

een kostenraming gemaakt, de boeken werden ingekocht en zonodig gekartonneerd. De aanschaf van deze boekenrij werd door elf huisartsen tezamen bekostigd. Op de wijze zoals door *Bremer* werd aangegeven, werd een aantal catalogi in plastic band samengesteld. Iedere huisarts heeft in zijn wachtkamer een catalogus liggen, terwijl deze ook aanwezig zijn in de wachtkamers van de wijkgebouwen. De wijkverpleegsters hebben een exemplaar dat gemakkelijk is mee te nemen. Het bibliotheekje, door de huisartsen aangeboden aan de stichting „Het Wassenaarse Kruiswerk”, bevindt zich in een der kruisgebouwen, het wordt aldaar door een der personeelsleden beheerd. De patiënten kunnen op eigen initiatief of daartoe opgewekt door de huisarts of de wijkverpleegster, een boek lenen zonder lid behoeven te zijn van de Openbare Bibliotheek. Deze laatste heeft echter wel de zorg over de boeken op zich genomen, zij geeft zonodig adviezen over uitbreiding en dergelijke.

Op deze wijze is de „patiëntenbibliotheek” zoals door *Bremer* beschreven en gepropageerd, nu door samenwerking van huisartsen, wijkverpleegsters en Openbare Bibliotheek onder het bereik van alle 26 000 inwoners van Wassenaar gekomen.

Op een van de maandelijkse bijeenkomsten hebben beide „districts-reumazusters” onder wier gebied Wassenaar valt, iets verteld over hun werk

en over de mogelijke samenwerking met huisartsen en wijkverpleegsters. Ook de districtzuster van de kankerbestrijding hield een dergelijke voordracht, terwijl besprekingen met vertegenwoordigers van andere medische groeperingen, bijvoorbeeld de provinciale revalidatie, nog op het programma staan. Tweemaal werd een band van de fonodidactische dienst van het N.H.I. gedraaid.

Tenslotte moge nog worden gewezen op de rol welke een gecombineerde groep van huisartsen en wijkverpleegsters kan spelen in een gemeenschap. Als voorbeeld kunnen wij de bejaardenzorg noemen, waarbij uit een dergelijke groep waardevolle suggesties kunnen naar voren komen betreffende de plaatselijke organisatie van de bejaardenzorg.

Aan een samenwerking zoals in Assen geschiedt is natuurlijk wel eens gedacht, maar voorlopig willen wij onze eisen nog niet te hoog stellen. Deze maandelijkse besprekingen hebben als eerste doel dat huisartsen en wijkverpleegsters elkander beter leren kennen en elkaanders werk leren waarderen. De geanimeerde discussie na afloop van het centrale onderwerp leert ons, dat wij hiermede een goed eind op weg zijn.

Bremer, G. J. (1962). huisarts en wetenschap 5, 341; (1967) idem 10, 303.  
Meurs A. F. W. van (1968). huisarts en wetenschap 11, 348-352.

## Het erythema nodosum

DOOR J. F. H. SANDERINK, HUIDARTS EN DR. J. F. DE VOS, LONGARTS TE HENGELO (O)

*Inleiding.* De diagnose erythema nodosum is in de regel niet moeilijk te stellen. De huidaandoening is meestal gelokaliseerd aan de strekzijde van beide onderbenen, doch ook lokalisatie aan één extremiteit wordt gezien. De afwijkingen kunnen echter ook voorkomen op de bovenbenen, gluteaalstreek, voetruggen en verder op onder- en bovenarmen, ook dan voornamelijk aan de strekzijde.

De huidaandoening begint meestal met erythem in de cutis, waarna spoedig erwt- tot nootgrote cutane en subcutane knobbels ontstaan. Deze knobbels kunnen confluëren tot vrij grote infiltraten die niet verweken of ulcereren. De huid boven deze infiltraten is rood tot blauwrood verkleurd en meestal glanzend gespannen. De knobbels voelen warm aan en zijn drukpijnlijk.

Het erythema nodosum begint in de regel acuut; het gaat vaak gepaard met koorts en met een verhoogde bezinkingssnelheid van de erythrocyten. Sommige patiënten hebben min of meer ernstige reumatoïde pijnen in de gewrichten, terwijl ook stoornissen van het maagdarmkanaal zoals braken, obstipatie en diarree worden gezien.

*Samenvatting.* Het erythema nodosum wordt besproken aan de hand van een aantal eigen patiënten. Sarcoïdose, geneesmiddelen en streptokokkeninfecties blijken het vaakst de oorzaak van het erythema nodosum te zijn.

Voor het begin van de huidverschijnselen zijn de patiënten soms moe en lusteloos, zij hebben geen eetlust. Ook infecties van keel en luchtwegen kunnen aan het erythema nodosum voorafgaan. Vooral bij ernstige gewrichtsklachten met koorts kan men aan gewrichtsreuma denken. De gewrichtspijnen bij erythema nodosum worden echter niet veroorzaakt door afwijkingen in het gewricht, doch door prikkeling van het periost van de proximale diafysen (*Greither*). De reuma-reacties zijn dan ook negatief.

*Wood* en medewerkers beschreven vijf patiënten met erythema nodosum, sarcoïdosis en gewrichtsklachten. Bij allen was de latex-fixatieproef nega-

tief, zodat men niet met een reumatoïde arthritis had te maken.

De infiltraten duren enkele dagen tot weken. De rode tot blauwrode kleur gaat via geel-groen en een geringe pigmentatie geheel verdwijnen zoals bij een hematoom dat wordt geresorbeerd; vandaar dat men vroeger sprak van erythema contusifforme.

**Histologie.** Bij het histologische onderzoek van de biopsie bij een erythema nodosum zien wij aan de epidermis meestal geen afwijkingen. Deze zijn voornamelijk gelokaliseerd in het bovenste gedeelte van het subcutane weefsel (*Lever*). Oppervlakkig in het corium bestaat meestal slechts een gering perivasculair infiltraat van lymfocyten. Wanneer de huidaandoening nog in het beginstadium is, zien wij in de bovenste lagen van het subcutane weefsel een verspreid infiltraat van lymfocyten en neutrofiële granulocyten; ook zijn er enkele histiocyten en eosinofiele granulocyten. In het acute stadium is er een dilatatie van de vaten met oedeem van het collageen.

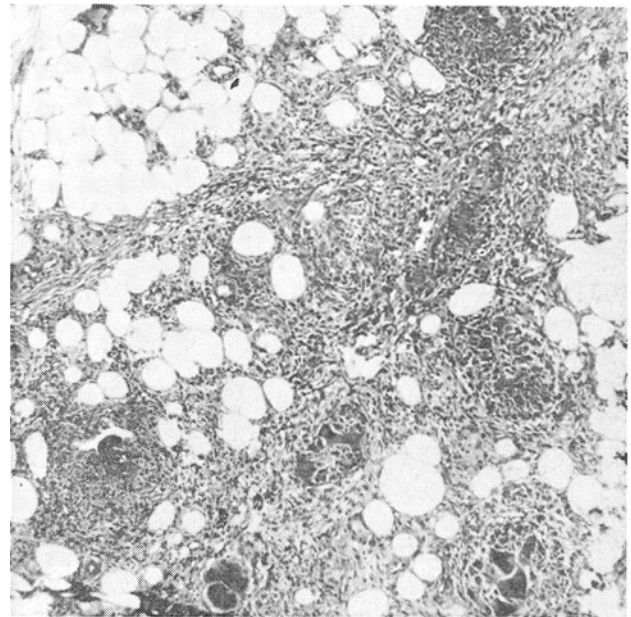
Wanneer de huidaandoening langer bestaat, breidt het ontstekingsinfiltraat zich uit rond de zweetklieren en langs de bindweefselschotten. Abscesvorming en necrosehaarden worden niet gezien. Zijn ook de bloedvaten aangetast, dan ontstaat vooral in de grote venen een proliferatie van het endotheel en een ontstekingsinfiltraat in de vaatwanden. In de massieve infiltraten kunnen voor het erythema nodosum specifieke knobbeltjes ontstaan, de zogenaamde knobbeltjes van Miescher.

In oude laesies wordt een geringer aantal neutrofiële granulocyten en een groter aantal lymfocyten aangetroffen. Hier zien wij dan ook dikwijls reuscellen ontstaan, die meer van het vreemdlichaamtype zijn dan van het Langhans type. Deze reuscellen kunnen voorkomen in of buiten de haarden van de epitheloïde cellen (*figuur 1*).

**Aetiologie.** Het erythema nodosum is geen zelfstandige ziekte; het behoort tot de symptomatische of reactieve erythemen. Wij hebben te maken met een hyperergisch immuniteitssyndroom op basis van een bacterieel of anders gevormd antigeen.

Ook medicamenten kunnen een dergelijke huidaandoening geven. Het effect van corticosteroiden die een erythema nodosum vaak snel doen verdwijnen, kan een aanuiding zijn dat men inderdaad met een immuniteitssyndroom heeft te maken (*Lebacqz en medewerkers*). Het is tot nu toe niet gelukt een micro-organisme in de erytheemknobbels aan te tonen; evenmin heeft men antilichamen kunnen bepalen.

Men onderscheidt het erythema nodosum wel in een symptomatische en een idiopathische vorm. Bij deze laatste vorm zou men geen oorzaak kunnen aantonen. Het erythema nodosum werd vroeger veel bij jonge mensen of kinderen gezien, bij wie dan dikwijls een primaire tuberculose werd gevonden.



*Figuur 1. Erythema nodosum. Infiltraat met reuscellen en knobbeltjes van Miescher (52x).*

In de laatste jaren komt erythema nodosum vaak voor bij een geneesmiddelenallergie. Het wordt ook gezien bij streptokokkosen zoals acuut reuma, angina en scarlatina, bij infectieziekten zoals mazelen, influenza, varicellen, bij lepra en bij venerische ziekten (lues, ulcus molle en lymphogranuloma venereum). Ook bij schimmelziekten, vooral diepe trichofytie (kerion) kan het erythema nodosum voorkomen. Verder kan in dit verband worden genoemd sarcoïdosis (ziekte van Besnier Boeck), histoplasmose en coccidioidomycosis.

*Lebacqz en medewerkers* zochten bij 70 patiënten met erythema nodosum in Parijs, naar de oorzaak van de huidaandoening. Zij vonden bij 28 patiënten een sarcoïdosis, bij negentien een tuberculose; bij zes patiënten was er sprake van een streptokokkeninfectie, bij vier van een ileocolitis; bij dertien patiënten bleef de aetiologie onbekend.

In tien jaar zagen wij 45 patiënten met een erythema nodosum. Bij allen werd deze diagnose door middel van histologisch onderzoek bevestigd.\* Bij twaalf patiënten werd als oorzaak het gebruik van bepaalde medicamenten vastgesteld, bij negen patiënten bleek een sarcoïdose aanwezig te zijn. Bij zes patiënten werd een streptokokkeninfectie en bij twee patiënten een longtuberculose gevonden. Bij zestien patiënten kon de oorzaak voor de huidaandoening niet worden vastgesteld.

**Vóorkomen.** Het erythema nodosum wordt vooral in het voor- en najaar gezien; het komt ongeveer viermaal zo vaak voor bij vrouwen als bij

\* Pathologisch Streeklaboratorium te Enschede, directeur Dr. W. E. F. Winckel.

mannen. Bij kinderen wordt het vooral tussen het vierde en tiende levensjaar aangetroffen; bij volwassenen vooral ook op jeugdige leeftijd (*Greither*).

*Lebacqz en medewerkers* diagnostiseerden erythema nodosum bij 51 vrouwen en 19 mannen. Bij 24 van deze patiënten lag de leeftijd tussen tien en twintig jaar; bij zeventien tussen 21 en 30 jaar en bij twintig tussen 31 en 40 jaar; negen waren ouder dan 40 jaar. Ook bij kinderen is het aantal mannelijke patiënten met een erythema nodosum kleiner. *Holmdahl* vond onder 657 kinderen met erythema nodosum 38 procent jongens.

Van onze 45 patiënten behoorden slechts twee tot het mannelijke geslacht. De leeftijd van het grootste aantal patiënten namelijk 32, lag tussen 21 en 40 jaar; acht waren ouder dan 40 jaar.

Bij het erythema nodosum kunnen recidieven voorkomen. Een recidief van het erythema nodosum is bij tuberculosepatiënten uiterst zeldzaam, het komt bij patiënten met een streptokokkeninfectie of een geneesmiddelenallergie vaker voor. De belangrijkste oorzaken van het erythema nodosum zijn de volgende.

*Oorzaken. Medicamenten.* Het klinische beeld van het erythema nodosum na het gebruik van geneesmiddelen is veelal afwijkend van het beeld dat het gevolg is van andere oorzaken. De huidaandoening is bovendien vaker gelokaliseerd aan bovenbenen en armen. De efflorescenties zijn talrijker doch kleiner en de huidveranderingen verdwijnen meestal vrij snel wanneer het medicament niet meer wordt gebruikt.

Histologisch is er geen verschil tussen het erythema nodosum waarbij medicamenten de oorzaak zijn en die waarbij een andere of geen oorzaak wordt gevonden. De medicamenten waarbij een erythema nodosum kan voorkomen zijn onder andere sulfapreparaten, vooral sulfathiazol, salicylverbindingen, jodium, broom, goud, butazolidine, fenacetine, penicilline en antischildklierpreparaten (*Meyler*).

Het is soms moeilijk een medicament als de enige oorzaak van het erythema nodosum te beschouwen, omdat de ziekte waarvoor het geneesmiddel wordt gegeven ook betekenis kan hebben bij het ontstaan van de huidaandoening.

Het is bij een erythema nodosum door geneesmiddelen niet gelukt een overgevoeligheid voor dat geneesmiddel door middel van cutane of intracutane testen vast te stellen. Ook heeft men tot nu toe geen antilichamen kunnen aantonen. Patiënten met een erythema nodosum bij wie men als oorzaak een medicament meent te hebben gevonden, moeten evenals patiënten bij wie men geen oorzaak vindt, een jaar lang onder controle blijven. Dit met het oog op tuberculose of sarcoïdose die mede de oorzaak kan zijn.

Bij twaalf van onze patiënten meenden wij dat het erythema nodosum het gevolg was van medicamenten. Bij drie van hen waren salicylverbindingen

de oorzaak, vijf patiënten hadden sulfapreparaten gebruikt. Eenmaal meenden wij dat de huidaandoening was veroorzaakt door lipiodol; drie patiënten gebruikten als enig geneesmiddel lyndiol. Wellicht zullen in de toekomst meer gevallen bekend worden van erythema nodosum optredend tijdens gebruik van lyndiol.

Genoemde groep van patiënten gaf vaak moeilijkheden voor het stellen van een zekere diagnose, temeer wanneer eenzelfde patiënt verschillende medicamenten gebruikte.

*Sarcoïdose (morbus Besnier Boeck).* Deze ziekte is het eerst in 1899 beschreven door de Franse dermatoloog Besnier. Hij zag paarsblauwe infiltraten in de huid en sprak van lupus pernio. Boeck vond naast de multipole infiltraten in de huid een vergroting van de oppervlakkige lymfklieren, terwijl het histologische beeld van de huidaandoening hem aan een sarcoom deed denken. Hij sprak daarom van „multiple benign sarcoïd of the skin”.

Schaumann herkende in 1914 deze ziekte als een systeemaandoening. Hij vond typische histologische veranderingen in lymfklieren, tonsillen, beenmerg, milt, lever en longen. Hij dacht dat de ziekte het lymfatische weefsel aantastte en sprak daarom van „lymfogranulomatosis benigna”.

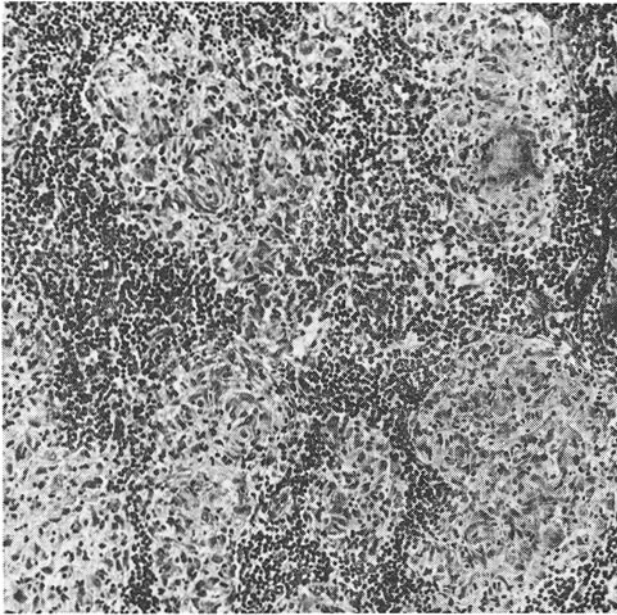
Later bleek echter dat ook andere organen zoals hart, ogen, speekselklieren, botten, spieren en het zenuwstelsel kunnen worden aangetast, waardoor verschillende namen aan deze ziekte werden verbonden. Om wat meer eenheid in dit ziektebeeld te verkrijgen besloot men internationaal naar het Angelsaksische voorbeeld van sarcoïdose te spreken.

Het eerste stadium van de sarcoïdose is vaak gekenmerkt door dubbelzijdige symmetrische hilusklierzwellingen. Deze zwellingen onderscheiden zich van de als regel asymmetrische en vaak enkelzijdige hilusklierzwellingen welke wij bij de primaire tuberculose waarnemen. In een later stadium kunnen longafwijkingen ontstaan die somtijds tot het optreden van fibrose aanleiding kunnen geven. Bij de sarcoïdose is de tuberculinereactie negatief.

Hoewel dertig jaar geleden de sarcoïdose nog als een tuberculeuze ziekte werd beschouwd, zien de meeste onderzoekers sarcoïdose thans niet meer als zodanig. Een van de redenen hiervoor is dat in Nederland het aantal patiënten met tuberculose een sterke daling heeft vertoond, terwijl het aantal patiënten met sarcoïdose sinds 1954 onveranderd is gebleven (*Deenstra en Van Ditmars*).

Bij histologisch onderzoek zien wij bij de sarcoïdose granulomen. Deze zijn opgebouwd uit scherp omschreven haarden van epitheloïde cellen zonder necrose, terwijl reuscellen van Langhans aanwezig kunnen zijn. Tussen de granulomen kan zich een lymfocytair infiltraat bevinden (*figuur 2*).

Van onze patiënten met erythema nodosum hadden negen een sarcoïdose met dubbelzijdige hilusklierzwellingen. Bij allen was de tuberculinereac-



*Figuur 2. Sarcoidosis, granulomen van epitheloïde cellen zonder necrose omgeven door een lymfocytair infiltraat en enkele reuscellen (130x).*

tie negatief en/of kon door histologisch onderzoek van de mediastinale lymfklieren waaruit door middel van mediastinoscopie preparaten werden verkregen, de diagnose worden bevestigd.

Al onze patiënten waren vrouwen. Bij zeven van hen lag de leeftijd tussen 20 en 30 jaar, terwijl twee patiënten respectievelijk 35 en 40 jaar oud waren.

*Streptokokkeninfecties.* Bij streptokokkeninfecties vindt men positieve keeluitstrijken en een verhoogde antistreptolysinetiter.

De infiltraten zijn bij deze patiënten vaak uitgebreid, erg rood en pijnlijk. Klinisch kan het beeld aan een erysipelas doen denken, doch dergelijke patiënten zijn meestal ernstig ziek met hoge koorts en koude rillingen. Erysipelas gaat meestal uit van erosies of ragaden tussen de tenen.

*Tuberculose.* Bij de sterke daling van het aantal tuberculosepatiënten nam ook het aantal patiënten met erythema nodosum bij wie tuberculose de oorzaak was, sterk af. De kortsluiting van vroeger: erythema nodosum-tuberculose geldt niet meer.

Het erythema nodosum ontstaat in dergelijke gevallen waarschijnlijk door een allergische reactie

Het komt vooral voor bij kinderen en jonge volop de grens van cutis en subcutis, opgewekt door de tuberkelbacil. De huidaandoening ontstaat meestal in een vroeg stadium van pulmonale besmetting met tuberkelbacillen, zeer waarschijnlijk wanneer de preallergische incubatieperiode van de tuberculose zonder symptomen eindigt en over-

gaat in een hyperallergische afweertoestand met positieve tuberculinereacties.

wassenen, bij beide geslachten. Wij vonden onder onze patiënten slechts twee patiënten met longtuberculose. Beiden waren vrouwen, respectievelijk 30 en 46 jaar oud.

*Onbekende aetiologie.* Bij zestien van onze patiënten kon de oorzaak van het erythema nodosum niet worden vastgesteld. Al deze patiënten werden een jaar lang regelmatig gecontroleerd; er werden geen afwijkingen gevonden. Door meer kennis van het erythema nodosum en verbeterde laboratoriumonderzoekingen (antilichamen?) zal deze groep zeker kleiner worden.

*Differentiële diagnose.* Het erythema nodosum is meestal gemakkelijk van andere aandoeningen te differentiëren. Deze huidaandoening geeft, in tegenstelling tot het erythema induratum Bazin, papulonecrotische tuberculiden en pyodermieën, nooit aanleiding tot ulceratie. Perniones en strengvormige flebitiden zijn gemakkelijk te herkennen. Bij periarteriitis nodosa, nodeuze flebitis, panniculitis en vasculitiden zal het histologische onderzoek ons de uiteindelijke diagnose moeten verschaffen.

*Behandeling.* In het acute stadium kan men patiënten met erythema nodosum het beste behandelen met bedrust en natte omslagen. De huidaandoening geneest bijna steeds zonder medicamenteuze therapie. Worden bij het erythema nodosum andere ziekten gevonden zoals sarcoidosis, tuberculose of streptokokkeninfecties, dan dienen deze natuurlijk te worden behandeld. Geneesmiddelen die de oorzaak zouden kunnen zijn van het erythema nodosum moeten worden weggelaten of vervangen.

- Deenstra, H. and M. J. Ditmars (1968) *Dis. Chest*, 33, 57.
- Greither, A. Erythema nodosum und erythema exsudativum multiforme. Handboek: Dermatologie und Venerologie, Gottron, H. A. en W. Schönfeld, Band II Teil I, Georg Thieme Verlag-Stuttgart, 1958.
- Holmdahl, K. (1950) *Acta. tuberc. scand. Suppl.* 22.
- Lebacqz, E. A., L. Verhaegen en L. Baert (1964) *Sem. Hôp. Paris*, 40, 2103.
- Lever, W. F. *Histopathology of the skin*. Pitman Medical Publishing Company Ltd., London; J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1967.
- Meyler, L. Schadelijke nevenwerkingen van geneesmiddelen (1954) *Suppl. I* (1956) *Suppl. II* (1958), Van Gorcum en Comp. N.V., G. A. Hak en Dr. H. J. Prakte.
- Meyler, L. *Side Effects of Drugs*, Published by the Excerpta Medica Foundation Amsterdam, 1963.
- Wood, B. T., C. H. Behlen en P. E. Weary (1966) *Arch. Derm.* 94, 406.

#### *Naschrift*

- Tijdens het ter perse gaan van dit artikel lezen wij:  
H. P. Baden and F. D. Holcomb. Erythema nodosum from oral contraceptives (1968) *Arch. Derm.* 98, 634.