

Heeft het iets met ‘suiker’ te maken?

E van Rijswijk, AC de Groot, J Toonstra

Inleiding

‘De huid is de spiegel van de ziel’ is een van die gevleugelde uitspraken die je vaker hoort. Maar heeft de toestand van de huid ook te maken met de glucosespiegel? Bij een wat zeldzame huidafwijking is het soms al flink puzzelen om de juiste of meest waarschijnlijke diagnose te stellen. Toch kom je er met de papieren of digitale atlas van huidafwijkingen meestal wel uit. Bij patiënten die ook nog een of meer chronische aandoeningen hebben is het vaak wat lastiger. Heeft de huidafwijking nu iets met de chronische ziekte te maken of is er sprake van toeval?

Bij patiënten met diabetes mellitus krijgt vooral de huid van de voeten aandacht. En ook bij infecties ‘spiegelen’ we de huid vaak. Wat minder vaak vragen diabetespatiënten, al dan niet bij een routinecontrole, je ook nog even naar iets op de huid te kijken. In deze klinische les presenteren wij een aantal niet-infectieuze huidafwijkingen die samengaan met diabetes mellitus.

Bespreking

Uit onderzoek in de tweede lijn blijkt dat bij patiënten met diabetes, naast de bekende infectieuze aandoeningen, ook geregeld niet-infectieuze huidafwijkingen voorkomen. Ongeveer de helft van de diabetici ontwikkelt in de loop van hun ziekte een of meer cutane aandoeningen of symptomen.^{1,2} Prevalentiecijfers uit de huisartsenpraktijk zijn niet bekend. Over het algemeen treden de dermatosen op bij patiënten van wie al bekend is dat ze diabetes hebben. Ze kunnen ook het symptoom dat de huisarts op het

Samenvatting

Van Rijswijk E, De Groot AC, Toonstra J. Heeft het iets met ‘suiker’ te maken? *Huisarts Wet* 2008;51(6):297-301.

Bij patiënten met een chronische aandoening komen ook vaak huidafwijkingen voor. Soms zijn de huidafwijkingen gerelateerd aan de chronische aandoening, soms staan ze er ook los van. In deze klinische les gaat het om twee patiënten die tijdens de diabetescontrole de dokter vragen ook nog even naar hun huid te kijken. Daarna worden de belangrijkste niet-infectieuze huidafwijkingen besproken. De relatie met diabetes mellitus (DM) komt daarbij aan de orde.

UMC St. Radboud, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen: dr. Eric van Rijswijk, huisarts; dr. Anton de Groot, voormalig dermatoloog Carolusziekenhuis Den Bosch; Meander Ziekenhuis Amersfoort en UMC Utrecht: dr. Johan Toonstra, dermatoloog.
Correspondentie: e.vanrijswijk@hag.umcn.nl
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Casus

1. ‘Dokter, wilt u ook nog even naar mijn benen kijken?’, vraagt de 78-jarige heer Den Eilander mij bij de jaarlijkse diabetescontrole. ‘Ik heb de laatste tijd steeds meer van die bruine vlekken op mijn benen.’ Het zullen wel gewone ouderdomsvlekken of verrucae seniles zijn, denk ik. Zoals in *figuur 1* te zien is hebben de laesies evenwel een duidelijk ander aspect. Ik zie een groot aantal onregelmatige bruine vlekken op de voorzijden van de onderbenen, waarvan een aantal wat ingezonken (atrofisch) is. Toch wat anders dus. Ik pak mijn plaatjesboek *Dermatologie* er even bij. Zou het wat met zijn DM te maken hebben? Hij heeft per slot van rekening al een lichte diabetische retinopathie en de instelling van zijn DM is ook matig (HbA1c 8,7 en nachter glucose van rond de 9,5).

2. ‘Het lijkt wel of ik drie keer de vierdaagse gelopen heb’, zegt de 57-jarige, licht adipeuze mevrouw Van Doorn. ‘Sinds een paar dagen heb ik toch een blaren op mijn voeten.’ In haar probleemlijst staat dat zij een goed gereguleerde diabetes mellitus heeft en een licht verhoogd cholesterol. Hypertensie heeft ze niet. Op haar tenen en de voetrand zie ik enkele grote rode blaren die met vocht gevuld zijn. De huid rondom is wat rood en schilferig (*figuur 2*). Verder zie ik geen duidelijke afwijkingen aan haar voeten, maar zij heeft waarschijnlijk wel schimmelnagels. De blaren zijn niet pijnlijk en de sensibiliteit van de voeten is ongestoord. Waar komen die blaren plotseling vandaan? Is het misschien een reactie op een schimmel (pompholyx)? Ze heeft echter niets aan de handen. En een bulleus geneesmiddelenexantheem is waarschijnlijk wel erg vergezocht, laat staan een parapemphigus. Is het misschien een teken van een – potentieel ernstige – infectie en moet ik een straffe antibioticakuur voorschrijven? Of zou het toch met de ‘suiker’ te maken hebben?

spoor zet van een mogelijke diabetes. De cutane manifestaties van en associaties met diabetes, waartoe ook complicaties van de behandeling van suikerziekte gerekend worden, zijn samengevat in *tabel 1*. Bij de eerste patiënt, meneer Den Eilander, is er sprake van diabetische dermatopathie. Bij de tweede patiënt, mevrouw Van Doorn, luidt de diagnose diabetische blaren (bullous diabeticorum).

Niet-infectieuze cutane manifestaties bij patiënten met diabetes mellitus

Diabetische dermatopathie

Dit is de meest voorkomende complicatie van diabetes, die optreedt bij ongeveer 40% van de patiënten die al jarenlang suikerziekte hebben. De laesies van dermatopathie zijn meestal op de voorzijde van de onderbenen gelokaliseerd. In een periode van ongeveer een week ontstaan in aanvallen vier of vijf dofrode maculae of papels met een diameter van 5 tot 12 mm. Deze kunnen blij-

Tabel 1 Met diabetes mellitus geassocieerde huidandoeningen

Niet-infectieus

Diabetische dermatopathie
 Diabetische bullae (bullosis diabetorum)
 Acanthosis nigricans
 Necrobiosis lipoidica
 Scleroedema
 Gedissemineerd granuloma annulare (relatie omstrepen)
 Carotenodermie (gele huid)
 Fibromen (skin tags, acrochordon)
 Vitiligo
 Rubeosis faciei

Infecties

Huidinfecties met *Candida albicans*,
Staphylococcus, *Streptococcus*
 Necrotiserende fasciitis
 Maligne otitis externa
 Erythrasma

Dermatologische complicaties van de behandeling van diabetes

Immunologische reacties op insuline:
 - lokale immunologische reacties
 - lipoatrofie
 - lipohypertrofie
 - complicaties van continue subcutane insuline-infusie
 Reacties op orale antidiabetica (exanthemen)

ven bestaan of geleidelijk verdwijnen. De persisterende afwijkingen evolueren tot gehyperpigmenteerde, iets verzonken littekens (figuur 1). Diabetische dermatopathie komt tweemaal zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen. Je ziet het vooral bij patiënten die al andere orgaanschade door de diabetes hebben, zoals retinopathie, neuropathie en nierbeschadiging.³ Volgens sommige auteurs neemt de kans dat een patiënt diabetische dermatopathie krijgt toe als er sprake is van microangiopathie, maar ook niet-diabetici kunnen identieke laesies krijgen. De aanwezigheid van vier of meer laesies bij een niet met diabetes bekende patiënt, duidt op diabetes.⁴ Er zijn geen effectieve behandelingen bekend.

Diabetische bullae (bullosis diabetorum)

Diabetische bullae⁵ zijn snel opkomende blaren, die eenzijdig of bilateraal optreden en op de voetzolen of de zijkant van de voeten zitten. Ze komen minder vaak voor op de handen of de benen. De

blaren zijn pijnloos, strakgespannen, gevuld met sereus vocht en hebben een diameter van 0,5 tot 3 centimeter (figuur 2). Wanneer er geen infectie optreedt en de huid intact blijft, genezen de blaren na 2 tot 4 weken spontaan (figuur 3). De oorzaak is niet bekend. Doorprikken is alleen geïndiceerd wanneer de blaren – bijvoorbeeld door hun lokalisatie – last veroorzaken. Een relatie met slechte instelling van de DM of met microvasculaire complicaties is niet bekend, maar het beeld komt alleen bij diabetici voor.

Acanthosis nigricans

Acanthosis nigricans (AN) kenmerkt zich door hypertrofische, gehyperpigmenteerde fluweelachtige plaques in de plooien, vooral de oksels en de nek (figuur 4 en 5). Ook in de liezen, de navel, op de areolae, onder de borsten en zelfs op de handen kan acanthosis nigricans optreden. AN kan zich beperken tot een milde gelokaliseerde verkleuring, maar kan ook gegeneraliseerd



Figuur 1 Diabetische dermatopathie. Onregelmatige bruine vlekken op de onderbenen, soms wat ingezonken (atrofisch)



Figuur 2 Diabetische blaren (bullosis diabetorum) aan de voeten



Figuur 3 Een spontaan genezende diabetische bulla op de hand

De kern

- ▶ De meeste huidafwijkingen bij patiënten met DM hangen samen met DM, maar komen ook voor bij patiënten zonder DM.
- ▶ Er is geen relatie met de instelling van DM.
- ▶ Diabetische bullae komen alleen bij DM voor.

zijn. Meestal is de aandoening asymptomatisch, maar wanneer de huid gemacereerd raakt, zijn de laesies vaak pijnlijk en kunnen ze onaangenaam ruiken.

AN wordt onderverdeeld in een benigne en een maligne variant. De benigne variant komt het meest voor bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Daarnaast kan het ook voorkomen bij obesitas⁶, het polycysteus ovariumsyndroom⁷, acromegalie en bij het Cushing-syndroom. Bij al deze aandoeningen bestaat er resistentie tegen endogeen insuline. De pathogenese van AN hangt waarschijnlijk samen met de hierbij optredende hoge spiegels van circulerend insuline, dat kruisreageert met en zich bindt aan de receptoren van de structureel verwante insulineachtige groeifactor (insulin-like growth factor) op keratinocyten en dermale fibroblasten, waardoor de groei van deze cellen gestimuleerd wordt.⁸ De maligne vorm van AN is een paraneoplastisch verschijnsel bij een maligniteit en is tamelijk zeldzaam. De laesies zijn ernstiger en uitgebreider dan bij de benigne acanthosis nigricans. Er is een opvallende pigmentatie die niet beperkt is tot de hyperkeratotische gebieden. De handpalmen zijn dikwijls verdikt en de nagels kunnen broos zijn. De slijmvliezen zijn vaak bij het proces betrokken en rond de ogen en mond ziet men wel een wrachtige papillomatosis.

Bij de maligne vorm is er meestal sprake van een onderliggend adenocarcinoom, vooral van de maag. Andere tumoren ziet men ook, bijvoorbeeld carcinomen van de oesofagus, het rectum, de bronchiën, de urinewegen, de galwegen en de schildklier.

Klinisch en histopathologisch zijn de benigne en de maligne vorm niet altijd van elkaar te onderscheiden. Bij verdenking op AN zoekt men eerst naar diabetes en andere mogelijke oorzaken van insuli-

neresistentie. Zijn deze aandoeningen uitgesloten, dan moet men onderzoek doen naar een mogelijk onderliggende maligniteit.

Necrobiosis lipoidica

Necrobiosis lipoidica (NL) is een aandoening van de huid die gekenmerkt wordt door degeneratie van collageen ('necrobiosis'). Van alle patiënten met NL heeft ten minste 20% diabetes of zal een even groot percentage suikerziekte ontwikkelen. Anderzijds zal slechts 0,3% tot 1,2% van de diabetespatiënten necrobiosis lipoidica krijgen.⁹ De patiënten zijn vaak vrouwen tussen de 20 en 40 jaar. Doorgaans zijn de laesies bilateraal en beperken zich tot de voorzijde van de onderbenen. De eruptie begint als een rode ovale plek, die zich geleidelijk uitbreidt (figuur 6). De voortschrijdende rand is rood en het centrum wordt geelbruin. Dit centrale gedeelte atrofieert en heeft een wasachtig oppervlak; daarin verschijnen prominent teleangiectasieën (figuur 7). Bij ongeveer een derde van de patiënten ontstaan er ulceraties. De centrale gele kleur ontstaat waarschijnlijk doordat de dermis dunner wordt, waardoor het onderliggende subcutane vet beter te zien is. De oorzaak van NL is onbekend; vasculaire factoren (microangiopathie) spelen wellicht een rol.

De behandeling van NL is zeer moeizaam en bestaat vaak uit lokale of intralaesionale toediening van corticosteroiden op de actieve rand. Ook pentoxifylline is door sommige onderzoekers effectief bevonden, mogelijk doordat het invloed uitoefent op de onderliggende microangiopathie. Lokale fotochemotherapie (PUVA) lijkt eveneens effectief te zijn.¹⁰ In zeer uitgebreide (ulcererende) gevallen wordt soms een huidtransplantaat aangebracht.

Scleroedema

Scleroedema¹¹ is een zeldzame huidaandoening die zich kenmerkt door een niet wegdrukbaar ('non-pitting') verdikking en verharding (induratie) van de huid, die zowel bij diabetici (meer bij mannen) als bij niet-diabetici (meer bij vrouwen) voorkomt. De oorzaak is onbekend. Bij niet-diabetici ontwikkelt scleroedema zich vaak binnen enkele dagen tot zes weken na een infectie, voor-



Figuur 4 Acanthosis nigricans in de oksels



Figuur 5 Acanthosis nigricans in de nek



Figuur 6 Beginnende necrobiosis lipoidica diabetorum



Figuur 7 Klassiek beeld van necrobiosis lipoidica met geel atrofisch centrum en teleangiectasieën



Figuur 8 Carotenodermie



Figuur 9 Uitgebreide eruptie van skin tags (acrochordon)

al na infecties met streptokokken. Bij scleroedema als manifestatie van diabetes evolueert het beeld doorgaans veel langzamer. Een derde type van scleroedema is geassocieerd met zich ontwikkelende paraproteïnemieën, waaronder multipel myeloom. De induratie begint meestal symmetrisch aan de zijkanten of de achterzijde van de nek of in het gezicht. Het gezicht kan zijn uitdrukking verliezen en de patiënt heeft moeite met fronsen, glimlachen en soms met het openen van de mond. Later raken ook de schouders, de armen, handen en het bovenste deel van de romp

bij het proces betrokken. In de verharde gebieden is vaak bruinige pigmentatie te zien. Soms is er sprake van stijfheid en bewegingsbeperking van de gewrichten. Scleroedema zal vaak na maanden tot jaren vanzelf verdwijnen. Bij diabetici is het beloop meestal meer persistent. Er is geen effectieve behandeling bekend.

Carotenodermie

In zeldzame gevallen kan de huid van patiënten met diabetes een gelige teint hebben als gevolg van afzetting van carotenoiden in

het bindweefsel van de huid (figuur 8). Carotenoïden zijn pigmenten die aanwezig zijn in groene en gele groenten; bij diabetici zijn de waarden van carotenoïden in het bloed vaak verhoogd. Een gelige verkleuring van de huid kan ook voorkomen bij hypothyreoïdie, hypogonadisme, hypopituitarisme, boulimia en anorexia nervosa.

Acrochordon (skin tags)

Skin tags zijn kleine slappe fibroompjes die in aantal toenemen met de leeftijd en gelokaliseerd zijn op de oogleden, in de hals en nek, onder de oksels en in de liezen (figuur 9). Volgens diverse onderzoekers heeft meer dan 50% van de patiënten met uitgebreide erupties van skin tags diabetes mellitus type 2. Bij dergelijke patiënten lijkt onderzoek daarnaar dan ook nodig.¹² De laesies kunnen goed met de hyfrecator worden weggebrand.

Conclusie

Een aantal huidafwijkingen komt vaker voor bij patiënten met diabetes mellitus. De diabetische bullae komen *alleen* voor bij diabetici. Deze huidziekten zijn doorgaans goed door de huisarts te diagnosticeren. Wanneer ze optreden bij een patiënt die niet bekend is met diabetes, moet men daarnaar onderzoek instellen. Voor enkele van deze aandoeningen is een (min of meer) effectieve behandeling voorhanden. Vaak is uitleg en het wegnemen van eventuele bezorgdheid bij patiënten al voldoende. De meeste van de gepresenteerde huidafwijkingen zijn wel geassocieerd met diabetes mellitus, maar weerspiegelen geen te hoge 'suiker'. De diabetische dermatopathie van de heer Den Eilander (patiënt 1) is daar een goed voorbeeld van. Deze is niet direct gerelateerd aan een hoge glucose, maar komt wel vaker voor bij patiënten met microvasculaire complicaties van diabetes mellitus.

Literatuur

- 1 Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. Clin Dermatol 2006;24:237-46.
- 2 Ferringer T, Miller F 3rd. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Dermatol Clin 2002;20:483-92.
- 3 Kizillan ME, Benbir G, Akalin MA. Is diabetic dermopathy a sign for severe neuropathy in patients with diabetes mellitus? Nerve conduction studies and symptom analysis. Clin Neurophysiol 2006;117:1862-9.
- 4 Ngo BT, Hayes KD, Dimiao DJ, Srinivasan SK, Huerter CJ, Rendell MS. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. Am J Clin Dermatol 2005;6:225-37.
- 5 Lipsky BA, Baker PD, Ahroni JH. Diabetic bullae: 12 cases of a purportedly rare cutaneous disorder. Int J Dermatol 2000;39:196-200.
- 6 Hahler B. An overview of dermatological conditions commonly associated with the obese patient. Ostomy Wound Manage 2006;52:34-6,38,40.
- 7 Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. Dermatol Ther 2006;19:210-23.
- 8 Hermans-Le T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. Am J Clin Dermatol 2004;5:199-203.
- 9 O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. Br J Dermatol 1999;140:283-6.
- 10 Narbutt J, Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowska A, Zalewska A. Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. Clin Exp Dermatol 2006;31:65-7.
- 11 Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adutorum of Buschke: a case report and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2006;35:355-9.
- 12 Rasi A, Soltani-Arabshazi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism; a case-control study. Int J Dermatol 2007;46:1155-9.