-achtige ring op de corona van de glans penis: een ongebruikelijke presentatie van secundaire syfilis

Verbeelding van de huid

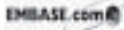
Luizenleven



cover II

adv Wyeth Enbrel fc

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.



Het NTDV is vanaf 1 januari 2004 geïndexerd in EMBASE, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE

Dr. P. G.M. Van der Valk, hoofdredacteur
Dr. A.C. de Groot, Dr. C.J.W. van Ginkel

REDACTIE

Dr. R.C. Beljaards, Dr. J.J.E. Van Everdingen, Dr. M.J. Korstanje,
Prof. dr. A.P. Oranje, Dr. P.C. van Voorst Vader, Dr. R.I.F. van der Waal

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Dr. R. Van Doorn, Dr. S. Van Ruth, Dr. M. Seyger, Dr. J. Toonstra,
Dr. M. Vermeer

RUBRIEK REFERAAT

Dr. T.J. Stooft, Dr. R.L. van Leeuwen, Dr. J.V. Smit,
Dr. E.M. van der Snoek, Dr. H.B. Thio

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK VERBEELDING VAN DE HUID

Dr. A.C. de Groot

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel.: 024-3613724
Fax: 024-3541184, E-mail: redactiesecretariaat@derma.umcn.nl

INZENDING VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij kunt u opvragen bij de hoofdredacteur.



Reed Business Information

www.elseviergezondheidszorg.nl

Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is een uitgave van Elsevier Gezondheidszorg, onderdeel van Reed Business Information bv. Postbus 1110, 3600 BC MAARSSSEN
Uitgever: Paul Emons
Coördinatie: R. Zanderink, telefoon 0346-577289, telefax 0346-577925, e-mail: Rene.Zanderink@reedbusiness.nl

ABONNEMENTEN

Aanmelding, opzegging en adreswijziging van abonnementen: Reed Business Information bv, Klantenservice, Postbus 4, 7000 BA Doetinchem, tel. 0314-358358, e-mail: klantenservice@reedbusiness.nl. € 138,- per jaar voor specialisten. € 67,50 per jaar voor arts-assistenten, studenten en verpleegkundigen, € 170,- per jaar voor instellingen. Losse nummers € 13,25. Prijzen incl. BTW.

ADVERTENTIE-EXPLOITATIE

Commercieel Manager: Carlo Nieuwlands,
e-mail: carlo.nieuwlands@reedbusiness.nl
Telefoon: 0346-577250

COPYRIGHT

© 2007 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Het tijdschrift verschijnt 10x per jaar.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoerd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard 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 hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

BIJLAGEN

Indien een bijlage wordt verstuurd, valt deze niet onder de verantwoordelijkheid van de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie, tenzij anders vermeld.

ALGEMENE VOORWAARDEN

Op alle aanbiedingen, offertes en overeenkomsten van Reed Business Information bv zijn van toepassing de voorwaarden die zijn gedeponcerd bij de Kamer van Koophandel te Amsterdam.

WET BESCHERMING PERSOONSGEGEVENS

Uw opgegeven gegevens kunnen worden gebruikt voor het toezenden van informatie en/of speciale aanbiedingen door Reed Business Information bv en speciaal geselecteerde bedrijven. Indien u hiertegen bezwaar heeft, stuurt u een brief naar Reed Business Information bv, t.a.v. Adresregistratie, Postbus 808, 7000 AV Doetinchem.

ISSN 0925-8604



Nederlands uitgeververbond
Groep uitgevers voor vak en wetenschap

INHOUD

ARTIKELN

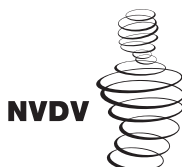
- 54 **Complicaties van piercing in het hoofd/halsgebied**
M.L.P. Harkes, Th.W. van den Akker, H.P. Verschuur
- 59 **Resistentie van Propionibacterium acnes tegen antibiotica bij patiënten met acne: oorzaak, gevolg en preventie**
A. de Groot, M. Kertzman, P. Wever
- 66 **Neonatale lupus erythematoses**
M. Taveirne, G. Lucker
- 71 **Pretibiaal myxoedeem**
L.E. Vos, F.B. Blog, Th.W. van den Akker

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

- 75 **Griscellisyndroom: een oorzaak van grijs haar op kinderleeftijd**
M.L. Castellanos Nuijts, H.A. Koetse, R.E. Wachters-Hagedoorn, H.E. Veenstra-Knol, M.F. Jonkman
- 78 **Bullosis diabetorum in combinatie met onychodystrofie**
C.B.M. Bijen, R.H. Houwing, J. Toonstra
- 80 **Kraakbeen-achtige ring op de corona van de glans penis: een ongebruikelijke presentatie van secundaire syfilis**
R.R. van den Bos, J.C. den Hollander, W.I. van der Meijden

VERBEELDING VAN DE HUID

- 83 **Luizenleven**
F. Meulenbergh, J. van Everdingen



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Complicaties van piercing in het hoofd/halsgebied

M.L.P. Harkes¹, Th.W. van den Akker², H.P. Verschuur¹

INLEIDING

Piercing, of het doorboren van weke delen of kraakbeen van het lichaam met de bedoeling in de gaatjes sieraden te dragen, is zo oud als de mensheid zelf. In de twintigste eeuw werden de oorlelpiercings in de westerse cultuur geaccepteerd en rond 1960 in toenemende mate ook de piercings van andere delen van het lichaam. Hoewel exacte cijfers ontbreken wordt geschat dat ongeveer 10% van de Nederlanders een piercing heeft (gaatjes in oorlellen niet inbegrepen) en dit percentage neemt toe (<http://nl.wikipedia.org/wiki/Piercing>).

Hierdoor zullen medici steeds vaker de medische consequenties aantreffen, want het aanbrengen en verwijderen van dergelijke sieraden is niet zonder risico's. Piercings door kraakbeen, vaak de bovenpool van de helix, hebben meer kans op complicaties dan piercings door de rijkelijk doorbloede cutis en subcutis van een oorlel. De meest voorkomende medische complicatie van een piercing, ongeacht de plaats, is een lokale infectie veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*.^{1,2} Overgevoeligheidsreacties van de huid ontstaan als reactie op het sieraad en kunnen voorkomen worden door gebruik te maken van titanium, chirurgisch staal, niobium en 14 karaats goud. Andere, minder vaak voorkomende huidreacties zijn hypertrofische verlittekening, keloïdvorming, scleroderma en sarcoïdale reacties.³ Besmetting met het humaan immunodeficiëntie virus (hiv) en hepatitis B- en C-virussen kan een gevolg zijn van onvoldoende sterilisatie van het instrumentarium. Door goede hygiënische maatregelen tijdens het aanbrengen van de piercings en tijdens het genezingsproces daarna kunnen zeldzame gevallen van streptokokkensepsis, poststreptokokken glomerulonefritis, endocarditis en tetanus voorkomen worden.^{4,5}

In dit artikel beschrijven wij een drietal casus van jonge vrouwen die lokale huidreacties ontwikkelden na het aanbrengen van piercings.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënte A, een 26-jarige vrouw van Hindoestaanse afkomst, werd gezien op de polikliniek KNO, met een

Samenvatting

Het aantal mensen met een piercing neemt toe. Artsen komen vaker in aanraking met complicaties hiervan. Ook is er in Nederland een toename van het percentage patiënten met een gepigmenteerde huid, hetgeen kennis vereist van reacties van de gepigmenteerde huid. Dit artikel beschrijft drie patiënten van buitenlandse afkomst met complicaties na piercing in het hoofd/halsgebied. Een nodulus, klinisch lijkend op keloïd, ontstond na het verwijderen van een piercing in de neusvleugel. Histologisch onderzoek toonde echter een granulomateuze ontstekingsreactie, waarna verder onderzoek naar systemische sarcoïdose plaatsvond. De tweede patiënte ontwikkelde een auriculair perichondritis na het doorprikken van haar oor-kraakbeen. Ondanks de behandeling, drainage en intraveneuze ceftazidim, zal waarschijnlijk een bloemkooloor ontstaan. Na het zetten van oorpiercings ontwikkelde de derde patiënte keloïd, wat recidiveerde na chirurgische verwijdering. Na de tweede excisie werd de wond met succes behandeld met imiquimodcrème. Ernstige infecties, ontstekingen en systemische ziekten na piercings zijn te beschouwen als esthetische rampen.

Summary

Today a doctor should have knowledge of the complications of piercing, because of the increasing number of people who pierce their skin. One has to be aware of the more rare skin reactions, also in pigmented skin. This article describes three patients with complications after piercing. A firm swelling, clinically appearing as keloid, occurred after removal of a nostril piercing. However, the histologic examination demonstrated a granulomatous inflammation, which required further analysis to exclude multisystem sarcoidosis. The second patient developed an auricular perichondritis after piercing of the ear cartilage. In spite of the treatment with drainage and intravenous ceftazidime, a cauliflower ear will probably be the result. In the third patient keloid presented after piercing of the earlobes and helix; the keloid relapsed postoperatively. After the second excision the wound was successfully treated with application of imiquimod cream. Serious infections, deformations and underlying multisystem disorders after piercing should be considered as cosmetic disasters.

piercing - complicaties - hoofd-halspigmentatie

**piercing - complications -
head-neck pigmentation**

¹Afdeling KNO en ²Afdeling Dermatologie, Medische Centrum Haaglanden, Den Haag

Correspondentieadres: Dr. H.P. Verschuur, MCH Locatie Westeinde, Afdeling Keel-, Neus-, Oorheelkunde, Lijnbaan 32, Postbus 432, 2501 CK Den Haag, E-mail: h.verschuur@mchaaglanden.nl

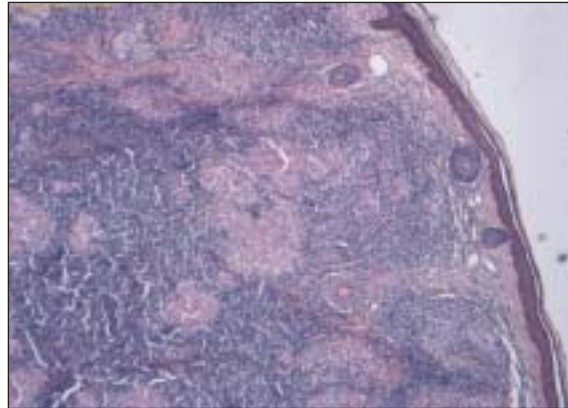


Figuur 1. Huidkleurige vast aanvoelende zwelling van de linker neusvleugel, klinisch gelijkend op keloïd.

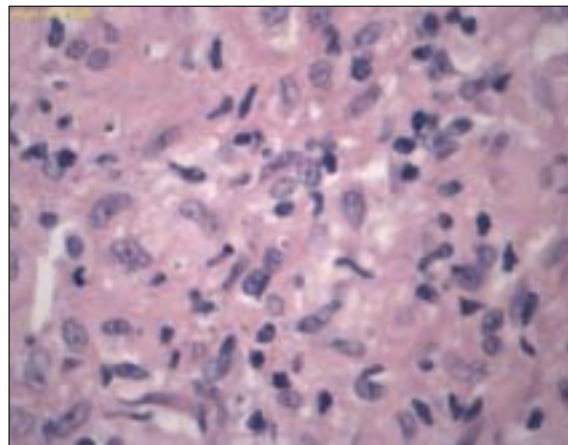
sinds 2 jaar bestaande pijnloze niet-groeiende zwelling van de linker neusvleugel. Deze zwelling was ontstaan na het verwijderen van een piercing, die maanden hiervoor geplaatst was. Vanwege cosmetische redenen wilde zij de zwelling laten verwijderen. Haar medische voorgeschiedenis was blanco en zij was niet bekend met een allergie.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke jonge vrouw met een piercing van de onderlip en de tong. Op haar linker neusvleugel bevond zich een huidkleurige bolronde nodulus met een diameter van 0,5 cm, die tot in het vestibulum was te palperen (zie figuur 1). Deze afwijking paste goed bij een keloïd.

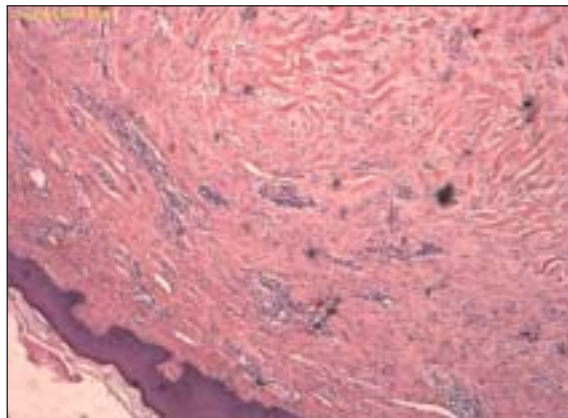
Vier dagen later werd deze zwelling onder lokale verdoving verwijderd. Histologisch onderzoek toonde in de dermis talrijke confluërende granulomateuze formaties van palissaderende histiocytair cellen met aan de buitenzijde lymfocyten (figuur 2 & 3). Bij de PAS-kleuring werden geen specifieke micro-organismen ontdekt. Er was geen verkazende necrose, zoals gezien kan worden bij tuberculose. Focaal werden meerkernige reuscellen (vreemdlichaamstype) gezien, wat kan duiden op een aanwezige corpus alienum. Echter, voor bevestiging van deze diagnose ontbrak het dubbelbrekend materiaal centraal in de granulomen. Bovendien was bij onze patiënte de piercing, het corpus alienum, reeds verwijderd. Concluderend bevatte dit huidbiopt een granulomateuze ontsteking, waarbij gedacht werd aan een manifestatie van sarcoïdose. Bij deze patiënte waren geen aanwijzingen voor systemische sarcoïdose.



Figuur 2. Huidbiopt van de neusvleugel van de patiënte. De dermis vertoont talrijke confluërende niet-verkazende granulomen.



Figuur 3. Uitvergroting van een granuloom. Epitheloïde macrofagen omgeven door een wal van voornamelijk T-lymfocyten. Meerkernige vreemdlichaamstype reuscellen.



Figuur 4. Huidbiopt van een keloïdale nodus. De dermis bevat onregelmatige dikke collagene vezelbundels met eosinofiel materiaal en uitgebreide vaatproliferatie met rondkernige ontstekingsinfiltraat.

Patiënte B, een 16-jarig meisje van Turkse afkomst, werd gezien op de polikliniek KNO, met een abces van de rechter oorschelp. Deze zeer pijnlijke fluctuerende rode zwelling was ontstaan na het zetten van een piercing in het bovenste deel van de helix. Op de Spoedeisende Hulp was dit abces een dag eerder geïncideerd en gedrai-



Figuur 5. Een grote weke nodeuze zwelling aan de superiorrand van de linkerhelix, waar 9 maanden geleden een piercing was verwijderd.

neerd. Haar medische voorgeschiedenis was blanco.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een jonge vrouw met een vuurrode, gezwollen pijnlijke rechter oorschelp die iets van het hoofd afstond. Op de achterzijde van de helix, die het meest gezwollen en rood was, was de incisie-opening te zien. Het mastoïd vertoonde geen tekenen van ontsteking en de gehoorgangopening was toegankelijk. Patiënte had geen temperatuurverhoging en was niet ziek.

Omdat de incisie onvoldoende drainage teweeg had gebracht, werd op dezelfde dag het abces onder algehele narcose geopend en gedraineerd. Hierbij bleek het kraakbeen necrotisch. Een kweek werd afgenomen en een drain werd achtergelaten in de wond. Er werd gestart met amoxicilline/clavulaanzuur per os, omdat verwacht werd dat de verwekker *Staphylococcus aureus* zou zijn. De volgende dagen werd het oor rustiger en leek de antibioticakuur aan te slaan. Een week later echter had patiënte weer veel pijn en was de oorschelp wederom rood en gezwollen met fluctuaties. Het abces werd opnieuw onder algehele narcose gedraineerd. Er werden vier incisies gemaakt aan de posterior zijde van de helix, waarna de ruimte tussen de huid en het kraakbeen zorgvuldig werd schoongezogen en gespoeld. Vervolgens werd patiënte opgenomen en driemaal daags behandeld met 1000 mg ceftazidim i.v. op geleide van de uitslag van de kweek, die *Pseudomonas aeruginosa* toonde. Na drie dagen werd het oor onder algehele narcose voor de laatste maal geïnspecteerd en gespoeld. Er was toen geen pus meer aanwezig. Patiënte werd ontslagen met driemaal daags 500 mg ciprofloxacin.

Patiënte C, een 16-jarige meisje van Marokkaanse afkomst, werd verwezen door de dermatoloog naar de polikliniek KNO. Het gaatje in de rechter oorlel, dat zij

al jaren geleden had laten zetten, was een jaar geleden zonder aanleiding ontstoken geraakt. Nadien had zich aan de achterzijde van de oorlel een zwelling ontwikkeld. Verder waren er in de anamnese geen bijzonderheden.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke vrouw met een nodeuze vast-elastische laesie op de achterzijde van de rechter oorlel van ongeveer 1,5 cm in doorsnee. Deze zwelling was niet rood of pijnlijk. Als diagnose werd gedacht aan een keloïdaal litteken of een talgkliercyste. Een week later werd deze zwelling onder lokale verdoving verwijderd.

De uitslag van het histologisch onderzoek vermeldde een huidfragment dat bekleed was met onregelmatig verbreed verhoornend meerlagig plaveiselcel epitheel zonder atypie (figuur 4). In de onderliggende dermis was een proliferatie van collageenbundels zichtbaar waartussen zich extracellulair eosinofiel, amorf materiaal bevond. Tevens werden er rondkernige ontstekingsinfiltraten gezien rondom de vaten. Dit alles was kenmerkend voor keloïd.

Twintig maanden later kwam patiënte terug met een grote weke nodeuze zwelling aan de superiorrand van de linkerhelix, waar 9 maanden eerder een piercing was verwijderd (figuur 5). Ook het litteken op de rechter oorlel was gegroeid en rood geworden. De linker oorlel, waar eveneens een oorbel had gezeten, toonde een tweetal kleine noduli. De nodus aan de linker helix werd geëxicideerd en histologisch onderzocht. De PA-uitslag vermeldde wederom keloïd. Aangezien de andere laesies op de oorlellen hetzelfde macroscopisch beeld vertoonden en gevormd waren na trauma (piercings en een excisie), werd aangenomen dat deze laesies eveneens keloïdale littekens betroffen. Om verder keloïdvorming te voorkomen werd de patiënte postoperatief door de dermatoloog behandeld met imiquimodcrème, dat eenmaal per dag op de verse wondranden werd ingewreven. Na 10 dagen ontstond een pijnlijke, erythemateuze zwelling van de wond, een bacteriële ontsteking die behandeld werd met flucloxacilline viermaal daags 500 mg gedurende een week. Hierna werd de behandeling met imiquimodcrème voortgezet. Na twee maanden resteerde een fraai litteken zonder macroscopische kenmerken van keloïd.

BESCHOUWING

Bij de bovenstaande casus werden na piercing sarcoïdale granulomateuze ontstekingsreacties, ernstige abcederende ontstekingen en keloïdale littekenformaties waargenomen.

Granulomen zijn compacte formaties die bestaan uit aggregaten van epitheloïde macrofagen omgeven door een wal van voornamelijk T-lymfocyten. Na het ontvangen van deze PA-uitslag dient verder onderzoek verricht te worden om de oorzaak te achterhalen. Een granuloom kan ontstaan als reuscellen en macrofagen ophopen rondom een vreemd lichaam. Het granuloom kan ook het gevolg zijn van een cel-gemedieerde immuun-

respons op een antigeen. Indien dit een reactie is op het piercingmateriaal zal contactallergologisch onderzoek ook een granulomateuze reactie laten zien.⁶ Indien deze test negatief is moet men een micro-organisme als antigeen uitsluiten, zoals de bacil bij tuberculose of de *Bartonella*-bacterie bij kattenkrabziekte. Andere infectieziekten waarbij granulomen kunnen optreden zijn, hoewel zeldzaam, lepra, syfilis, Q-koorts, schistosomiasis en schimmelinfecties.⁷

Granulomateuze ontstekingsreacties komen ook voor bij enkele chronische auto-immuunziekten. Bij de ziekte van (non-)Hodgkin en bij inflammatoire darmaandoeningen zijn in zeldzame gevallen cutane granulomen beschreven.^{8,9} Bij sarcoïdose vindt men soms granulomen op getraumatiseerde plekken, zoals littekens en tatoeages.^{10,11,12} Sarcoïdose is een antigeen-gemedieerde granulomateuze systeemziekte met onbekende pathogenese, wat vooral kan voorkomen bij jong volwassen patiënten met een gepigmenteerde huid, zoals onze patiënte A. Bij meer dan 90% van de patiënten zijn de longen aangedaan, de lymfeklieren zijn bij ongeveer 70% van de patiënten betrokken en bij slechts 1/3 van de patiënten wordt een huidafwijking gezien.^{7,13} Een verhoogd angiotensine convertend enzym, geproduceerd door de granulomen, is de belangrijkste afwijkende laboratoriumuitslag bij systemische sarcoïdose. Indien er geen aanwijzingen zijn voor systemische sarcoïdose, kan de aandoening beperkt zijn tot de huid. Deze cutane uitingen worden meestal behandeld met locale steroïden.¹¹⁻¹⁴

Een banale huidinfectie na het zetten van een piercing in de helix ontwikkelde zich bij patiënte B tot een perichondraal abces met necrose. De ernst van deze infectie werd gelukkig goed ingeschat, zodat op dezelfde dag begonnen werd met het uitruimen van de wond. De meest voorkomende verwekkers van een auriculare perichondritis zijn *Staphylococcus aureus* of *Pseudomonas aeruginosa*. In eerste instantie werd gestart met amoxicilline/clavulaanzuur, een behandeling die alleen *Staphylococcus aureus* dekt. Bij de kweek bleek de verwekker *Pseudomonas aeruginosa* te zijn en werden de antibiotica aangepast aan de kweekuitslag. In de literatuur wordt geadviseerd bij tekenen van een auriculare perichondritis (lokale warmte, erythem, zwelling, pijn en koorts) te starten met een combinatie-therapie van ciprofloxacine en flucloxacilline, die gericht is op eradicatie van beide bacteriën.

De prognose ten aanzien van het cosmetisch effect van het oor van patiënte B is matig. Door druktoename van het abces wordt het kraakbeen niet meer gevasculariseerd en ontwikkelde zich necrose. Hierdoor kan het kraakbeen niet meer als steun dienen als het bindweefsel gaat samen-trekken tijdens de genezing. Het oor zal verschrompelen, waarna het zogenaamde bloemkooloor ontstaat. Als de gedeformeerde oorschelp volledig tot rust is gekomen, kan een reconstructie worden overwogen.^{2,15-16}

Keloïd is een goedaardig tumor die ontstaat tijdens de heling van de huid door overproductie van collageen,

fibronectine en extracellulaire matrix door fibroblasten. Deze fibroblasten hebben een hoge mitosesnelheid en missen het mechanisme van apoptose. Dit gemis wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een mutatie in het p53 tumorsuppressorgen.¹⁷ Keloïd kan worden gevormd na ieder soort huidlaesie, van piercings tot acne (b.v. acne keloidalis nuchae). Keloïdformatie heeft een voorkeurslocatie voor het hoofd-halsgebied, schouders borst en rug. Een positieve familieanamnese, infecties tijdens de wond-genezing en een Afro-Aziatische oorsprong zijn predisponerende factoren voor keloïdvorming. Keloïd kan rood of gehyperpigmenteerd zijn, een glimmend aspect hebben, stevig zijn of juist week aanvoelen en groeit buiten het oppervlak van de laesie in tegenstelling tot het hypertrofische litteken. De tumor stopt uiteindelijk met groeien, soms pas na jaren, maar zal niet spontaan verdwijnen. De voornaamste reden voor behandeling is een cosmetische, maar soms kan er sprake zijn van pijn en/of jeuk en functiebeperking. Voor de behandeling geldt dat voorkomen beter is dan genezen en hoe vroeger men begint hoe beter de prognose. Chirurgie heeft een recidiefkans groter dan 50%, in combinatie met preventieve maatregelen wordt deze aanzienlijk kleiner. Postoperatief kan de verse wond bedekt worden met siliconengel, compressieverband of (oor)clips.¹⁷⁻¹⁹ Corticosteroïd-injecties, immunotherapie en lokale cytostatica kunnen worden toegepast.²⁰ Bij patiënte C is imiquimodcrème gebruikt op het verse operatielitteken, een immunomodulerende stof, die de productie van verschillende cytokinen stimuleert, met name interferon- α , interleukine 1, 6, 8 en TNF- α . Deze stoffen lijken de littekenvorming te normaliseren. Imiquimod heeft door zijn immunomodulerende werking een antitumoreffect en een antiviraal effect en wordt toegepast bij genitale wratten.²¹ Er is nog geen consensus bereikt over de vraag welke behandeling de beste resultaten biedt.

LITERATUUR

1. Tweeten SS, Rickman LS. Infectious complications of body piercing. *Clin Infect Dis* 1998;26:735-40.
2. Janssen K, Kon M. Drie patiënten met complicaties als gevolg van piercing van het oor kraakbeen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1351-4.
3. Armstrong ML. A clinical look at body piercing. *RN* 1998;61:26-9.
4. Weinberg JB, Blackwood RA. Case report of *Staphylococcus aureus* endocarditis after naval piercing. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:94-6.
5. Hayes MO, Harkness GA. Body piercing as a risk factor for viral hepatitis: An integrative research review. *Am J Infect Control* 2001;29:271-4.
6. Blum R, Baum HP, Ponnighaus JM, et al. Sarkoidale allergische Kontaktdermatitis auf Palladium nach Ohrpiercing. *Hautarzt* 2003 54:160-2.
7. Cotran Ramzi S. Robbins Pathologic basis of disease. 6th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999.
8. Macaya A, Servitje O, Moreno A, et al. Cutaneous granulomas as the first manifestation of Hodgkin's disease. *Eur J Dermatol* 2003;13:299-301.
9. Tromm A, May D, Almus E, et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;39:137-44.
10. De Geus HR, Giard RW, Jacobs FA, et al. Afwijkingen in getatoeëerde huid: soms sarcoïdose. *Ned Tijdschr Geneesk* 200;149:1113-7.

11. Boros DL. Granulomatous inflammation. *Prog Allergy* 1978;24:183-267.
12. Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol* 2005;141:869-72.
13. Ng KH, Siar CH, Ganesapillai T. Sarcoid-like foreign body reaction in body piercing; a report of two cases. *Oral Med* 1997;84:28-31.
14. Yanardag H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respir Med* 2003;97:978-82.
15. Simplot TC, Hoffman HT. Comparison between cartilage and soft tissue ear piercing complications. *Am J Otolaryngol* 1998;19:305-10.
16. Keene WE, Markun AC, Samadpour M. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by commercial piercing of upper ear cartilage. *JAMA* 2004;291: 981-5.
17. Sayah DN, Soo C, Shaw WW, et al. Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissue. *J Surg Res* 1999;87:209-16.
18. Shaffer JJ, Taylor Sc, Cook-Bolden F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:S63-97.
19. Chen MA, Davidson TM. Scar management: prevention and treatment strategies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:242-7.
20. Berman B, Flores F. Recurrence rates of excised keloids treated with postoperative triamcinolone acetonide injections or interferon alfa-2b injections. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:755-7.
21. Jacob SE, Berman B, Nassiri M, et al. Topical application of imiquimod 5% cream to keloids alters expression genes associated with apoptosis. *Br J Dermatol* 2003;149(Suppl. 66):62-5.

Resistentie van *Propionibacterium acnes* tegen antibiotica bij patiënten met acne: oorzaak, gevolg en preventie

Anton de Groot, Maud Kertzman, Peter Wever

De ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica is een wereldwijd probleem, dat een bedreiging kan vormen voor de volksgezondheid.¹ In de afgelopen decennia is op grote schaal gebruik gemaakt van antibiotica voor de behandeling van acne, zowel oraal als in lokale preparaten. In 1979 werd voor het eerst bericht over resistentie van de bacterie *Propionibacterium acnes*, die in de pathogenese van acne een belangrijke rol speelt, tegen tetracycline en erytromycine.^{2,3} Inmiddels kunnen dergelijke resistente stammen in sommige landen bij meer dan de helft van alle patiënten met acne worden aangetoond.⁴ Verschillende deskundigen zijn voorzichtiger geworden met het voorschrijven van antibiotica voor acne, vanwege hun ervaring dat sommige antibiotica bij acne minder goed werken dan in het verleden.⁵ In de VS en het Verenigd Koninkrijk lijkt – post of propter – het gebruik van orale en lokale antibiotica voor acne de laatste jaren af te nemen.^{5,6} Naast verminderde effectiviteit van antibiotica bij de behandeling van acne is ook mogelijke resistentievorming tegen antibiotica die voor andere indicaties zeer waardevol zijn een reden tot zorg.⁷

Het doel van dit artikel is antwoord te geven op de volgende vragen: hoe vaak komt resistentie van *P. acnes* tegen antibiotica voor, wat is daarvan de oorzaak, is resistentie klinisch relevant (i.e. is er sprake van verminderde effectiviteit van behandeling van acne met antibiotica) en hoe kan het ontstaan van resistentie voorkomen of verminderd worden?

HOE VAAK KOMT RESISTENTIE VAN PROPIONIBACTERIUM ACNES TEGEN ANTIBIOTICA VOOR?

De eerste publicaties over resistente propionibacteriën bij patiënten met acne dateren uit 1979.^{2,3} Sindsdien zijn er uit vele landen artikelen over resistentie van *P. acnes* bij patiënten met acne verschenen (de literatuur tot 1998 is samengevat door Cooper⁸).^{9,10,11,12} De interpretatie van

Samenvatting

Door het decennialange gebruik van orale en lokale antibiotica in de behandeling van acne zijn vele patiënten met acne nu gekoloniseerd met stammen van *P. acnes* die resistent zijn tegen antibiotica, vooral tegen erytromycine en clindamycine. In een aantal gevallen zal de resistentie leiden tot verminderde effectiviteit van de therapie met antibiotica. Er zijn verschillende mogelijkheden om de kans op resistentievorming te verkleinen. De belangrijkste hiervan zijn het preferente gebruik van niet-antibiotische lokale middelen (benzoylperoxide, retinoïden), striktere indicatiestelling voor het gebruik van antibiotica, het voorkomen van langdurige therapie hiermee (>6 maanden), antibiotica (zowel lokaal als systemisch) altijd combineren met het bactericide benzoylperoxide, geen afbouwschema van antibiotica gebruiken en uitleg over en aandringen op therapietrouw.

Summary

Oral and topical antibiotics have been in extensive use for the treatment of acne for decades. As a consequence, many acne patients are now colonized with strains of *P. acnes* resistant to antibiotics, especially to erythromycin and to clindamycin. In a number of cases, this may result in decreased efficacy of antibiotic therapy. There are several ways to diminish the risk of the development of antibiotic resistance. The most important ones are the preferential use of non-antibiotic topical treatments for acne (benzoyl peroxide, retinoids), stricter indications for the use of antibiotics, preventing long-term (>6 months) usage of antibiotics, always combining antibiotics (both topical and systemic) with the bactericidal benzoyl peroxide, not using phasing out schemes and giving adequate explanation to patients on the proper use of therapy and insisting on strict compliance.

***Propionibacterium acnes* - acne - antibiotica - resistentie - erytromycine - clindamycine - tetracycline**

***Propionibacterium acnes* - acne - antibiotics - resistance - erythromycin - clindamycin - tetracycline**

Correspondentieadressen:

Dr. A.C. de Groot, arts, Schipslootweg 5, 8351HV Wapserveen, tel.: 0521-320332,

E-mail: antondegroot@planet.nl

Drs. M.G.M. Kertzman, huisarts, Bovenstraat 2a, 6245 KR Mesch,

E-mail: maudkertzman@hotmail.com

Dr. P.C. Wever, arts-microbioloog, Regionaal Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Nieuwstraat 34, 5211 NL 's-Hertogenbosch, E-mail: p.wever@jibz.nl.

de prevalentiegegevens wordt bemoeilijkt doordat de methoden die gebruikt zijn om materiaal voor kweken te verzamelen sterk variëren en doordat de patiëntenkarakteristieken veelal ontbraken (vaak was niet eens bekend hoe patiënten eerder behandeld waren). Het beeld dat uit de

literatuur naar voren komt en dat hieronder beschreven wordt, moet dan ook in dit licht gezien worden.⁵

Propionibacteriën die resistent zijn tegen één of meer antibiotica die in de behandeling van acne gebruikt worden, zijn wijdverbreid en onder meer aangetoond in de VS, Europa, het Verre Oosten, Australië en Zuidoost-Azië. De prevalenties van resistente bacteriën variëren sterk tussen centra in de diverse landen.¹²

De meest voorkomende resistentie is tegen erytromycine en clindamycine, die zeer vaak gelijktijdig aanwezig is (kruisresistentie). In vele Europese landen heeft ongeveer 50% van de patiënten met acne tegen deze antibiotica resistente stammen van *P. acnes*.¹²

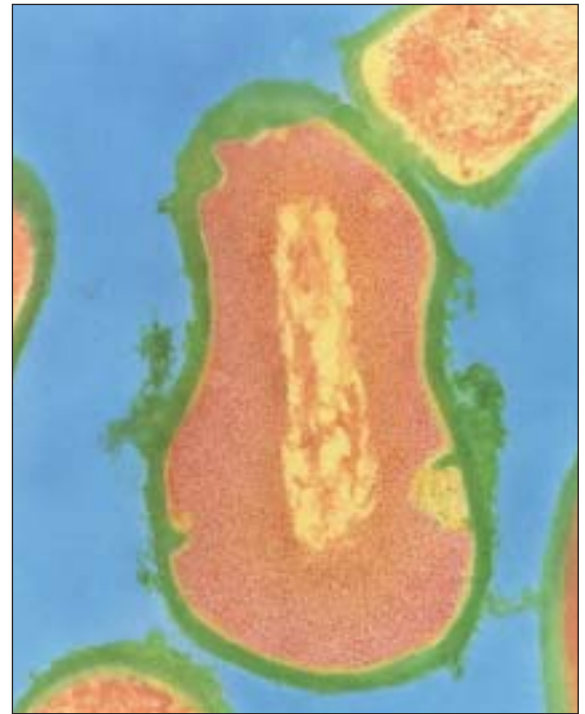
Resistentie tegen tetracycline (dat kruisresistentie vertoont met doxycycline en soms ook met minocycline) komt minder voor, tot 20% in sommige Europese landen en tot 30% in de V.S.¹² De meeste patiënten met resistente stammen tegen tetracycline vertonen ook resistentie tegen erytromycine en clindamycine. Voorheen werd gedacht dat stammen die resistent zijn tegen tetracycline wel gevoelig blijven voor minocycline.¹³ Deze aanname bleek later onjuist, een aantal patiënten met tegen tetracycline resistente stammen is ook verminderd gevoelig voor minocycline.^{5,12} Van alle patiënten met resistente stammen heeft ongeveer 15% een gecombineerde resistentie tegen zowel erytromycine en/of clindamycine als tegen de tetracyclines.^{14,15}

Van eind jaren '70 tot midden jaren '90 van de vorige eeuw is het percentage patiënten met tegen antibiotica resistente stammen duidelijk toegenomen.¹⁶ Zo steeg in centra in het Verenigd Koninkrijk het percentage patiënten met resistente stammen van 20% in 1988 via 34% in 1991 tot 64% in 1997, waarna het stabiel bleef.^{4,12} Hogere percentages komen ook voor, bijvoorbeeld 93% in Spanje.¹²

Resistente bacteriën blijken gemakkelijk overgedragen te kunnen worden. Mensen in de nabije omgeving van patiënten met acne zijn namelijk vaak gekoloniseerd met tegen erytromycine en clindamycine resistente propionibacteriën; tetracycline resistente stammen worden bij hen minder frequent aangetroffen.¹⁷ Dat houdt tevens in dat ook acnepatiënten die nooit behandeld zijn geweest met antibiotica gekoloniseerd kunnen zijn met resistente stammen. Ook bij dermatologen die frequent patiënten met acne behandelen kunnen vaak resistente stammen worden aangetroffen.¹²

WAT IS DE OORZAAK VAN RESISTENTIE VAN *PROPIONIBACTERIUM ACNES* TEGEN ANTIBIOTICA?

Resistentie van *P. acnes* tegen erytromycine en/of clindamycine berust in veel gevallen op de zogenaamde MLS (macroliden, lincosamiden, streptogramine B)-resistentie. Bij deze vorm van resistentie produceert de bacterie een methylase dat zorgt voor methylering van de bindingsplaats van het antibioticum aan het bacteriële 23S ribosomaal RNA. Deze methylasen kunnen zowel constitutief



Propionibacterium acnes. Elektronenmicroscopische opname, x 53.000.

voorkomen als geïnduceerd worden.¹⁸ Resistentie tegen tetracyclines berust veelal op een puntmutatie in het 16S ribosomaal RNA.¹⁹ Na verwerving van resistentie kan verspreiding plaatsvinden naar personen in de omgeving. Het ligt voor de hand dat het gebruik van antibiotica in de behandeling van acne vervolgens selecteert op resistente stammen van *P. acnes*, omdat de gevoelige propionibacteriën onderdrukt of gedood worden door de therapie.

Orale therapie met antibiotica

Het is gebleken dat bij patiënten, die ten tijde van het kweken van de huidflora met een oraal antibioticum behandeld werden en bij mensen die eerder met antibiotica behandeld waren geweest, vaker resistente stammen worden aangetoond dan bij mensen die een niet-antibiotische therapie kregen of niet behandeld waren geweest.^{10,11,20,21} Het aantal resistente stammen neemt toe met de duur van de behandeling.¹¹

Leyden et al. bepaalden de MIC (MIC = minimum inhibitory concentration, de minimale concentratie van het antibioticum nodig om de deling van de bacterie te remmen) voor tetracycline en erytromycine van *P. acnes* bij patiënten die langdurig oraal met één van beide antibiotica werden behandeld en vergeleken deze waarde met de MIC bij onbehandelde acne patiënten en bij controlepersonen zonder acne. De MIC's van behandelde patiënten waren significant hoger dan die van de beide controlegroepen, voor tetracycline een factor 4-5 en voor erytromycine een factor 100.²⁰ Eady et al. ontdekten bij 51% van hun patiënten, die met oraal erytromycine behandeld waren, tegen erytromycine resistente stammen tegenover 3% bij onbehandelde controles.²²

Factoren die de kans op het selecteren van resistente stammen lijken te vergroten zijn *langdurige* behandeling met orale antibiotica (langer dan 12 weken), multipale behandelingen met antibiotica in de voorgeschiedenis (vooral opeenvolgende behandelingen met gerelateerde antibiotica), en de aanwezigheid van met antibiotica behandelde acnepatiënten in de leefomgeving.⁵

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het voorschrijfpatroon van orale antibiotica van invloed is op de prevalentie en het spectrum van resistentie.¹² Zo waren in het Verenigd Koninkrijk patiënten die voor hun acne alleen in de eerste lijn behandeld waren (waarin minder frequent antibiotica worden voorgeschreven) aanzienlijk minder vaak gekoloniseerd met resistente stammen dan patiënten die in een in acne gespecialiseerd centrum therapie hadden gekregen.⁵

Lokale therapie met antibiotica

Van de patiënten die lokaal behandeld waren geweest met clindamycine had 20% tegen erytromycine resistente stammen (kruisresistentie) tegenover 3% in een onbehandelde controlegroep. In de groep die naast lokaal clindamycine ook oraal erytromycine had gehad, bleek zelfs 64% gekoloniseerd te zijn met tegen erytromycine resistente *P. acnes* stammen.²² De lokale toepassing van clindamycine lijkt dus te selecteren op tegen erytromycine resistente stammen, iets wat versterkt wordt wanneer ook oraal erytromycine wordt gebruikt.

Uit klinische trials is verder gebleken dat het lokale gebruik van 1% clindamycine het aantal tegen clindamycine resistente stammen tijdens de behandeling sterk doet toenemen, in één studie met een factor 16 na 4 maanden.^{23,24} Een preparaat met 3% erytromycine had geen invloed op het aantal tegen erytromycine resistente stammen.²⁵ Twee preparaten van 4% erytromycine, waarvan 1 gecombineerd met zink daarentegen deed het aantal tegen erytromycine resistente stammen *afnemen*.²⁶ In deze laatste 2 studies was er niettemin een aantal patiënten die – vooral aan het einde – tegen erytromycine resistente stammen *de novo* ontwikkelden. Het risico op resistentie neemt dus toe bij langer durende lokale behandeling, mogelijk door verminderde therapietrouw.⁵ Gelijktijdige resistentie tegen erytromycine en clindamycine kan zowel door het lokale gebruik van erytromycine als dat van clindamycine geïnduceerd worden.¹²

Er is weinig bekend over welke antibiotica het meest frequent aanleiding geven tot resistentie en of de wijze van toediening (lokaal of oraal) daarbij van belang is. Tegen erytromycine en/of clindamycine resistente stammen worden veel vaker aangetroffen dan *P. acnes* die resistent is tegen tetracyclines (tetracycline, doxycycline, minocycline). Deze gegevens moeten echter gecorrigeerd worden aan de mate van expositie om het relatieve vermogen om resistentie te induceren te kunnen bepalen. Betrouwbare cijfers hierover ontbreken helaas. In landen, waar van oudsher veel meer orale tetracycline bij acne wordt voorgeschreven dan lokaal erytromycine en clindamycine, zoals het Verenigd Koninkrijk en Singapore, komt resistentie tegen tetracyclines niettemin veel minder voor dan die tegen erytromycine en clindamycine.^{5,11}

Dit zou er op kunnen wijzen dat orale tetracyclines minder neiging hebben om resistentie te induceren dan preparaten met erytromycine en clindamycine.

Het gebruik van antibiotica voor indicaties anders dan acne lijkt *niet* van invloed te zijn op de ontwikkeling van resistentie, waarschijnlijk doordat er altijd korte kuren gegeven worden (5-10 dagen).⁵

IS RESISTENTIE VAN *PROPIONIBACTERIUM ACNES* TEGEN ANTIBIOTICA KLINISCH RELEVANT?

Bij 'klassieke' bacteriële infecties leidt resistentie van de bacterie tegen het antibioticum waarmee behandeld wordt veelal tot falen van de therapie en de resistentie is dan klinisch relevant. Bij acne ligt de situatie veel gecompliceerder. Acne is namelijk geen 'klassieke' bacteriële infectie en ook geen infectieuze aandoening. De bacterie die belangrijk wordt geacht in de pathogenese van acne, *P. acnes*, is geen pathogeen. *P. acnes* is een commensaal die vanaf de puberteit bij nagenoeg iedereen in de talgklierfollikels van het gezicht en het bovenste deel van de romp en in de neus aanwezig is. Een succesvolle behandeling met antibiotica vermindert het aantal bacteriën, maar doet *P. acnes* nooit geheel van de huid verdwijnen. Antibiotica genezen acne dan ook niet blijvend. De vermindering van het aantal bacteriën is slechts tijdelijk en na het staken van de behandeling zullen de acne-laesies vaak weer terugkomen doordat de populatie van *P. acnes* zich herstelt.

De werking van antibiotica bij acne berust daarnaast niet alleen op het onderdrukken van *P. acnes* (en op de remming van hun productie van pro-inflammatoire mediators). Van tetracyclines, macroliden en clindamycine is bekend dat ze naast een antibacteriële werking ook immuunmodulerende en andere ontstekingsremmende effecten hebben.²⁷ Zo werd onlangs aangetoond dat een behandeling met 40 mg doxycycline (40% van de gebruikelijke dosis) per dag het aantal acne-laesies significant doet verminderen t.o.v. placebo, *terwijl de aantallen P. acnes nagenoeg gelijk blijven*.²⁸

Om de vraag over de klinische relevantie van resistentie van *P. acnes* tegen antibiotica te kunnen beantwoorden, is het natuurlijk van belang om te weten welk aandeel de antibacteriële werking van de antibiotica heeft in het klinisch effect op de acne en welk aandeel op conto komt van andere effecten van de antibiotica, zoals immuunmodulatie en remming van ontsteking. Helaas is hierover heel weinig bekend.⁵

Onderzoek naar de effecten van resistentie tegen antibiotica wordt verder bemoeilijkt doordat patiënten nooit uitsluitend een resistente *P. acnes*-flora hebben. Ook patiënten met grote aantallen resistente organismen zijn altijd gekoloniseerd met voor antibiotica goed gevoelige stammen. Er is dus bij patiënten met resistente stammen op deze gronden eerder een *verminderde effectiviteit* van antibiotica te verwachten dan het geheel mislukken van de behandeling. Veel hangt af van het percentage fol-

likels met resistente stammen, de populatiedichtheid van resistente organismen in individuele follikels, de mate van resistentie tegen antibiotica (MIC) en de concentratie van het antibioticum die in de follikel bereikt kan worden. Deze concentratie, die naar alle waarschijnlijkheid per follikel verschilt, is afhankelijk van vele factoren, waarvan de wijze van toediening de belangrijkste is: met lokale applicatie zijn veel hogere concentraties te bereiken dan die welke bij orale toediening gezien worden. Het relatieve aandeel van follikels waarin een adequate (supra-MIC) concentratie van het antibioticum bereikt kan worden, bepaalt (mede) de effectiviteit van de therapie. Naast de hierboven genoemde factoren zijn ook nog de mate van sebumproductie en -excretie (een hoge excretie kan de concentratie van het antibioticum verminderen) en de mate waarin de patiënt zich aan het behandelvoorschrift houdt (therapietrouw) van invloed op het therapieresultaat.⁵

Ofschoon het probleem dus bijzonder complex is, kan niettemin gesteld worden, dat er zeer sterke aanwijzingen zijn dat resistentie van *P. acnes* tegen antibiotica klinisch relevant is, wanneer met orale antibiotica wordt behandeld.⁸ Dit werd voor het eerst aangetoond in 1983 door Leyden et al. In hun studie reageerden patiënten met resistente *P. acnes*-stammen minder goed op oraal erytromycine en tetracycline dan patiënten met goed gevoelige bacteriestammen.²⁰

Eady et al. vonden dat patiënten die gekoloniseerd waren met voor erytromycine resistente stammen een veel kleinere kans hadden om adequaat op oraal erytromycine te reageren dan patiënten met alleen gevoelige *P. acnes*-stammen. De MIC van erytromycine was bij deze patiënten hoger dan die welke via orale toediening van erytromycine in sebum bereikt kan worden. De conclusie was dat wanneer de folliculaire concentratie van erytromycine te laag is om *P. acnes* adequaat te remmen, het antibioticum minder goed werkt tegen acne.²²

In een meer recent onderzoek van dezelfde groep werd aangetoond dat de aanwezigheid van tetracycline-resistente propionibacteriën de klinische effectiviteit van zowel oxytetracycline (2 d.d. 500 mg) als ook minocycline (1 d.d. 100 mg) vermindert.²⁹

Ook de effectiviteit van lokale antibioticapreparaten lijkt door de toename van resistente stammen in het geding te komen. Uit een recente analyse van 45 gepubliceerde klinische trials naar de effectiviteit van lokale preparaten met erytromycine en clindamycine kwam een geleidelijke vermindering van de werkzaamheid van erytromycine in de tijd naar voren. De effectiviteit van clindamycine bleef de afgelopen 25 jaar stabiel. Waarom lokaal clindamycine even effectief blijft, terwijl resistentie duidelijk toeneemt is onbekend. Misschien kunnen bij het gebruik van lokaal clindamycine concentraties in de follikel bereikt worden, die hoger liggen dan de MIC van *P. acnes*, ook wanneer die verminderd gevoelig of resistent is tegen clindamycine. Een alternatieve verklaring is dat de anti-inflammatoire werking van clindamycine belangrijker is dan de antibacteriële activiteit ervan (en die van erytromycine).³⁰

Verminderde gevoeligheid van *P. acnes* voor antibiotica kan dus resulteren in verminderde effectiviteit van therapie van acne met orale en lokale antibiotica. Een onverwacht slechte reactie op antibiotica werd in een in acne gespecialiseerde kliniek gezien bij 49 van 610 (8%) behandelde de patiënten. Bij 65% van hen waren er geen microbiologische afwijkingen, 15% had aanwijzingen voor een folliculitis door Gram-negatieve bacteriën, 20% was gekoloniseerd met tegen *P. acnes* resistente bacteriën (versus 5% in onbehandelde controles).³¹ In het merendeel van de gevallen waarin therapie met orale antibiotica faalt, was er dus een andere reden dan de aanwezigheid van resistente *P. acnes*-stammen.* Een daarvan is een hoge sebumproductie en -excretie, die kan resulteren in verlaging van de concentratie van het antibioticum in de talgfollikels.⁵ Andere mogelijke oorzaken zijn dat de patiënt de medicijnen niet op de juiste wijze inneemt (bijvoorbeeld tetracycline gelijktijdig innemen met melkproducten), dat de dosering te laag is (bijvoorbeeld 1 d.d. 100 mg minocycline of doxycycline bij patiënten met een hoog lichaamsgewicht) of dat de terapietrouw onvoldoende is.^{5,31}

Het zal voor de meeste dermatologen niet mogelijk zijn om de aanwezigheid van resistente stammen van *P. acnes* bij patiënten die niet goed op antibiotica reageren (en waarbij andere mogelijke oorzaken daarvan uitgesloten zijn, zie hierboven) in het lab te laten vaststellen. Aan de mogelijkheid van resistentie moet vooral gedacht worden wanneer er een slechte respons is op een adequaat ingenomen, adequaat gedoseerde behandeling met antibiotica bij patiënten die langdurig met orale of lokale antibiotica behandeld zijn geweest en/of die met drie verschillende antibiotica behandeld zijn geweest en/of bij patiënten die tijdens de behandeling met antibiotica na een initiële verbetering geleidelijk aan een verergering van acne laten zien.^{8,22}

HOE KAN RESISTENTIE VAN PROPIONIBACTERIUM ACNES TEGEN ANTIBIOTICA VOORKOMEN WORDEN?

Resistentie zal nooit geheel voorkómen kunnen worden. Wel zijn er strategieën denkbaar die (bewezen, waarschijnlijk of mogelijk) de kans op selectie van resistente stammen kunnen verkleinen:

1. Begin behandeling van milde acne met beperkte uitbreiding (bijvoorbeeld op het gelaat), *niet* met een lokaal of oraal antibioticum, vooral niet wanneer de acne niet eerder behandeld is geweest. Eerst kan een lokaal retinoïd (tretinoïne of adapaleen), benzoylper-

* Deze studie werd uitgevoerd in 1986. Aangezien de prevalentie van resistente stammen naderhand nog aanzienlijk gestegen is, is het aannemelijk dat momenteel een groter deel van het falen van de therapie met orale antibiotica berust op de aanwezigheid van resistente *P. acnes*-stammen. Studies daarvoor zijn tot op heden echter niet verricht.

- oxide of – bij onvoldoende effect - een combinatie daarvan geprobeerd worden.
2. Schrijf alleen lokale en/of orale antibiotica voor bij onvoldoende reactie op deze behandeling of wanneer de therapie niet verdragen wordt.
 3. In die gevallen waarin het gebruik van antibiotica geïndiceerd is en lokale therapie uitvoerbaar is (zoals bij acne die (grotendeels) beperkt is tot het gelaat) moet deze eerst geprobeerd worden, alvorens te gaan behandelen met orale antibiotica. Met lokale therapie worden namelijk veel hogere antibioticac concentraties bereikt dan met orale behandeling. Uit diverse studies is bovendien gebleken dat lokale antibiotica bij acne van beperkte uitbreiding even effectief zijn als orale antibiotische therapie.
 4. Combineer lokale antibiotica *altijd* met het bactericide benzoylperoxide of begin eerst met benzoylperoxide monotherapie. Benzoylperoxide reduceert zeer effectief de populatie *P. acnes*, ook resistente stammen, met wel 99% binnen enkele dagen.³² Een combinatiebehandeling van benzoylperoxide en lokaal erytromycine of clindamycine selecteert *niet* op resistente *P. acnes*.³³ Bovendien is in vele klinische trials goed aangetoond dat deze combinatie veel effectiever is dan monotherapie met lokale antibiotica.^{24,25,34,35} Ook kan benzoylperoxide als monotherapie gedurende een week tussen de antibioticatherapie toegepast worden.³²
 5. Wanneer – om welke reden dan ook – besloten wordt tot alleen lokale antibiotische therapie (dus zonder combinatie met benzoylperoxide), kan het preparaat wellicht beter tweemaal daags gebruikt worden dan eenmaal per dag. Dit vermindert theoretisch de kans dat er een te lage concentraties van het antibioticum om de bacteriën in hun groei te remmen ontstaat in de follikels.
 6. Instrueer de patiënten om het lokale gebruik van antibiotica op de voorgeschreven wijze te gebruiken en ook te continueren wanneer klinische verbetering zichtbaar wordt. Wanneer de therapietrouw namelijk vermindert, kunnen de concentraties in de follikels zodanig laag worden dat daardoor geselecteerd wordt op verminderd gevoelige stammen die de huid vanuit de niet-behandelde omgevende huid (en vanuit de neus, die vaak ook *P. acnes* bevat) koloniseren.
 7. Gebruik orale antibiotica alleen bij patiënten met ernstige en uitgebreide acne en bij patiënten bij wie lokale therapie alleen onvoldoende effectief is geweest.
 8. Controleer alle patiënten die met antibiotica behandeld worden om de 6 weken. Wanneer er geen verdere verbetering optreedt, stop dan de behandeling.
 9. Wanneer de acne onder behandeling met antibiotica rustig is geworden, stop dan de therapie. Geef vervolgens een lokaal middel (geen antibiotica) als onderhoudstherapie. Langdurige orale therapie (langer dan 6 maanden) moet zo mogelijk worden voorkómen.
 10. Lage doses antibiotica zullen de kans op selecteren van resistente stammen bevorderen door de lage concentraties van de antibiotica in de talgfollikels. De veel gebruikte afbouwschema's worden derhalve niet meer aanbevolen.^{36,37}
 11. Vermijd gelijktijdige lokale en orale behandeling met *verschillende* antibiotica.^{8,38}
 12. Sommige auteurs geven ook - niet onderbouwd - het advies om gelijktijdige lokale en orale behandeling met *dezelfde* antibiotica te vermijden.^{39,40} Omdat met combinatietherapie op theoretische gronden hogere concentraties van het antibioticum in de talgfollikels bereikt zullen worden dan met lokale of orale behandeling alleen en de kans op subMIC-concentraties daardoor afneemt, vinden wij deze aanbeveling onlogisch en raden wij hem niet aan.
 13. Behandel patiënten niet met rotatie-therapie (erytromycine-minocycline-erytromycine etc.)⁸, omdat dit kan selecteren op bacteriën met multiresistentie.³⁸
 14. Instrueer de patiënt om zich strikt te houden aan de voorschriften. Onvoldoende therapietrouw leidt tot daling van de concentratie antibiotica in de talgfollikels.
 15. Wanneer patiënten met uitgebreide en actieve acne na 6 maanden onvoldoende hebben gereageerd op antibiotica of snel recidiveren, overweeg dan behandeling met isotretinoïne (dat de populatie *P. acnes* met >90% zal doen verminderen).⁴¹
 16. Niet zelden zijn dermatologen, vooral diegenen die veel patiënten met acne behandelen, gekoloniseerd met resistente stammen. Door palpatie van de huid van acnepatiënten zouden resistente stammen op de patiënt kunnen worden overgebracht. Ook kan de dermatoloog mogelijk resistente stammen van de ene patiënt op de andere overbrengen. Met een goede hygiëne van de handen zou de kans hierop verkleind kunnen worden.¹²

LITERATUUR

1. Grundmann H, Aires de Sousa M, Boyce J, et al. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;368:874-85.
2. Guin JD, Huber DS, Gielerak PL. Antibiotic susceptibility of comedonal *Propionibacterium acnes*. *Acta Derm Venereol* 1979;59:552-4.
3. Crawford WW, Crawford IP, Stoughton RB et al. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in *Corynebacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 1979;72:187-90.
4. Coates P, Vyaknam S, Eady EA, et al. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution. *Br J Dermatol* 2002;146:840-8.
5. Eady AE, Cove JH, Layton AM. Is antibiotic resistance in cutaneous *Propionibacteria* clinically relevant? *Am J Clin Dermatol* 2003;4:813-31.
6. Thevarajah S, Balkrishnan R, Camacho FT, et al. Trends in prescription of acne medication in the US: shift from antibiotic to non-antibiotic treatment. *J Dermatol Treat* 2005;16:224-8.

7. Jacobs MR, Appelbaum PC. Nadifloxacin: a quinolone for topical treatment of skin infections and potential for systemic use of its active isomer, WCK 771. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1957-66.
8. Cooper AJ. Systematic review of Propionibacterium acnes resistance to systemic antibiotics. *Med J Austr* 1998;169:259-61.
9. Flühr JW, Gloor M, Dietz P, et al. In vitro activity of 6 antimicrobials against propionibacterial isolates from untreated acne papulopustulosa. *Zentralbl Bakteriol* 1999;289:53-61.
10. Dréno B, Reynaud A, Moysé D, et al. Erythromycin resistance of cutaneous bacterial flora in acne. *Eur J Dermatol* 2001;11:549-53.
11. Tan HH, Goh KKL, Yeo MGC, et al. Antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes isolates from patients with acne vulgaris in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:22-5.
12. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, et al. Antibiotic resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003;148:467-78.
13. Eady EA, Jones CE, Gardner KJ, et al. Tetracycline-resistant propionibacteria from acne patients are cross-resistant to doxycycline but sensitive to minocycline. *Br J Dermatol* 1993;128:556-60.
14. Cunliffe WJ. Propionibacterium acnes resistance and its clinical relevance. *J Dermatol Treatment* 1996;6 suppl 1:S3-S4.
15. Eady EA, Jones CE, Tipper JL, et al. Antibiotic resistant propionibacteria in acne: need for policies to modify usage. *BMJ* 1993;306:555-6.
16. Kurokawa I, Nishijima S, Asada Y. The antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes: a 15 year bacteriological study and retrospective evaluation. *J Dermatol* 1988;15:149-54.
17. Bologna JL, Edelson RL. Spread of antibiotic resistant bacteria from acne patients to personal contacts – a problem beyond the skin? *Lancet* 1997;350:972-3.
18. Eady EA, Ross JI, Cove JH, et al. Macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS) resistance in cutaneous propionibacteria: definition of phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:493-502.
19. Ross JI, Eady EA, Cove JH, et al. 16S rRNA Mutation associated with tetracycline resistance in a Gram-Positive bacterium. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1702-5.
20. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, et al. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:41-5.
21. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, et al. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe* 2004;10:155-64.
22. Eady EA, Cove JH, Holland KT, et al. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989;121:51-7.
23. Leyden J, Levy S. The development of resistance in Propionibacterium acnes. *Cutis* 2001;67(2 suppl):21-4.
24. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, et al. A randomized, double blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002;24:1117-33.
25. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, et al. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol* 1996;134:107-13.
26. Bojar RA, Eady EA, Jones CE, et al. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol* 1994;130:329-36.
27. Tan AW, Tan H-H. Acne vulgaris: a review of antibiotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:409-18.
28. Skidmore R, Kovach R, Walker C, et al. Effect of a subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003;139:459-64.
29. Ozolins M, Eady EA, Avery A, et al. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess* 2005;9:204-12.
30. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005;153:395-403.
31. Eady EA, Cove JH, Blake J, et al. Recalcitrant acne vulgaris. Clinical, biochemical and microbiological investigation of patients not responding to antibiotic treatment. *Br J Dermatol* 1988;118:415-23.
32. Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. *Br J Dermatol* 1995;132:204-8.
33. Eady EA, Farmery MR, Ross JI, et al. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol* 1994;131:331-6.
34. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, et al. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:33-9.
35. Taylor GA, Shalita AR. Benzoyl-peroxide based combinations therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:261-5.
36. Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 2004;14:391-9.
37. Leyden JJ. Antibiotic resistance in the topical treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2004;73 (suppl 6): 6-10.
38. Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pract* 2006;60:64-72.
39. Tan H-H. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:79-84.
40. Dréno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004;64:2389-97.
41. King K, Jones DH, Daltrey DC, et al. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol* 1982;107:583-90.

pag 65

adv Vichy fc

Neonatale lupus erythematoses

M. Taveirne¹, G. Lucker²

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Wij werden in consult geroepen bij een 26 dagen oud meisje dat sinds enkele dagen na de geboorte een progressief uitbreidende huidruptie vertoonde. De huidlaesies verschenen initieel in het gelaat en breidden nadien langzaam uit naar het gehele lichaam. De baby leek geen subjectieve last te hebben van de huiduitslag; was niet ziek, had geen koorts en at normaal. Het patiëntje werd à terme en gezond geboren als tweede kindje in het gezin. Haar oudere broertje werd op 35 weken zwangerschap met een spoedsectie te wereld gebracht omwille van deceleratieve foetale harttonen. Verder werd in de familiale voorgeschiedenis vastgesteld dat de vader van het meisje thalassemia minor heeft en de moeder gediagnosticeerd is met subacuut cutane lupus erythematoses (SCLE). Deze diagnose werd gesteld tijdens haar eerste zwangerschap, toen zij zich voor het eerst presenteerde met annulaire, erythemateuze huidlaesies op de oren, tenen en handen. Histopathologisch werd het vermoeden van lupus bevestigd en een laboratoriumonderzoek bracht positieve antinucleaire factoren (ANF) aan het licht, met name positieve anti-Ro- en anti-La-antistoffen.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij annulaire en polycyclische maculae tot plaques met centrale opklaring en een erythemateuze boord met schilfering en crustae. Deze afwijkingen kwamen voor op het gelaat en in mindere mate op het rompje en de ledematen (zie figuur 1-3).

Diagnose

Neonatale lupus erythematoses.

Aanvullend onderzoek

- Laboratoriumonderzoek

Het laboratoriumonderzoek toonde een milde trombocytopenie (129×10^9 E/L) en leverfunctiestoornissen (AF 375 U/L, gamma-GT 205 U/L, ASAT 104 U/L, ALAT 84 U/L, LDH 600 U/L). De bepaling van de ANF was positief en zowel anti-Ro- als anti-La-antistoffen werden vastgesteld.

- Echocardiografie

Het ECG toonde geen afwijkingen; er werd een normaal sinusritme, een normale hartas, normale intervallen vastgesteld en er waren geen aanwijzingen voor een AV-blokkade. Een congenitaal hartblok kon dus worden uitgesloten.

Therapie

We stelden de ouders gerust wat betreft de huidafwijkingen, gezien het een transiënte aandoening betreft. Er werd ook geen actieve therapie gestart.

Beloop

Na twee maanden werd het kindje teruggezien. Er was reeds een goede afname van de huidletsels op de romp en de ledematen; in het gelaat waren nog prominente laesies te zien. Zij noteerden een normalisatie van het aantal bloedplaatjes (269×10^9 E/L) en een verbetering van de leverfunctie (AF 348 U/L, gamma-GT 47 U/L, ASAT 38 U/L, ALAT 23 U/L, LDH 579 U/L).

BESCHOUWING

Epidemiologie

Neonatale lupus is een zeldzame aandoening (1:12.500 geboortes) en wordt meer gerapporteerd bij meisjes dan bij jongens.¹

Pathogenese

Neonatale lupus wordt veroorzaakt door het passieve, transplacentaire transport van maternale autoantistoffen, met name IgG's tegen Ro (SSA), La (SSB) en/of U1-ribonucleoproteïne.¹ De moeders van kinderen met neonatale lupus hebben een ongedefinieerde of een gedefinieerde autoimmuunaandoening zoals subacuut cutane lupus (SCLE), systeemlupus (SLE), Sjögren syndroom



Figuur 1.

¹ Assistent in opleiding dermatologie Katholieke Universiteit Leuven, België

² Supervisor afdeling dermatologie Atrium Medisch Centrum Heerlen
Correspondentieadres:

Dr. G. Lucker, dermatoloog, Afdeling Dermatologie, Atrium Medisch Centrum,
Henri Dunantstraat 5, Postbus 4446, 6401 CX Heerlen, Tel.: 045-5766666,
E-mail: g.lucker@atriummc.nl

(SS), mixed connective tissue disease (MCTD) of reumatoïde artritis (RA). De aanwezigheid van die autoantistoffen is cruciaal voor het ontwikkelen van neonatale lupus, maar daarnaast spelen ook foetale en omgevingsfactoren een belangrijke rol.^{2,3} Zo ontwikkelt maar 1% van de kinderen met positieve maternale autoantistoffen neonatale lupus. De belangrijkste targetorganen voor de autoantistoffen zijn huid en hart. In mindere mate kunnen ook hematologische, hepatologische, neurologische en nefrologische afwijkingen voorkomen.^{4,7}

Klinisch beeld

Klinisch presenteert de aandoening zich door de typische SCLÉ-laesies die ontstaan enkele dagen tot weken na de geboorte.^{1,8} Het zijn annulaire en polycyclische letsels met een centrale opklaring en een actieve inflammatoire boord met schilfering. Soms kan men hierbij ook bullae, crustae of petechiën aantreffen. Zelden ziet men discoïde laesies.



Figuur 2.

De huidafwijkingen komen eerder voor in de hoofd-halsregio dan op romp en extremiteiten. De voorkeur voor de zonblootgestelde huidoppervlakken doet de potentiële rol van UV in de ontwikkeling van de huidafwijkingen vermoeden. In het gelaat ziet men vaak een periorbitale lokalisatie, wat doet denken aan een wasbeer, vandaar dat men soms spreekt van "raccoon rash".

Cardiale afwijkingen doen zich voor in 30-70% van de gevallen. Hierbij is het congenitale hartblok de meest serieuze manifestatie; 10-20% van de patiëntjes met neonatale lupus vertonen hematologische (anemie, trombocytopenie, leukopenie) of hepatologische stoornissen (hepatomegalie, leverfunctiestoornissen). Neurologische en nefrologische aantasting worden zelden gezien.¹

Samenvatting

Neonatale lupus is een zeldzame aandoening die veroorzaakt wordt door het passieve, transplacentaire transport van maternale autoantistoffen. De belangrijkste targetorganen voor de autoantistoffen zijn huid en hart. Klinisch presenteert neonatale lupus zich door typische subacute cutane lupus erythematoses (SCLÉ)-laesies die enkele dagen tot weken na de geboorte ontstaan. De huidafwijkingen komen eerder voor in de hoofd-halsregio dan op de romp en extremiteiten. Wat betreft de cardiale afwijkingen is het congenitale hartblok de meest serieuze manifestatie. Indien een zwangere vrouw zowel anti-Ro (SSA) als anti-La (SSB)-antistoffen heeft, is het risico op neonatale lupus het grootst. De diagnose van neonatale lupus is enerzijds een klinische diagnose, maar het aantonen van de autoantistoffen in het bloed van de moeder is cruciaal om de diagnose te bevestigen. Op dermatologisch vlak is de prognose gunstig, m.n. de huidletsels zijn in de meeste gevallen verdwenen rond een leeftijd van 6 à 9 maanden. Tijdens de zwangerschap moet een vrouw met kans op een baby met neonatale lupus strikt gynaecologisch gevolgd worden met een regelmatige echocardiografie van het kind. Na de geboorte dient het cardiaal onderzoek van de baby te worden voortgezet, want de cardiale afwijkingen zijn verantwoordelijk voor een belangrijke mortaliteit en morbiditeit. Indien de afwijkingen daarentegen snel gediagnosticeerd werden en adequaat behandeld is de prognose goed.

Summary

Neonatal lupus is a rare disease caused by the transplacental passage of maternal autoantibodies. The most common clinical manifestations are dermatologic and cardiac. Clinical manifestations include the typical SCLÉ skin rash in the first days to weeks of life. The skin lesions are located predominantly on the head and neck region, less on the trunk and extremities. Congenital heart block is the most serious manifestation. The presence of maternal anti-Ro (SSA) and anti-La (SSB) antibodies significantly increases the risk of bearing an infant with neonatal lupus. The diagnosis of neonatal lupus is clinical, but the presence of auto antibodies in maternal serum is crucial to confirm the diagnosis. The rash of neonatal lupus generally does not cause any scarring and disappears within 6 to 9 months. Prenatal screening by a gynaecologist is warranted for women who are at higher risk of having a pregnancy complicated by neonatal lupus. A frequent foetal echocardiography is highly recommended. Cardiac problems may be present at birth or later in infancy or childhood and can be fatal or disabling. Cardiac investigations have therefore to persist after birth. Early diagnosis and adequate therapy can significantly improve the prognosis.

neonataal - lupus - huid - hart

neonatal - lupus - skin - heart

Tabel 1. Risicoprofiel bij neonatale lupus.

Anti-Ro	Anti-La	Kliniek
+	+	Huid Congenitaal hart blok +++
+	-	Hart Hematologische afwijkingen
-	+	Zelden NLE
-	-	Geen NLE (uitzondering: U1-RNP)

Bij een zwangere vrouw met autoantistoffen kan men het risicoprofiel bepalen voor de afwijkingen die bij neonatale lupus kunnen voorkomen (tabel 1). Indien de moeder zowel anti-Ro- als anti-La-antistoffen heeft is het risico op neonatale lupus het grootst, met in het bijzonder de huidafwijkingen en het congenitale hartblok. Bij anti-Ro-antistoffen in afwezigheid van anti-La-antistoffen komen vooral huid en hematologische afwijkingen voor. Neonatale lupus ziet men zelden bij anti-La-antistoffen alleen.⁷ In de afwezigheid van zowel anti-Ro- als anti-La-antistoffen krijgt je nooit neonatale lupus, behalve als er antistoffen zouden zijn tegen U1-ribonucleoproteïne. Deze kunnen de klassieke rash van neonatale lupus geven, maar niet het congenitaal hartblok.⁹⁻¹⁰

DIAGNOSE

De diagnose van neonatale lupus is een klinische diagnose. Al dient men bij de moeder en het kind wel de aanwezigheid van autoantistoffen terug te vinden om de diagnose hard te maken. Men kan de diagnose aanvullend bevestigen door een histopathologisch onderzoek. Dit onderzoek zal identieke afwijkingen aan het licht brengen als bij de klassieke subacuut cutane lupus: een vacuolaire degeneratie ter hoogte van de dermo-epidermale junctie, een milde hyperkeratose, folliculaire plugging en een perivasculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat. Een aanvullende directe immunofluorescentie is in 60% van de gevallen positief met granulaire depositie van immuunglobulines en complement ter hoogte van de basale keratinocyten en het basale membraan (lupus band test).

Beleid

- Dermatologische benadering

De ouders van de kinderen kunnen gerustgesteld worden, aangezien neonatale lupus een transiënte aandoening is en de rash zelflimiterend. De huidletsels zijn in de meeste gevallen volledig verdwenen rond een leeftijd van 6 à 9 maanden.⁴ In de meeste gevallen laten ze geen restletsels na, maar soms blijft er toch een residuale hypopigmentatie, atrofie of teleangiëctasieën achter.¹¹ De huid dient niet actief behandeld te worden, al kan er gekozen worden om een lokaal steroïd te laten appliceren. Belangrijk is wel om de ouders te wijzen op een adequate zonprotectie.



Figuur 3.

- Cardiale follow-up

Tijdens de zwangerschap dient de vrouw strikt gynaecologisch te worden gevolgd met regelmatige echocardiografie van de baby en dit voornamelijk van week 16 tot 24, tijdens welke periode de kans op het vaststellen van een congenitaal hartblok het grootst is.¹² Na de geboorte dient het cardiaal onderzoek van de baby verder te worden gezet (ECG, echo cor en 24-uur Holter).¹³ Frequent moet men overgaan tot het plaatsen van een pacemaker na de geboorte of in extreme gevallen bij levensbedreigende situaties in utero, waar er ondanks het opstarten van orale corticosteroiden progressie is naar een fatale cardiale situatie.¹⁴⁻¹⁶

- Hematologische follow-up

De hematologische afwijkingen verbeteren gewoonlijk met het verdwijnen van de maternale autoantistoffen uit het bloed.

Prognose

- Moeder

Prognostisch kunnen we de moeders mededelen dat er 25% kans is dat ze bij hun volgende zwangerschap opnieuw een kindje met neonatale lupus op de wereld zullen zetten.

Sommige moeders zijn asymptomatisch en onwetend dat zij autoantistoffen produceren; 50% van die vrouwen zullen toch vroeg of laat symptomen van een autoimmuunaandoening vertonen.⁷

- Kind

De cardiale afwijkingen zijn verantwoordelijk voor een belangrijke mortaliteit en morbiditeit (20%).¹³ Indien de afwijkingen snel gediagnosticeerd werden en adequaat behandeld, is de prognose goed.

Kinderen die ooit neonatale lupus doormaakten hebben wel een verhoogd risico op het ontwikkelen van een autoimmuunaandoening.^{7,17}

Besluit

Het is van cruciaal belang dat elke zwangere vrouw met anti-Ro- en/of anti-La-antistoffen voor adequate follow-up naar een gynaecoloog wordt verwezen en dat een cardiale follow-up moet worden gepland bij elke baby die een neonatale lupus vertoont.

LITERATUUR

1. Boh EE. Neonatal lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004 Mar-Apr;2:125-8.
2. Buyon JP, Kim MY, Copel JA, et al. Anti-Ro/SSA antibodies and congenital heart block: necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum* 2001;44:1723.
3. Siren MK, Julkunen H, Kaaja R, et al. Role of HLA in congenital heart block: susceptibility alleles in children. *Lupus* 1999;8:60.
4. Lee LA. Neonatal lupus: clinical features, therapy, pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:391.
5. Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, et al. Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 2003 Jan-Feb;20:60-7.
6. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics* 2002; 109:E11.
7. Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus. *Autoimmun Rev*. 2005 Apr;4:207-13.
8. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, et al. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in national registry. *J Pediatr* 2000;137:674.
9. Provost TT, Watson R, Gammon WR, et al. The neonatal lupus syndrome associated with U1RNP (nRNP) antibodies. *N Engl J Med* 1987;316:1135.
10. Sheth AP, Esterly NB, Ratoosh SL, et al. U1RNP positive neonatal lupus erythematosus: Association with anti-La antibodies? *Br J Dermatol* 1995;132:520.
11. Lin SC, Shyur SD, Wu JY, et al. Facial telangiectasia-an unusual complication of neonatal lupus erythematosus: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2004 Jul-Aug;45:246-8.
12. Silverman, E. Congenital heart block and neonatal lupus erythematosus: prevention is the goal. *J Rheumatol* 1993;20:1101-4.
13. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1658.
14. Yang CH, Chen JY, Lee SC, et al. Successful preventive treatment of congenital heart block during pregnancy in a woman with systemic lupus erythematosus and anti-Sjogren's syndrome A/Ro antibody. *J Microbiol Immunol Infect* 2005 Oct;38:365-9.
15. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis North Am* 2005 May; 31:299-313.
16. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, et al. Anti-SSA/Ro antibodies and the heart: more than complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options. *Arthritis Res Ther* 2005;7:69-73.
17. Martin V, Lee LA, Askanase AD, et al. Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* 2002;46:1723.

2x bijsluiter

pag 70

adv Pharma Aldara Vrouw fc

Pretibiaal myxoedeem

L.E. Vos,¹ F.B. Blog,² Th.W. van den Akker²

Pretibiaal myxoedeem is een zeldzame huidaandoening die bij 1 tot 10% van de patiënten met een autoimmuun hyperthyreoïdie voorkomt. Pretibiaal myxoedeem wordt gekarakteriseerd door één of meerdere gehyperpigmenteerde, erythemateuze, wasachtige plaques en nodi op de anterolaterale zijde van de onderbenen.^{1,2,3} Hoe groter de huidafwijkingen worden, hoe groter de kans op het ontstaan van jeuk- en pijnklachten. Zelden ontardt het pretibiaal myxoedeem in de zeer invaliderende elephantiasis. Wij beschrijven een patiënte met pretibiaal myxoedeem die sinds 5 jaar bekend was met Graves' disease en oftalmopathie. De huidafwijkingen verdwenen door intermitterende applicatie van klasse III topicale corticosteroiden en therapeutisch-elastische kousen.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op verzoek van de internist zagen wij een 47-jarige vrouw die sinds juni 2005 last had van een persistente, jeukende en rode plaque op het rechter scheenbeen. De plaque breidde zich langzaam uit onder hydrocortison-acetaat 1% crème eenmaaldaags. Na enkele maanden ontstond er op het linker scheenbeen eenzelfde huidafwijking.

De voorgeschiedenis vermeldde in 2001 de ziekte van Graves en oftalmopathie. Patiënte werd tweemaal met radioactief jodium behandeld, waardoor zij momenteel euthyreoot is. In 2004 was het thyroïd-stimulerend hormoon (TSH) verlaagd en het vrij T4 verhoogd (0,009 mU/l en 27 pmol/l respectievelijk) en deze zijn momenteel genormaliseerd (0,6 mU/l en 15,7 pmol/l). De concentratie van TSH-receptor antistoffen was sterk verhoogd (>40 U/l).

Dermatologisch onderzoek

Bij een patiënte met een type V huid bevond zich pretibiaal beiderzijds een licht gehyperpigmenteerde, erythemateuze en oedemateuze plaque van ongeveer 20x10 cm (figuur 1).

Samenvatting

Een patiënte van 47 jaar met morbus Graves en Graves' oftalmopathie presenteerde zich met persistente, jeukende en erythemateuze plaques op de beide scheenbenen. Er bleek sprake te zijn van pretibiaal myxoedeem en dit werd effectief behandeld met fluticasonpropionaatzalf 0,05% en klasse II therapeutisch-elastische kousen. Pretibiaal myxoedeem komt voor bij 5% van de patiënten met een morbus Graves. Bij een derde van de patiënten volgt spontane regressie, maar in zeldzame gevallen treedt een zeer invaliderende elephantiasis op. In de literatuur zijn er geen 'evidence-based' studies over therapeutische opties aanwezig.

Summary

A female patient, 47 years of age, with morbus Graves and Graves' ophthalmopathy, developed an itchy, erythematous plaque on both shins and was diagnosed with pretibial myxedema. A treatment with fluticasonpropionate 0.05% ointment and class II stockings was effective. Pretibial myxedema appears within 5% of the patients with Graves' disease. One third of the patients noticed a spontaneous regression, but in rare cases elephantiasis develops. Literature does not provide evidence-based therapies.

Histopathologisch onderzoek

De epidermis toonde lichte hyperkeratose en hyperpigmentatie en in de dermis lagen de collageenvezels gescheiden in een ijl stroma. Dit stroma kleurde sterk aan met Alcian blue (zie figuur 2).

Diagnose

Pretibiaal myxoedeem type I bij morbus Graves.

Behandeling en beloop

Twee maanden nadat fluticasonpropionaatzalf 0,05% intermitterend en klasse II therapeutisch-elastische kousen AD werden voorgeschreven, was het pretibiaal myxoedeem verdwenen.

BESPREKING

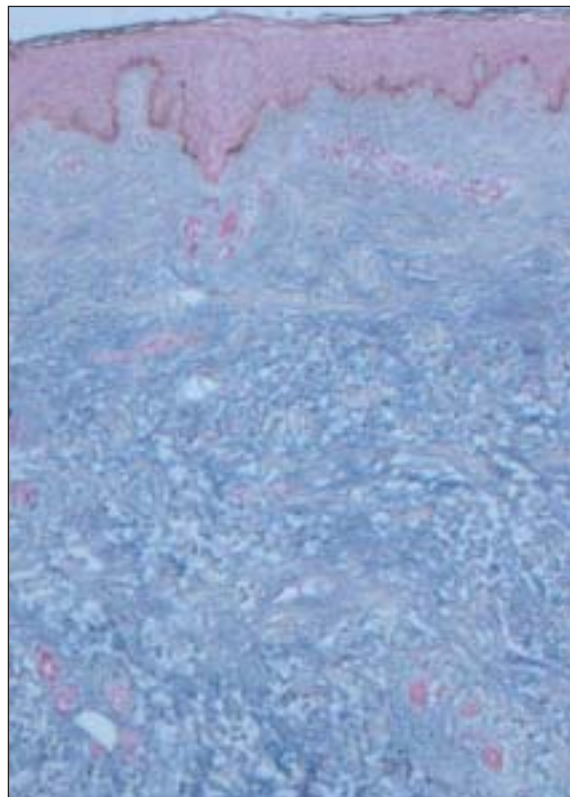
Synoniem voor pretibiaal myxoedeem (Gr. myxa=slijm, oidema=zwelling) zijn: gelokaliseerd myxoedeem en thyroïd-dermopathie. Deze huidaandoening bestaat uit één of meerdere gehyperpigmenteerde, erythemateuze, oedemateuze plaques en nodi op de anterolaterale zijde van de onderbenen bij patiënten met een autoimmuun

¹ Afd. Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Afd. Huidziekten, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag



Figuur 1. Gehyperpigmenteerde, erythemateuze en oedemateuze plaques pretibiaal.



Figuur 2. De Alcian Blue-kleuring toont een sterke aankleuring van het dermaal gelegen ij stroma, dat de eosinofiel gekleurde collageenvezels scheidt.

hyperthyreoïdie (91%).^{1,2,3} Zelden treden de huidafwijkingen op bij een patiënt met hypo- (6%) of euthyreoïdie (3%).³ De meest voorkomende autoimmuun hyperthyreoïdie is morbus Graves met een incidentie van 15 tot 50 per 100.000 inwoners. Morbus Graves komt vaker voor bij vrouwen en 1-10% ontwikkelt in een laat stadium pretibiaal myxoedeem.² Onder de patiënten met pretibiaal myxoedeem heeft de meerderheid (97%), net zoals onze casus, een exophthalmus. De drie kenmerken: exophthalmus, pretibiaal myxoedeem en acropachie (clubbing door verdikking van het bot en weke delen) staan bekend als de Diamond trias.² De combinatie van Exophthalmus, pretibiaal Myxoedeem en hypertrofische Osteoarthropathie wordt het EMO-syndroom genoemd. Andere kenmerken van een hyperthyreoïdie zijn dunne haren, diffuse alopecia, gehyperpigmenteerde oogleden ('Jellinek's sign') en dunne nagels met koilonychia en onycholyse vooral van de digiti IV van de handen (Plummer's nails).⁴ Net zoals bij de ziekte van Addison kan er een diffuse of gelokaliseerde hyperpigmentatie ontstaan. Pretibiaal myxoedeem kan samen met andere autoimmuunaandoeningen voorkomen, vooral vitiligo.

Klinisch zijn er drie typen te onderscheiden: Type I toont een diffuus, non-pitting oedeem (43%), type II bestaat uit scherp begrensde nodulaire plaques (18%) en vast-elastische tumoren (27%), en type III toont elefantiasis dat zich manifesteert met oedeem en nodi (5%).^{1,3} De overige patiënten (7%) heeft myxoedeem

dat niet onder een van deze drie typen valt. De perifolliculaire induratie veroorzaakt een 'peau d'orange' aspect en er kan gelokaliseerde, secundaire hypertrichose en hyperhidrose optreden. Naarmate de aandoening zich uitbreidt neemt de kans op jeuk- en pijnklachten toe. Bij 99% van de patiënten komt de huidafwijking voor op het scheenbeen en de voet, maar deze kan ook op de pinna, hals, schouder, arm, laag abdominaal, hallux en in oud en nieuw littekenweefsel ontstaan. Differentiaaldiagnostisch dient gedacht te worden aan een lichen simplex chronicus, hypertrofische lichen planus en lymfoedeem.

De histologie toont epidermale hyperkeratose met folliculaire plugging, acanthose en papillomatose. In de dermis zijn er prominente, stervormige fibroblasten aanwezig. Met de Alcian blue-kleuring worden mucopolysacchariden zichtbaar die de collageenvezels scheiden.

De pathofysiologie is tot op heden onopgehelderd.^{1,3} Ten eerste zouden de TSH-receptor antistoffen, die net zoals bij deze casus vaak in het serum verhoogd zijn, verantwoordelijk kunnen zijn. Deze stimulerende autoantistoffen bootsen de werking van TSH na door zich aan de TSH-receptor te binden en deze te activeren. De TSH-receptoren zitten onder andere op de pretibiale fibroblasten, die grote hoeveelheden glycoaminoglycanen (mucine) kunnen produceren. Ten tweede zouden T-cellen die met de TSH-receptor reageren, een cytokine geïnitieerde aanmaak van glycoaminoglycanen kunnen veroorzaken. Ten derde zou hypoxie en

lymfatische obstructie kunnen ontstaan door de mucine ophopingen. Andere mogelijke factoren die een rol kunnen spelen in het pathomechanisme zijn de insulin-like growth factor (IGF), interleukine I, TGF- β en multipole traumata.

Een 'evidence-based' behandeling is vooralsnog niet voorhanden. Afhankelijk van de mate van lymfoedeem worden klasse II tot IV topische corticosteroiden geadviseerd, eventueel onder occlusie met een hydrocolloïd en therapeutisch-elastische kousen.^{1,2,3} Andere therapieën die in case reports worden beschreven, zijn IGF-I antagonisten (octreotide)⁵, fotochemotherapie, pentoxifylline, intralesionale corticosteroiden, plasmaferese, intraveneuze immunoglobulinen, pneumatische compressie en chirurgische debulking.^{1,2,3}

Pretibiaal myxoedeem gaat bij ongeveer 35% van de

patiënten na gemiddeld 3½ jaar spontaan in regressie. De elefantiasis-variant van myxoedeem is zeer invaliderend.^{1,3}

LITERATUUR

1. Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:295-309.
2. Anderson CK, Miller OF. Triad of exophthalmos, pretibial myxedema, and acropachy in a patient with Graves' disease. *JAAD* 2003;48:970-2.
3. Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, et al. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:438-46.
4. de Groot AC, Lucker GPH. Huidafwijkingen bij endocrinologische aandoeningen (deel I). *NTDV* 2004;14:166-68.
5. Felton J, Derrick EK, Price ML. Successful combined surgical and octreotide treatment of severe pretibial myxoedema reviewed after 9 years. *Br J Dermatol* 2003;148:825-6.

pag 74

adv Cosmetique Atime La Roche fc

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Griscellisyndroom: een oorzaak van grijs haar op kinderleeftijd

M.L. Castellanos Nuijts,¹ H.A. Koetse,² R.E. Wachters-Hagedoorn,³ H.E. Veenstra-Knol,⁴ M.F. Jonkman¹

Het plotseling ontstaan van vergrijzing van het haar op kinderleeftijd kan wijzen op de aanwezigheid van genmutaties, die het Griscelli-syndroom kunnen veroorzaken, zoals in dit artikel beschreven wordt.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese en voorgeschiedenis

Een 13-jarige patiënte werd in oktober 2005 in de kinderkliniek van het UMCG opgenomen wegens braken, gewichtsverlies en progressieve neurologische afwijkingen, sedert enkele weken bestaand, zonder duidelijke oorzaak. De ouders vertelden, dat het hoofdhaar sinds 5 maanden zilvergrijs verkleurde en de huid bronskleurig werd, terwijl hun dochter sinds 1 maand malaise, vermoeidheid en veranderd gedrag, met name toenemende sufheid, toonde. Bij de geboorte bestond verdenking op partieel albinisme. De ouders waren gezond en niet consanguin. Er was een gezonde sibling, een meisje van 16 jaar oud.

Dermatologisch onderzoek

Wij troffen een niet goed aanspreekbaar, hypotoon meisje aan. Hoofdhaar, wenkbrauwen en wimpers hadden een opvallende zilvergrijze kleur (figuur 1). De haarpluktest was negatief. Het haar had een normale vorm. De kleur van de huid was bronsachtig (figuur 1). Daarnaast waren op de romp irregulaire, niet-scherp begrensde velden van gehyppigmenteerde maculae te zien.

Lichtmicroscopie van haren

Er waren onregelmatig aggregaties van melaninepigment in de haarschacht (figuur 2). Met polarisatielicht werden geen afwijkingen van de haarschacht gevonden.

Samenvatting

De ziektegeschiedenis wordt beschreven van een meisje van 13 jaar met zilvergrijs haar en bronskleurige huid sedert 5 maanden en recente secundaire neurologische en immunologische stoornissen bij haemofagocytose veroorzaakt door 'very late-onset' Griscelli syndroom type 2 met karakteristieke ultrastructurele melano-lysosomale afwijkingen ten gevolge van compound heterozygote missense mutaties in RAB27A.

Summary

The medical history of a 13-year-old girl is described with silver-grey hair and bronze-coloured skin since 5 months and recent secondary neurological and immunological abnormalities associated with haemophagocytosis caused by very late onset of Griscelli syndrome type 2 with characteristic ultrastructural melano-lysosomal abnormalities due to a compound heterozygote missense mutation in RAB27A.

Histopathologisch onderzoek van de huid

De keratinocyten toonden weinig pigmentkorrels. Normaal aantal melanocyten. De melanocyten toonden veel pigmentkorrels. In de dermis geen melanofagen of infiltraat. In de matrix van een haarfollikel bestond klontering van melaninepigment.

Elektronenmicroscopisch onderzoek van de huid

De melanocyten van de interfolliculaire epidermis en van de haarmatrix toonden opvallende ophopingen van melanosomen in verschillende stadia van formatie (figuur 3A). Het aantal melanocyten was niet toegenomen. De keratinocyten bevatten een verminderd aantal melanosomen. De fibroblasten in de dermis toonden abnormaal grote lysosomen en hier en daar lagen groepjes lysosomen buiten de cel tussen de collageenbundels (figuur 3B).

Neurologisch en pediatrisch onderzoek

Suf, apathisch meisje met motorische stoornissen (parese van de armen en benen met hypotonus), cognitieve stoornissen (desoriëntatie en hallucinaties, dysfunctie geheugen) en verhoogd aantal lymfocyten in de liquor cerebrospinalis. Geen hepatosplenomegalie. Wisselend leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie en anemie. Meerdere malen her-

¹ Afd. Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Afd. Kindergeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen

³ Afd. Kinderneurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

⁴ Afd. Klinische Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

Dhr. M.L. Castellanos Nuijts, Afdeling Dermatologie, Scheper Ziekenhuis, Emmen,
E-mail: m.castellanos@sze.nl.



Figuur 1. Hoofdhaar, wenkbrauwen en wimpers met opvallende zilverachtige kleur; tevens bronsachtige kleur van de huid.



Figuur 2. Onregelmatige aggregaties van melaninepigmenten in de haarschacht.

haald onderzoek op hemofagocytose in liquor cerebrospinalis, beenmerg en cristabiopten: in liquor en beenmerg sporadisch hemofagocyterende cellen, in tweede beenmergpunctie tot 5 hemofagocyterende cellen per preparaat. Hoewel niet voldaan werd aan de officiële criteria, werd toch de waarschijnlijkheidsdiagnose “Haemophagocytic Lympho-Histiocytosis (HLH) syndrome” gesteld, mede gezien de overige bevindingen.

Laboratoriumonderzoek

Hb 6,4 mmol/l, trombocyten $120 \times 10^9/l$, leukocyten $3,4 \times 10^9/l$. Ferritine wisselend verhoogd (tot 650 $\mu\text{g}/l$), fibrinogeen licht verhoogd, triglyceriden normaal.

DNA-analyse

RAB27A: twee heterozygote mutaties leidend tot een aminozuurverandering in exon 4 van het gen voor Rab 27A (R90Gly en A87P). Ergo: compound heterozygoot voor twee RAB27A missense mutaties. De ouders waren ieder drager van één van beide mutaties.

Conclusie

Griscelli-syndroom type 2, d.w.z. pigmentafwijking van haren (zilvergrijs) en huid (bronskleurig) op basis van een autosomaal recessieve melano-lysosomale ziekte, met secundaire neurologische en immunologische stoornissen, zeer waarschijnlijk op basis van haemofagocytose, ten gevolge van compound heterozygote missense mutaties in RAB27A.

Behandeling

Het hemofagocytosesyndroom werd behandeld volgens het “Haemophagocytic Lympho-Histiocytosis (HLH) syndrome”-protocol uit 2004 met dexamethason, ciclosporine en etoposide. Daarop verbeterde de neurologische toestand, nadat aanvankelijk al verbetering optrad van de algemene conditie door behandeling van een pneumonie. De patiënte werd aangemeld voor beenmergtransplantatie met als donor haar HLA-identieke zus, die bij genetisch onderzoek geen aanwijzingen voor het Griscelli-syndroom liet zien

BESPREKING

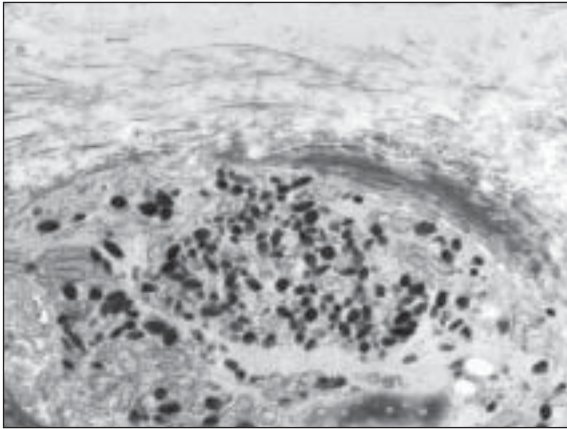
In 1978 beschreven Griscelli *et al.* twee niet-verwante patiënten met partieel albinisme, recidiverende infecties en acute episoden van koorts, neutropenie en trombocytopenie.¹ Kenmerkend was de klontering van melaninepigmenten in de haarschacht en de stapeling van melanosomen in melanocyten. Een jaar eerder, in 1977, beschreven Elejalde *et al.* een nieuwe pigmentstoornis bij drie patiënten met consanguine ouders. Alle waren psychomotorisch geretardeerd, en toonden epileptische insulsten, hypotonie, gegeneraliseerde hypopigmentatie en zilvergrijs verkleurd haar vanaf de eerste levensjaren.²

Het Griscelli-syndroom is een zeldzame autosomaal recessieve melano-lysosomale ziekte, klinisch gekenmerkt door verlies aan verspreiding van melaninepigmenten in de huid en haren, aanwezigheid van klonters van melaninepigment in de haarschacht en stapeling van melanosomen in de melanocyten. Dat veroorzaakt de opvallende zilvergrijze verkleuring van de haren en de bronsachtige verkleuring van de huid.

Het syndroom kent drie varianten die elk een andere genetische oorzaak hebben.³

1. Griscelli-syndroom type 1 (GS1) of Elejalde-syndroom wordt gekenmerkt door hypomelanose van huid en haren met primaire neurologische stoornissen. Tegenwoordig worden Griscelli-syndroom type 1 en Elejalde-syndroom als dezelfde entiteit beschouwd: het zogenaamde *neuroectodermale melano-lysosomale syndroom*.^{3,4,5}
2. Griscelli-syndroom type 2 (GS2) wordt gekenmerkt door hypomelanose van huid en haren, secundaire neurologische en immunologische stoornissen en/of hemofagocytosesyndroom.
3. Griscelli-syndroom type 3 (GS3) wordt gekenmerkt door hypomelanose van huid en haren zonder geassocieerde afwijkingen.

De oorzaak van de Griscelli-syndromen is een stoornis in het transport en overbrenging van de melanosomen. Melanosomen worden binnen de melanocyt getrans-



Figuur 3A. Melanocyt met ophopingen van melanosomen in verschillende stadia van formatie.

porteed naar het uiteinde van de dendritische uitlopers, waar ze worden overgedragen op keratinocyten. Dit transport vindt plaats langs microtubuli via een actineafhankelijk mechanisme. Drie eiwitten spelen hierbij een essentiële rol, te weten myosine VA, Rab 27A en Slac2-a/ melanophiline.⁶ De verschillende varianten van het Griscelli-syndroom worden veroorzaakt door mutaties in de genen die voor deze eiwitten coderen (tabel 1).

De eerste kenmerken van de ziekte, het zilvergrijze haar en de bronskleurige huid, kunnen vroeg na de geboorte ontstaan, vaak na blootstelling aan zonlicht.⁷ Wegens het abnormale transport van melanosomen bruint de huid gemakkelijk na zonlicht-expositie. De leeftijd, waarop de overige symptomen verschijnen, varieert van 4 maanden tot 11 jaar oud. Ivanovich et al. (2001) beschreven een 12-jarige patiënte met Griscelli-1-syndroom, tot op heden de oudste leeftijd, waarop de ziekte zich openbaarde.⁴ De verkleuring van huid en haar en de neurologische symptomen ontstonden bij onze patiënte pas op 13-jarige leeftijd ("very late onset"). Het is niet bekend, waarom de ziekte zich bij onze patiënte pas zo laat manifesteerde.

Er worden primaire en secundaire neurologische stoornissen onderscheiden. De primaire neurologische stoornissen worden gezien in patiënten met GS1. Deze zouden berusten op de expressie van *MYO5A* in de hersenen, terwijl expressie van *RAB27A* tot op heden niet in de hersenen werd aangetoond.⁸ De secundaire neurologische stoornissen, die bij patiënten met GS2 ontstaan, zijn acuut en bestaan uit epileptische aanvallen, hemiparese en neuropsychomotorische retardatie. Dat zou berusten op een massieve invasie van T-lymfocyten in het centrale zenuwstelsel. Aangenomen wordt, dat haemofagocytose, gemedieerd door T-lymfocyten, mogelijk uitgelokt wordt door een niet-geïdentificeerd infectieus agens.⁹

Immuunstoornissen zijn ook beschreven bij GS2. Deze worden veroorzaakt door mutaties in *RAB27A*. Dit gen blijkt ook nodig te zijn voor dereguleerde secretie van cytotoxische T-lymfocyten and CD8⁺ T-cellen.¹⁰

De dermatologische hulpdiagnostiek bij het Griscelli-syndroom berust op microscopisch haarschachtonderzoek met niet-gepolariseerd licht: pathognomonisch is



Figuur 3B. Fibroblasten in de dermis met lysosomen van abnormale grootte.

de klontering van melanine in de haarschacht. Bij elektronenmicroscopisch onderzoek van een huidbiopt zijn ophopingen van melanosomen in melanocyten te zien in de interfolliculaire epidermis. Bij onze patiënt met GS2 werden melanocyttaire ophopingen van melanosomen in verschillende stadia van ontwikkeling gezien (figuur 3A). Deze ultrastructurele bevinding is dus niet karakteristiek voor GS2, zoals in de literatuur wel wordt aangenomen.⁹ Bij GS is het lysosomale verkeer gestoord, dus ook het transport van melanosomen, die eigenlijk gespecialiseerde lysosomen zijn. In de dermis zagen wij dan ook vergrote lysosomen in de fibroblasten, die ten dele buiten de cel uitgestort bleken te zijn (figuur 3B).

De differentiële diagnose omvat voornamelijk andere stoornissen van het transport van melanosomen, zoals het Hermanky-Pudlak-syndroom of aandoeningen, die gepaard gaan met stoornissen in de productie van melanosomen en lysozymen, zoals in het Chediak-Higashi-syndroom.

Het beloop van GS1 wordt gekenmerkt door ernstige neurologische afwijkingen, waaraan de patiënten uiteindelijk overlijden, en door hemorragieën en frequente bacteriële infecties, veroorzaakt door immunodeficiëntie. Hierop is de behandeling gericht. Ernstige neurolo-

Tabel 1. Classificatie van Griscelli-syndromen met de diverse eiwit- en gendefecten.		
Griscelli-syndroom	Eiwit	Gen
Type 1	Myosine VA	MYO5A
Type 2	Rab 27A	RAB27A
Type 3	Slac2-a / melanophiline	MLPH

gische afwijkingen t.g.v. het haemofagocytair syndroom worden door middel van immunosuppressie behandeld, zoals met een combinatietherapie bestaande uit dexamethason, ciclosporine en etoposide. Ook de prognose van GS2 is infaust, tenzij succesvolle beenmergtransplantatie kan worden verricht.

Samengevat beschreven wij de ziektegeschiedenis van een meisje met 'very late-onset' Griscelli-syndroom type 2 met karakteristieke ultrastructurele melanolysosomale afwijkingen ten gevolge van compound heterozygote missense mutaties in RAB27A.

LITERATUUR

1. Griscelli C, Prunieras M. Pigment dilution and immunodeficiency: a new syndrome. *Int J Dermatol* 1978;17:788-91.
2. Elejalde BR, Valencia A, Gilbert EF. Neuro-ectodermal melanolysosoma disease: an autosomal recessive pigment mutation in man. *Am J Hum Genet* 1977;29:39A.
3. Menasche G, Fischer A, De Saint Basile G. Griscelli syndrome types 1 and 2. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1237-8.
4. Ivanovich J, Mallory S, Storer T, et al. 12-year-old male with Elejalde syndrome (neuroectodermal melanolysosomal disease). *Am J Med Genet* 2001;98:313-6.
5. Bahadoran P, Ortonne J-P, Ballotti R, et al. Comment on Elejalde syndrome and relationship with Griscelli syndrome. *Am J Med Genet* 2003;116A:408-9.
6. Kuroda TS, Ariga H, Fukuda M. The actin-binding domain of Slac2-a melanophilin is required for melanosome distribution in melanocytes. *Mol Cell Biology* 2003;23:5245-55.
7. Malhotra AK, Bhaskar G, Nanda M, et al. Griscelli syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:337-40.
8. Chen D, Guo J, Miki T. Molecular cloning and characterization of Rab27a and Rab27b, novel human Rab proteins shared by melanocytes and platelets. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;60:27-37.
9. Bizario JCS, Feldmann J, Castro FA, et al. Griscelli Syndrome: characterization of a new mutation and rescue of T-cytotoxic activity by retroviral transfer of RAB27A gene. *J Clin Immunol* 2004;24:397-410.
10. Stinchcombe JC, Barral DC, Mules EH, et al. Rab27a is required for regulated secretion in cytotoxic T-lymphocytes. *J Cell Biology* 2001;152:825-34.

Bullosis diabeticorum in combinatie met onychodystrofie

C.B.M. Bijen¹, R.H. Houwing², J. Toonstra³

INLEIDING

Bullosis diabeticorum is een zeldzame bulleuze dermatose met onbegrepen etiologie bij patiënten met meestal lang bestaande diabetes met vasculaire en neurologische complicaties. Bij dit ziektebeeld ontstaan spontaan, zonder voorafgaand trauma, strak gespannen bullae aan de distale extremiteiten, vooral aan de voeten. De blaren genezen langzaam in meerdere weken.

Thans wordt een patiënt beschreven bij wie de aandoening gepaard ging met verlies van zijn nagels van de vingers. Een geïnfecteerde blaar leidde tot osteomyelitis met een fataal beloop.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 51-jarige niet-zieke man, met diabetes en morbide adipositas werd gezien in de polikliniek in verband met verlies van een nagel van een vinger.

Samenvatting

Een 51-jarige man met morbide adipositas, lang bestaande diabetes mellitus, presenteerde zich met bullae en nagelverlies aan de vingers. Recidiverende periunguale bullae met secundaire infectie gaven beschadiging van de nagelmatrix met ten slotte een onychodystrofie. Een geïnfecteerd ulcus van de vingertop werd gecompliceerd door osteomyelitis, met ten slotte een fataal verloopende sepsis. In de literatuur is niets bekend over het gecombineerde optreden van bullosis diabeticorum met onycholyse en/of dystrofie.

Summary

A 51-year-old patient with morbid adipositas, long-lasting diabetes mellitus, presented with bullae on his fingertips and loss of his nails. Recurrent periungual bullae and secondary infection led to matrix damage and onychodystrophy. An infected ulcer of the finger top was complicated by an osteomyelitis and a fatal sepsis. In the literature is to our knowledge no report of bullosis diabeticorum and onycholysis and/or onychodystrophy.

bullosis diabeticorum - onychodystrofie

bullosis diabeticorum - onychodystrophy

De patiënt vertelde dat er eerst een blaar aan de dorsale zijde van de vingertop ontstond zonder voorafgaand trauma, die na circa een week spontaan openging. Bij het verdwijnen van het blaardak liet ook de nagel los. De blaar genas zeer langzaam, wekenlang bleef een opper-

Correspondentieadres:

R.H. Houwing, Afdeling Dermatologie, Deventer Ziekenhuis, HJP. Feseyurstraat 7, 7415 CM Deventer, E-mail: houwingr@dz.nl

¹ destijds co-assistent, Afdeling Dermatologie, Deventer Ziekenhuis, Deventer

² dermatoloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer

³ dermatoloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

vlaklig ulcerus bestaan. De blaarvorming was progressief en op alle vingers ontstonden blaren met onychodystrofie aan alle vingers. Sommige ulcera genazen na een periode van infectie met littekenweefsel. Aan de teennagels werden geen afwijkingen vastgesteld. Ook kwamen aan de voeten geen blaren voor.

De medische voorgeschiedenis vermeldde morbide adipositas (250 kg), dyslipidemie, angina pectoris, diabetes mellitus type II (sinds 1985), veneuze insufficiëntie benen graad IV, incontinentia urinae (functioneel), COPD met recidiverende exacerbaties op basis van luchtweginfecties, maligne hypertensie, diabetische nefropathie en retinopathie, decompensatio cordis, carpaaltunnelsyndroom beiderzijds.

Medicatie: irbesartan, hydrochloorthiazide, digoxine, fenprocoumon, bumetanide, pantoprazol, spironolacton, simvastatine, insuline, salbutamol/ipratropium.

Dermatologisch onderzoek

Aan de vingers van beide handen waren meerdere strak gespannen bullae gevuld met helder vocht zichtbaar, met name periunguaal. De gemiddelde diameter bedroeg 1 cm (figuur 1). De bullae aan de vingertoppen en periunguaal genazen met littekenweefsel wat leidde tot onychodystrofie (figuur 2).

Algemeen lichamelijk onderzoek

De sensibiliteit aan de handen was licht gestoord. Tevens was er sprake van gering krachtsverlies. Arteria radialis palpabel, arteria ulnaris matig palpabel. Capillaire 'refill' normaal aanwezig.

Histopathologisch onderzoek

Intraepidermale bulla met hierin fibrinoid materiaal en enkele neutrofiële granulocyten. Geen dyskeratose of apoptose. Geen hydropische veranderingen van de basale epidermis. In de ondergelegen dermis enige gedilateerde vaatjes. Conclusie: intraepidermale blaar met actieve ontsteking. Beeld passend bij klinische diagnose bullosis diabetorum.

Immunofluorescentie-onderzoek peribulleuze huid

Negatief.



Figuur 1. Bullae en oppervlakkige ulcera aan meerdere vingers

Algemeen laboratoriumonderzoek

Verlaagd Hb (6,7 mmol/ml), verhoogd CRP (77), verhoogd γ GT (303 U/l H), verlaagd ijzer (9 μ mol/l) en verlaagde ijzersaturatie (18%). Antihepatitis C-virus-antilichamen: negatief. Geen verhoogd protoporfyrinegehalte aantoonbaar in urine en feces.

Kweek van de nagel: negatief voor schimmel en gisten.

Diagnose

Bullosis diabetorum leidend tot onychodystrofie.

Therapie en beloop

De ulcera werden conservatief behandeld met lokale antiseptica. Gedurende zes maanden bleef patiënt frequent last houden van nieuwe blaren die pijnlijk waren, ondanks de sensibiliteitsstoornis ten gevolge van de polyneuropathie. De onychodystrofie bleek permanent. Mogelijk door een secundaire infectie genazen de ulcera aan de vingertoppen met littekenweefsel. Hierdoor kregen de vingertoppen een versmalling van de distale phalanx.

Ten gevolge van een infectie van een blaar met secundaire osteomyelitis en gasgangreen kreeg patiënt een sepsis. De kweekuitslag was positief voor *Proteus mirabilis*. Een röntgenfoto van de hand toonde uitgebreide vaatverkalkingen en acro-osteolyse van de distale phalanx van digitus II rechts. Ondanks opname, intraveneuze antibiotica en uiteindelijk amputatie van de vinger werd de sepsis hem fataal.

Histopathologisch onderzoek van de geamputeerde digitus II rechts toonde uitgebreide granulocyttaire ontstekingsinfiltraten op het niveau van de fascie. Deze infiltraten werden ook nog in het resectievlak gezien. Het beeld paste bij fasciitis necroticans.

BESPREKING

Huidafwijkingen, geassocieerd met diabetes mellitus, worden bij een derde van de patiënten gezien gedurende hun ziektebeloop.^{1,2} Diabetici hebben door hun lagere weerstand en verminderde doorbloeding meer kans op het ontwikkelen van infecties en gangreen.³



Figuur 2. Onychodystrofie en een blaar aan de ringvinger.

Het bestaan van idiopathische diabetische bullae, genaamd bullosis diabetorum, is uitzonderlijk zeldzaam. Sinds de eerste rapportage 70 jaar geleden, zijn er slechts circa 24 publicaties verschenen in de literatuur.^{3,4,5}

De bullae, meestal in veelvoud, verschijnen abrupt aan de distale extremiteiten. Meestal ontstaan de blaren gedurende de nacht zonder voorafgaand trauma. De blaren kunnen in enkele weken helen met of zonder littekenvorming.^{4,5}

De etiologie en pathogenese van bullosis diabetorum is niet bekend.^{4,5} Veel auteurs nemen een relatie met vasculaire en/of neurologische stoornissen aan als oorzaak voor de bullae.^{1,2,4} Cox et al. beschreven een verband tussen carpaaltunnelsyndroom (CTS) en het ontstaan van bullae.⁶

Autonome neuropathie lijkt een rol te spelen bij het optreden van blaren.

Nagelafwijkingen geassocieerd met diabetes mellitus zijn divers.⁷ Dystrofische nagelafwijkingen kunnen optreden ten gevolge van vasculaire stoornissen. De

patiënt had een goede capillaire 'refill'. Een onychodystrofie ten gevolge van een met littekens genezende periunguale bullosis diabetorum is naar ons weten nog niet eerder gepubliceerd.

LITERATUUR

1. Bernstein JE, Medenica M, Soltani K, et al. Bullous eruption of diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1979;115:324-5.
2. Kurwa A, Roberts P, Whitebread R. Concurrence of bullous and atrophic skin lesions in diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1971;103:670-75.
3. Kramer DW. Early or warning signs of impending gangrene in diabetes. *Med Journal Record* 1930;132:338-42.
4. Toonstra J. Bullosis diabetorum. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:799-805.
5. Lipsky BA, Baker PD, Ahroni JH. Diabetic bullae: 12 cases of a purportedly rare cutaneous disorder. *Int J Dermatol* 2000;39:96-200.
6. Cox NH, Large DM, Paterson WD, et al. Blisters, ulceration and autonomic neuropathy in carpal tunnel syndrome. *Br J Dermatol* 1992;126:611-3.
7. Greene RA, Scher RK. Nail changes associated with diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1015-21.

Kraakbeen-achtige ring op de corona van de glans penis: een ongebruikelijke presentatie van secundaire syfilis

R.R. van den Bos¹, J.C. den Hollander²,
W.I. van der Meijden¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 29-jarige patiënt presenteerde zich op onze SOA-polikliniek met klachten van zweertjes op de penis en een rode huiduitslag over het hele lichaam. Door zijn huisarts was hij op verdenking van een herpesinfectie met antivirale therapie behandeld, echter zonder resultaat. De medische voorgeschiedenis van patiënt vermeldde geen bijzonderheden; hij gebruikte geen medicatie. Uit de seksuele anamnese bleek dat patiënt homoseksueel was en dat hij in zijn leven 9 verschillende seksuele partners had gehad. Het laatste onveilige seksuele contact was 5 maanden geleden. Er was sprake geweest van oraal (actief en passief) en anaal (insertief en receptief) onbe-

Samenvatting

Een 29-jarige man presenteerde zich met een kraakbeen-achtige ring ter plaatse van de corona van de glans penis. Tevens waren maculaire en papuleuze huidafwijkingen op het lichaam aanwezig. Histologisch en immunohistochemisch onderzoek van de kraakbeen-achtige afwijking toonde een beeld passend bij secundaire syfilis.

Summary

A 29-year-old man presented himself with a cartilage-like lesion on the corona of the glans penis. Dermatological examination of his skin showed macular and papular lesions. Histological and immunohistochemical examination was consistent with secondary syphilis.

**syfilis - *Treponema pallidum* -
ongebruikelijke presentatie**

**sypilis - *Treponema pallidum* -
unusual presentation**

scherm contact. Patiënt had zich nooit eerder op SOA (waaronder HIV) laten testen. Bij navraag naar overige risicofactoren voor SOA bleek patiënt nooit met prostitutie in aanraking te zijn geweest en nooit intraveneus drugs te hebben gebruikt.

¹ Afdeling Dermatologie en Venereologie,

² Afdeling Pathologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentieadres:

Drs. R.R. van den Bos, arts-assistent, Afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010-4634569, E-mail: r.vandenbos@erasmusmc.nl.



Figuur 1. Corona glans penis: verheven, deels annulaire en kraakbeen-achtige laesie.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie van de huid (huidtype I-II) van patiënt zagen wij gedissemineerd op de romp en de extremiteiten ronde, erythemateuze maculae met centrale opheldering; sommige laesies waren meer papuleus van aard. De maculae toonden geen schilfering. Ook op de handpalmen zagen wij enkele erythemateuze maculae. Tevens werden op de penis van patiënt uitgebreide afwijkingen gezien. Op de penisschacht bevond zich een onscherp begrensde erythemateuze huidlaesie met een papuleus aspect. Op de glans penis bevonden zich multipelle, oppervlakkige laesies, rond tot grillig van vorm, met een scherpe begrenzing. Op de corona van de glans penis zagen wij een verheven, deels annulaire laesie, die wit doorschmerde en bij palpatie als een harde rand of ‘ring’, gelijkend op kraakbeen, aanvoelde (figuur 1).

Aanvullend onderzoek

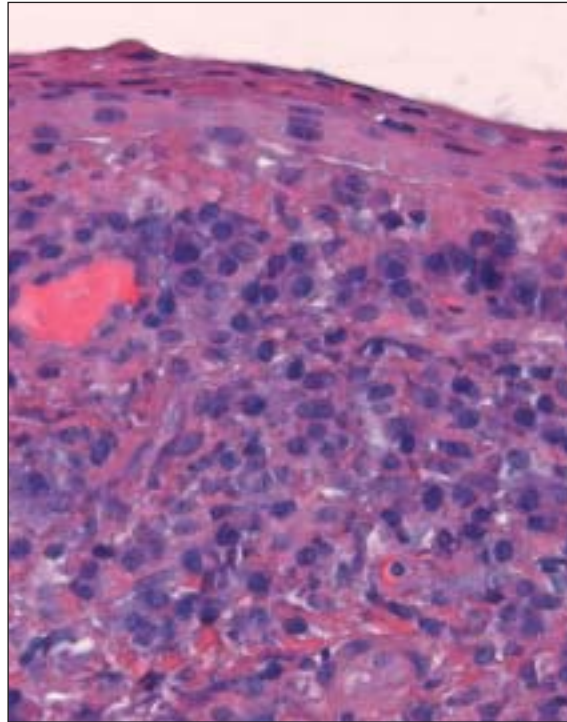
De routinescreening op seksueel overdraagbare aandoeningen leverde geen aanwijzingen op voor urethrale of rectale gonorrhoe en *chlamydia*. Serologisch onderzoek op hepatitis B bleek negatief. Echter, patiënt bleek HIV-positief en ook de luesserologie was positief, met een positieve TSA en FTA-abs en een positieve VDRL met een titer van 1:64.

Histopathologisch en immunohistochemisch onderzoek

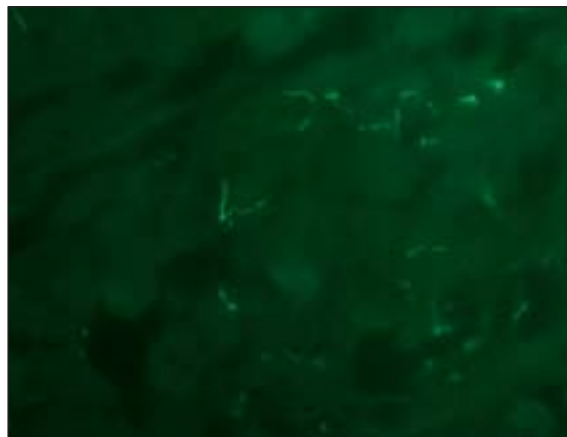
Het biopt van de kraakbeen-achtige laesie op de corona van de glans penis toonde een spongiotische en parakeratotische epidermis, aangetast door een dicht gemengd ontstekingsinfiltraat vanuit de onderliggende dermis. Het infiltraat was opgebouwd uit lymfocyten, plasmacellen, histiocyten en segmentkernige granulocyten (figuur 2). Bij immunohistochemisch onderzoek van de huidstans bleek de immunofluorescentietest op spirochaeten positief (figuur 3).

Conclusie

Secundaire syfilis, met een ongebruikelijke presentatie ter plaatse van de penis.



Figuur 2. Spongiotische en parakeratotische epidermis. Ontstekingsinfiltraat bestaande uit lymfocyten, plasmacellen, histiocyten en segmentkernige granulocyten (vergroting 20x, objectief).



Figuur 3. Immunofluorescentie positief voor spirochaeten (vergroting 40x, objectief).

Behandeling

Wij behandelden onze patiënt met benzylpenicilline (Penidural®) 2,4 miljoen E intramusculair. Voor verdere controle en eventuele behandeling van zijn HIV-infectie werd hij doorverwezen naar de internist.

Beloop

Na drie weken zagen wij patiënt terug ter controle; de kraakbeenachtige afwijking op de corona van de glans penis was grotendeels verdwenen. Nog drie weken later was de afwijking geheel verdwenen. De papuleuze huidlaesie op de penisschacht was restloos genezen evenals de huidafwijkingen op romp, extremiteiten en handpalmen.

BESPREKING

Wij zagen een patiënt met roseolen ter plaatse van romp, extremiteiten en handpalmen en erosies op de penis passend bij een secundaire syfilis. Daarnaast was sprake van een kraakbeenachtige ring op de corona van de glans penis. Syfilis, niet voor niets “the great imitator” genoemd, kent een scala aan dermatologische afwijkingen. Meer dan 95% van de huidafwijkingen bij een secundaire syfilis bestaat uit maculaire of papuleuze laesies.¹ Ook condylomata lata, alopecie, hypo- of hyperpigmentatie en orale en genitale mucosale afwijkingen komen redelijk frequent voor.^{2,3} Als zeldzame huidafwijkingen zijn pustulocrusteuze laesies op de penis⁴ en nodulaire

huidafwijkingen beschreven.⁵ De kraakbeen-achtige ring op de corona van de glans penis bij onze patiënt is echter een zeer ongewone en niet eerder beschreven presentatie van secundaire syfilis.

LITERATUUR

1. Sanchez MR. Syphilis. In: Fitzpatrick T B, Eisen A Z, Wolff K, et al. *Dermatology in general medicine*, 5th Ed. New York: McGraw-Hill, 1999:2551-81.
2. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect* 2005;81:448-52.
3. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:205-16.
4. Aggarwal K, Gupta S, Jain VK. Pustulocrustaceous secondary syphilis. *Acta Dermatol Venereol* 2005;85:378-9.
5. Dave S, Gopinath DV, Thappa GM. Nodular secondary syphilis. *Dermatol Online J* 2003;9:9.

VERBEELDING VAN DE HUID

Luizenleven

Frans Meulenberg, Jannes van Everdingen

Een scène uit het volle leven, die zich jaarlijks afspeelt, op veel plekken in Nederland...
‘Nu komt het. Laat je er niet inluizen’, fluistert mevrouw Bakker in de oren van haar buurvrouw.

Na een uur vergaderen komt het belangrijkste agendapunt aan de orde. Het valt te merken want sommigen schuifelkonten wat onrustig op hun stoel. Anderen rechten hun rug, een enkeling schraapt lichtjes de keel. ‘Geloof mij. Dit punt kost elk jaar in totaal zeker tien uur vergaderen’.

De voorzitter neemt het woord: ‘Jullie weten dat wij hierover vorig jaar veel gesproken hebben. De nieuwkomers zal ik het beleid kort toelichten. Vorig jaar hebben wij offertes voor plastic zakken gevraagd aan drie bedrijven. Plastic zakken die ruim genoeg zijn om de jassen in op te bergen, maar bovendien voorzien van een lus om de zakken aan de kapstok te hangen. Dankzij de heer De Rode - de voorzitter knikt goedkeurend naar de man - kwamen wij bij Ikea uit. Voor slechts drie euro kregen wij leuke, fel gekleurde zakken. Het probleem leek opgelost. Een belangrijk bijkomend probleem echter niet: de zakken gingen schimmelen naarmate er meer natte jassen in werden opgeborgen. Maar afgezien van het preventiebeleid, blijft de behandeling hetzelfde: shampoo, lotion en kammen. De hamvraag is nu: wie is dit jaar bereid om luizenmoeder en luizenvader te worden? Opnieuw voor de nieuwkomers: de luizenmoeder en luizenvader bezoeken de school steekproefsgewijs en controleren de kinderkopjes op de aanwezigheid van hoofdfluis’ (zie figuur 1-3).

ouders en wetenschap

De vraag ontplofte in het zaaltje van de lagere school. De kille herfstwind die woei door de geopende bovenlichten koelde de stemming nauwelijks af.

- ‘Wanneer houdt dat nou eens op met dat gedoe rond die luizen. Laat die beesten toch. Zij doen geen kwaad en gaan vanzelf een keertje dood.’

- ‘Ben je helemaal gek geworden? Denk je dat mijn zoon een abonnement wil op de luizen van jouw dochter?’



Figuur 1. Luis met neet.

- ‘Mevrouw, dit pik ik niet!’

- ‘Staan jullie wel stil bij de milieuaspecten? Ik bedoel: beseffen wij wel wat voor rotzooi in al die middeljtjes zit?’

- ‘Ik heb een zus in Engeland. Daar gebruiken ze alleen maar kammen.’

- ‘Pff, praat mij niet over die eilanders. Bekrompen geesten.’

- ‘Waarom gebruiken wij pas bij negen luizen de shampoo en de lotion? Waarom niet bij acht of zeven? Sterker nog: wat is erop tegen dat elk kind de shampoo elke dag gebruikt?’

- ‘Ben je mal! Heb je ooit wel eens van resistentie gehoord?’

- ‘Jullie kunnen roepen wat je wil. Ik weiger categorisch mijn kind te behandelen.’

De ervaren ouders zwijgen. Zij kennen immers alle argumenten alsmede de conclusie. Elke ouder is een wetenschapper in spe. En de strijd tussen de rekkelijken en de preciezen, de principiëlen en de lankmoedigen eindigt in een slappe consensus, waarna ieder gewoon doet wat hem goeddunkt.

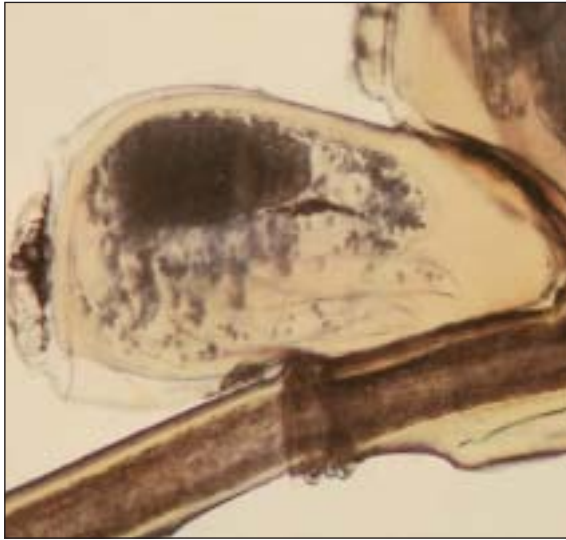
Mevrouw Bakker schudt het hoofd: ‘De winnaar van dit jaar is opnieuw de hoofdfluis. En dat op zo’n nette school... Hoe meer sophisticated de school is, des te meer komt er hoofdfluis voor.’

Schouderophalend: ‘Ach, ik zie het daarom maar zo: luizen zijn een welvaartssymbool.’

J.J.E. van Everdingen, dermatoloog en secretaris Medisch Wetenschappelijke Raad, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht.

F. Meulenberg, publicist en in deeltijd verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie-adres: frans.meulenberg@woordenwinkel.nl



Figuur 2. Neet.



Figuur 3. Lege neet.

SCHAAMTE VERSUS ONSCHULD

Nergens is het leven van een luis mooier verwoord dan in het boek *Ratten en luizen* van Hans Zinsser.¹ Volgens Zinsser ontwikkelde het parasietendom van de luis zich uit het bourgeois-verlangen om gemakkelijk te leven. 'De luis leeft goddelijk verantwoordingsloos, zoals de Polynesiërs voor de komst van Captain Cook; zij kan dwalen door een wereld van overvloed, waar de natuur haar warmte en beschutting verschaft. Onder haar voeten is een onuitputtelijke bron van het lekkerste eten en zij hoeft maar een hol stilet door een dunne huid te steken om zich twee of drie dagelijkse maaltijden te verschaffen met veel minder moeite dan het inboorlingen kost om een kokosnoot af te slaan (...) Anders dan andere parasieten, verlaat zij nooit haar gastheer behalve ten gevolge van een ongeluk of tegenspoed. Wanneer zij wordt uitgestoten of als de gastheer omkomt, is zij ten dode opgeschreven, tenzij zij onmiddellijk een ander kan vinden'. Werd in de Middeleeuwen aanvankelijk nog veel waarde gehecht aan volledige, herhaalde wassingen en stoombaden, onder invloed van het christendom kwam hieraan een einde. Het baden leidde volgens de kerk tot te veel obscene handelingen en zedeloze gedragingen. Geen reinheid zonder water, maar ook geen water zonder naaktheid. Het door de kerk gepropageerde schaamtegevoel won het van de middeleeuwse onschuld.

LUIZIGE POLITIEK

De burger was niet de enige die door het ongedierte werd geplaagd; het bevolkte ook de lichamen van edele lieden en kerkelijke gezagdragers. Zinssers verhaal over de begrafenis van Thomas Becket illustreert dat. Op de avond van 29 december werd deze aartsbisschop in de kathedraal van Canterbury vermoord. Zijn lijk lag de

hele nacht in de kathedraal en de volgende dag werd het voor de begrafenis gereed gemaakt. De aartsbisschop was gekleed in een buitengewoon groot aantal kledingstukken. Hij had een wijde, bruine mantel aan; daaronder een witte stola; daaronder een kleed van schapenwol; dan nog een wollen kleed en daaronder een derde japon van wol; dan volgde daaronder de zwarte pij van de orde der Benedictijnen; hieronder droeg hij een hemd en dan op de huid een merkwaardig haren kleed bedekt met linnen. Toen het lichaam verstijfde, begon het ongedierte eruit te kruipen. Het ongedierte kookte over, als water in een pruttelende ketel, en de omstanders barstten beurte- lings uit in lachen en wenen'. Het wekt geen verbazing dat de zo ingeburgerde luis gedurende lange tijd als iets noodzakelijks werd gezien. Om die reden veronderstelde Linnaeus dat kinderen door luizen tegen een aantal ziekten werden beschermd. Ook voor politieke beslissingen heeft men zich soms op luizen verlaten. In de Middeleeuwen werd in het Zweedse Hurdenburg een burgemeester gekozen door alle verkiesbare personen aan een ronde tafel te laten plaats nemen, waarbij de baard op tafel kwam te liggen. Vervolgens werd een luis midden op tafel gezet. Degene die voor de luis favoriet was, was de nieuwe burgemeester.

LITERATUUR

1. Zinsser H. *Ratten en Luizen* (en hun rol in de wereldgeschiedenis). Amsterdam: P.N. van Kampen, 1937.

cover III

adv Smith & Nephew fc

cover IV

adv Astellas Protopic fc