

Xanthelasma palpebrarum

M.A. KEMLER, W. DEENSTRA EN M. KON

INLEIDING

Xanthelasmata zijn vlakke, licht verheven tumoren in de ooglidhuid. Door een opvallende gele kleur zijn ze storend in het uiterlijk van de patiënt. De laesies kunnen zacht, vast of kalkachtig zijn. De uitgebreidheid kan variëren van een enkele millimeter tot vrijwel het gehele ooglid. Bij het grootste deel van de patiënten is de aandoening bilateraal.¹ Xanthelasmata komen het meest voor rond de nasale ooghoek.² Van daaruit kan uitbreiding plaatsvinden naar de rest van het ooglid. Bij bril dragenden is er soms uitbreiding tot de plaatsen waar druk op de neus wordt uitgeoefend.

De term 'xanthelasma' komt van de Griekse woorden 'xanthos' en 'elasma', die respectievelijk 'geel' en 'platgeslagen metalen plaat' betekenen. Xanthelasmata behoren tot de groep van de xanthomen: vetstapelings tumoren in de huid. Het woord 'xanthelasma' wordt tegenwoordig specifiek gebruikt voor de beschrijving van xanthomen in de ooglidhuid. Van alle xanthomen komen xanthelasmata het meest voor. Onderzoeken tonen een prevalentie variërend van 0,3 tot 2,1%.³⁻⁵ De prevalentie is hoger bij vrouwen dan bij mannen en er lijkt een positieve correlatie te bestaan met de leeftijd. Over het algemeen is de diagnose 'xanthelasma palpebrarum' eenvoudig op het oog te stellen. Differentiaal diagnostisch kan worden gedacht aan syringomen, milia, comedones en actinische elastosen met cysten,² en bij grote laesies aan necrobiotisch xanthogranuloom, histiocytosis X (met name de ziekte van Hand-Schüller-Christian), de ziekte van Erdheim-Chester en multipole periorbitale fibreuse histiocytomen.⁶

Xanthelasmata worden aangetroffen bij familiale hypercholesterolemie (familiaire hyperlipidemie type 2), obesitas, diabetes mellitus en levercirrose, in de postmenopauze en een enkele keer bij hypo- en hyperthyreoïdie.⁷ De meeste patiënten zijn echter normolipidemisch. Invloed van een dieet met een matige hoeveelheid vet respectievelijk een 'lipotrofisch' dieet op de grootte van xanthelasmata kon niet duidelijk worden aangetoond.⁸⁻⁹ Bij de meeste patiënten is meting van serumlipiden zinloos. De onderzoeken zijn duur en leveren zelden iets op. Een gedegen lichamelijk onderzoek, waarbij specifiek wordt gelet op verschijnselen van atherosclerose, is bij hen meer op zijn plaats. Worden deze gevonden, dan kunnen altijd nog lipidespiegels worden

bepaald. Alleen bij patiënten jonger dan 40 jaar en bij patiënten met een positieve familieanamnese voor atherosclerose of vetstofwisselingsstoornissen is uitgebreid onderzoek te adviseren.¹⁰ Bij deze patiënten dienen de waarden (nuchter) van plasmalipiden, lipoproteïnen en apolipoproteïnen te worden bepaald.

HISTOLOGIE

Xanthelasmata zijn gelegen in de reticulair en papillair dermis.¹¹ De tumoren bestaan, behalve uit enkele reuzencellen, bijna volledig uit rijkelijk met vetvacuolen gevulde schuimcellen, waarvan men aanneemt dat het weefselmacrofagen zijn die vetcomponenten hebben gefagocyteerd. Deze schuimcellen worden ook wel 'xanthomacellen' genoemd. De xanthomacellen van xanthelasmata vertonen een perivasculaire rangschikking. Omdat vetvacuolen in pericyten en soms zelfs in endothelcellen zijn waargenomen, vermoedt men dat deze cellen de intravasculaire lipiden opnemen en vervolgens doorsluizen naar de xanthomacellen.¹² Met elektronenmicroscopisch onderzoek is aangetoond dat de samenstelling van vetten in vlak bij capillairen gelegen xanthomacellen verschilt van die van vetten in meer interstitieel gelegen xanthomacellen. Naarmate de cellen verder van de capillairen verwijderd liggen, stijgen de aantallen lysosomen en myelinefiguren in de cel. Dit duidt op een steeds verdere metabolische degradatie van de gevangen lipiden door de macrofagen.¹³

Samenvattend: histologisch onderzoek van xanthelasmata laat zien dat de lipiden in xanthomacellen waarschijnlijk afkomstig zijn uit de bloedbaan. Aanwijzingen hiervoor zijn de perivasculaire rangschikking van xanthomacellen, de aanwezigheid van vetvacuolen in endothelcellen en pericyten en de toenemende biodegradatie van lipiden in xanthomacellen naarmate deze verder van de wand van het bloedvat verwijderd liggen.

PATHOGENESE

De oorzaak van xanthelasma palpebrarum is niet bekend. De opmerkelijke lokalisatie van lipideneerslag heeft altijd de aandacht van onderzoekers getrokken. Wanneer bij patiënten met xanthelasmata lipiden worden afgezet in de huid rond de ogen, zou een dergelijk proces bij hen misschien ook in de arteriewand kunnen optreden; op grond hiervan werd een verband vermoed tussen xanthelasmata en atherosclerose. Deze theorie werd ondersteund door het feit dat xanthelasmata behoren tot de voornaamste klinische verschijnselen van familiale hypercholesterolemie, waardoor ze lang zijn beschouwd als een belangrijk symptoom van verhoogde lipidespiegels in het serum.

Academisch Ziekenhuis, afd. Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

M.A. Kemler, co-assistent; W. Deenstra en prof. dr. M. Kon, plastisch chirurgien.

Correspondentie-adres: prof. dr. M. Kon.

Inmiddels is uit velerlei onderzoek gebleken dat slechts bij 30 tot 50% van de patiënten de serumwaarden van cholesterol en triglyceriden zijn verhoogd. Dit percentage patiënten met hyperlipidemie is niet statistisch significant hoger dan dat in de normale populatie, wanneer wordt gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en mate van obesitas.¹⁴ Ondanks het hoge percentage normolipidemische patiënten zijn er toch enkele aanwijzingen dat storingen in de vetstofwisseling, zich uitend in afwijkende concentraties lipoproteïnen en het vóórkomen van abnormale apolipoproteïnen, een rol kunnen spelen in de pathogenese van xanthelasmata.¹⁵⁻¹⁹ Mocht dat bewezen worden, dan blijft de vraag bestaan waarom alleen de huid rond de ogen is aangedaan.

Oogliddermis behoort tot de delicaatste typen dermis van het lichaam. De vaatvoorziening van dit gespecialiseerde gebied is opmerkelijk rijk. Bekend is dat bij een nefrotisch syndroom en bij decompensatio cordis vroeg vloeistofstapeling kan optreden in de oogliddermis.¹³ Mede omdat xanthelasmata meestal voorkomen bij patiënten zonder systeemziekten of hyperlipidemie is men voor de verklaring van hun geïsoleerde lokalisatie aangewezen op anatomische en functionele eigenschappen van de oogleden.

Er is gesuggereerd dat de ooglidhuid zelf lipiden produceert;²⁰ sommigen vermoeden dat bij patiënten sprake is van een verminderde capaciteit om lipiden te verwijderen.¹⁰ Een andere theorie beschrijft hoe het knippen van de oogleden een rol kan spelen.^{13, 21} De contractie van de *M. orbicularis oculi*, 10-30 keer per min, resulteert in een pulsgewijze toename van de intracapillaire druk in de overliggende dermis. Dat zou een extravasatie van lipidedragend serum tot gevolg hebben. Via het uitgebreide lymfatische netwerk in de oogleden wordt bij de meeste mensen dit materiaal snel afgevoerd. Bij anderen zou om onbekende redenen stagnatie optreden en dus stapeling. Dat xanthelasmata meestal nasaal in het ooglid gelegen zijn, wordt verklaard doordat de meeste lymfatische drainage nasaal plaatsvindt.

THERAPIE

Chirurgische behandeling. Operatieve behandeling van xanthelasmata is relatief eenvoudig en geeft weinig problemen, omdat met het ouder worden ruim voldoende huid in het ooglid aanwezig is. Bovendien ontstaan in de ooglidhuid littekens die nauwelijks opvallen. Excisie van xanthelasmata kan onder plaatselijke verdoving plaatsvinden. Het xanthelasma wordt geheel geëxcideerd via een lenticulaire incisie. Het defect kan vervolgens met hechtingen worden gesloten, waarbij geen spanning op de rand van het ooglid mag ontstaan, omdat anders retractie optreedt.

Mendelson en Masson beschrijven 92 patiënten die chirurgisch werden behandeld wegens xanthelasma palpebrarum. Gedurende een follow-up-periode van ten minste 5 jaar werden recidieven gezien bij 40% van de primair behandelde groep en bij 60% van de patiënten die een recidiefbehandeling ondergingen. Het hoogste percentage recidieven (26) trad op in het eerste jaar na excisie.²² Een groot nadeel van excisie is het risico dat re-

tractie van het ooglid of zelfs een ectropion optreedt. In de beschreven patiëntengroep kwam één ectropion voor. De kans is vooral groot wanneer een breed xanthelasma moet worden verwijderd. In die gevallen is het dan ook aan te raden het xanthelasma in meerdere etappes te verwijderen, of het defect te sluiten met een huidtransplantaat.²³⁻²⁶

Behandeling met etsende middelen. Trichlooracetaat is een bijtend en hemostatisch zuur. Het heeft een destructief effect op de epidermis. Behandeling met trichlooracetaat gebeurt poliklinisch, is simpel en snel.²⁷⁻²⁹ Voordat trichlooracetaat wordt aangebracht moet de huid eerst van vet worden ontdaan met behulp van aceton of ether. Met een wattenstaafje dat in het zuur is gedoopt en gedept op een gaasje tot het staafje bijna droog is, kan het xanthoom dan worden aangestipt. De werking van het zuur is zichtbaar als een verbleking van het behandelde weefsel. De laesie blijft nog 4 à 5 dagen wit, wordt vervolgens bruin en ten slotte zwart. Deze plak necrotische huid verdwijnt vanzelf binnen 3 weken. In de figuur zijn de resultaten op korte en lange termijn te zien.



a



b



c

Uitgebreide xanthelasmata bij een 43-jarige vrouw (a); na applicatie van 75%-trichlooracetaatoplossing: verbleking van het behandelde weefsel (b); 2 jaar na behandeling: kleine recidieven zijn zichtbaar (c).

Lussier en Grenier behandelden 100 xanthelasma-patiënten met 75%-trichloroacetaatoplossing. Bij 50% van hen volstond een eenmalige behandeling, terwijl bij 75% van de overige patiënten de verschijnselen na een tweede behandeling verdwenen. Gedurende 1,5 jaar follow-up werden geen recidieven gezien.³⁰ Een nadeel van de behandeling met trichloroacetaat is het risico dat een duidelijk gedepigmenteerd litteken ontstaat door destructie van de bovenste huidlagen. Deze complicatie werd bij de 100 beschreven patiënten niet gezien.

Verder is behandeling mogelijk met een combinatiepreparaat van fluorouracil en salicylzuur (Solcoderm). Deze zalf is eenvoudig aan te brengen, is goedkoop en geeft excellente cosmetische resultaten. Het middel fixeert onmiddellijk het weefsel waarop het wordt aangebracht. Het zo gedode weefsel droogt op, wordt donker en laat na 2 tot 5 weken spontaan als een korstje los.³¹ Milde mechanische beschadiging en verstoorde cellulair continuïteit van pathologisch weefsel vergemakkelijkt het voor de zalf om de laesie te penetreren. Normaal weefsel heeft in de vorm van dermale lipiden en collageen een natuurlijke barrière tegen penetratie door de zalf.³² Te diep gelegen tumoren zouden ook niet volledig worden gepenetreerd. Daarom is gesteld dat de zalf vooral geschikt is voor laesies van maximaal 0,5 cm diep.³³ De oppervlakkige ligging van deze laesies en het bijna afwezig zijn van fibreus weefsel in xanthelasmata zorgen ervoor dat deze therapie goede resultaten heeft. Naast fixatie van aangedane cellen wordt ook een coagulatie van capillairen veroorzaakt.³² Indien de oorzaak van xanthelasmata inderdaad schuilt in het lekken van lipiden uit capillairen, zou na deze behandeling de kans op recidieven dus minimaal moeten zijn. Ronnen et al. beschrijven de behandeling van 102 xanthelasmata bij 47 patiënten met de genoemde zalf.³⁴ Na deze therapie, die varieerde van 1 tot 3 weken, waren alle laesies verdwenen. Gedurende 2 jaar follow-up werd bij niemand een recidief waargenomen.

Laserbehandeling. De CO₂-laser maakt infrarood licht met een golflengte van 10,6 µ, dat goed wordt geabsorbeerd door water. Voor huidcellen, die immers voor 90% uit water bestaan, resulteert dit in forse temperatuurstijgingen: er worden temperaturen van 100-600°C bereikt. Daaraan dankt de laser zijn snijdende en gelijktijdig hemostatische werking.

Voor de behandeling van xanthelasmata wordt de laser in de 'superpulse'-stand gezet. De thermale schade aan het omliggende weefsel is dan minimaal. De te behandelen huidgebieden worden verdoofd en wanneer laesies op de ooglidgrens liggen, wordt uit voorzorg een beschermende lens op het oog geplaatst. Tijdens de behandeling wordt gebruik gemaakt van een microscoop of loep. Postoperatief lijkt het behandelde gebied op een brandwondje, met een mild waterig exsudaat. Na 5 tot 7 dagen is het wondje gesloten en na enkele weken kan een goed cosmetisch effect worden verwacht.

Een groot voordeel is dat onder de microscoop het gele en licht gelobde tumorweefsel goed te onderscheiden is van normaal weefsel, dat meer roze en homogeen is. Het is daarom goed mogelijk de behandeling voort te

zetten tot al het tumorweefsel verwijderd is. Doordat de laserschade zich beperkt tot de oppervlakkige huidlagen is littekenvorming minimaal en is de kans op een ectropion bij lasertherapie erg klein. Dat maakt deze therapie uitermate geschikt voor xanthelasma-patiënten die eerder, zonder succes, op een andere wijze zijn behandeld.

Bij de 25 tot nu toe beschreven patiënten konden de xanthelasmata volledig worden verwijderd met een goed tot excellent cosmetisch effect. Gedurende een follow-up-periode die varieerde van 2 maanden tot 4 jaar werd geen enkel recidief beschreven.³⁵⁻³⁷ Een nadeel van lasertherapie is het optreden van lichte pigmentatieveranderingen in het behandelde gebied. Zowel hypo- als hyperpigmentatie is beschreven.³⁵⁻³⁶ Bij 4 van de 25 patiënten trad deze complicatie op.

De xenonlaser en de argonlaser worden al langer gebruikt bij de behandeling van xanthelasmata. Van de xenonlaser zijn geen resultaten beschreven. Hintschich behandelde 48 xanthelasmata bij 19 patiënten met een argonlaser.³⁸ De behandeling is eenvoudig en snel, maar de resultaten zijn matig. Van de 48 laesies verdwenen er slechts 17 zonder restverschijnselen en bij 14 van de 25 laesies met een follow-up langer dan een jaar trad een recidief op.

Elektrocauterisatie. Hierbij wordt met behulp van een diathermieapparaat het xanthelasma weggebrand. Van deze methode zijn nooit resultaten gepubliceerd.

CONCLUSIE

Xanthelasmata zijn eenvoudig te herkennen vetstapelings tumoren in de oogleden, die storend zijn in het uiterlijk. De meeste patiënten zijn normolipidemisch, zodat een reden om serumlipidespiegels te bepalen ontbreekt. De verschillende behandelingsmethoden zijn eenvoudig. Recidieven of nieuwe lipidestapelingen komen echter frequent voor.

LITERATUUR

- 1 Chhetri MK, Chowdhury ND, De B. Xanthelasma palpebrarum: an analysis of 141 cases. *J Assoc Physicians India* 1967;15:405-12.
- 2 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK, editors. *Dermatology*. Berlin: Springer, 1991:858.
- 3 Jónsson A, Sigfússon N. Significance of xanthelasma palpebrarum in the normal population [letter]. *Lancet* 1976;i:372.
- 4 Roederer GO, Bouthillier D, Davignon J. Xanthelasma palpebrarum and corneal arcus in octogenarians [letter]. *N Engl J Med* 1987;317:1740.
- 5 Segal P, Insull jr W, Chambless LE, Stinnett S, LaRosa JC, Weissfeld L, et al. The association of dyslipoproteinemia with corneal arcus and xanthelasma. *Circulation* 1986;73:1108-18.
- 6 White GM, Barr RJ, Liao SY, Ball MA. Multiple periorbital fibrous histiocytomas. A possible variant of multiple xanthogranulomas. *Int J Dermatol* 1991;30:876-8.
- 7 Martinez-Rovira GR. Xanthelasma in association with hyperthyroidism. *JAMA* 1968;206:1081-3.
- 8 Palmer AJ, Blacket R. Regression of xanthomata of the eyelids with modified fat diet. *Lancet* 1972;i:66-8.
- 9 Curtis AC, Berger JP. Effect of feeding lipotropic substance to patients with xanthelasma. *Arch Dermatol Syph* 1945;52:252-6.
- 10 Cruz jr PD, East C, Bergstresser PR. Dermal, subcutaneous, and tendon xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:95-111.
- 11 Albert DM, Jakobiec FA, editors. *Principles and practice of ophthalmology. Clinical practice*. Philadelphia: Saunders, 1994:1720.
- 12 Ferrando J, Bombi JA. Ultrastructural aspects of normolipidemic xanthomatosis. *Arch Dermatol Res* 1979;266:143-59.

- 13 Depot MJ, Jakobiec FA, Dodick JM, Iwamoto T. Bilateral and extensive xanthelasma palpebrarum in a young man. *Ophthalmology* 1984;91:522-7.
- 14 Gómez JA, González MJ, de Moragas JM, Serrat J, González-Sastre F, Pérez M. Apolipoprotein E phenotypes, lipoprotein composition, and xanthelasmas. *Arch Dermatol* 1988;124:1230-4.
- 15 Watanabe A, Yoshimura A, Wakasugi T, Tatami R, Ueda K, Ueda R, et al. Serum lipids, lipoprotein lipids and coronary heart disease in patients with xanthelasma palpebrarum. *Atherosclerosis* 1981;38:283-90.
- 16 Rouffy J, Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Bouthillier D, Goussault Y, et al. Xanthélasma et dyslipoprotéinémies: présentation de deux études rétrospectives. *Ann Dermatol Venerol* 1982;109:231-5.
- 17 Bates MC, Warren SG. Xanthelasma: clinical indicator of decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol. *South Med J* 1989;82:570-4.
- 18 Pintó X, Ribera M, Fiol C. Dyslipoproteinemia in patients with xanthelasma [letter]. *Arch Dermatol* 1989;125:1281-2.
- 19 Douste-Blazy P, Marcel YL, Cohen L, Giroux JM, Davignon J. Increased frequency of Apo E-ND phenotype and hyperapobeta-lipoproteinemia in normolipidemic subjects with xanthelasmas of the eyelids. *Ann Intern Med* 1982;96:164-9.
- 20 Pedace FJ, Winkelmann RK. Xanthelasma palpebrarum. *JAMA* 1965;193:121-2.
- 21 Tosti A, Varotti C, Tosti G, Giovannini A. Bilateral extensive xanthelasma palpebrarum. *Cutis* 1988;41:113-4.
- 22 Mendelson BC, Masson JK. Xanthelasma: follow-up on results after surgical excision. *Plast Reconstr Surg* 1976;58:535-8.
- 23 Parkes ML, Waller TS. Xanthelasma palpebrarum. *Laryngoscope* 1984;94:1238-40.
- 24 Rose EH, Vistnes LM. Unilateral invasive xanthelasma palpebrarum. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1987;3:91-4.
- 25 Roux P le. Modified blepharoplasty incisions: their use in xanthelasma. *Br J Plast Surg* 1977;30:81-3.
- 26 Hosokawa K, Susuki T, Kikui TA, Tahara S. Treatment of large xanthomas by the use of blepharoplasty island musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 1987;18:238-40.
- 27 Jansen GT. Little tips with big rewards. *J Dermatol Surg* 1976;2:243-5.
- 28 Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, editors. *Textbook of dermatology*. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992:2649, 3108-9.
- 29 Stegman SJ, Tromovitch TA. Cosmetic dermatologic surgery. *Arch Dermatol* 1982;118:1013-6.
- 30 Lussier M, Grenier M. Traitement du xanthélasma palpébral par méthode chimique. *Union Med Can* 1967;96:885-6.
- 31 Labhardt WC. An overview of clinical experience with Solcoderm. *Dermatologica* 1984;168 Suppl 1:31-2.
- 32 Césarini JP. Histopathologic and electron microscopic studies of the effects of Solcoderm on normal epidermis and superficial cutaneous tumors. *Dermatologica* 1984;168 Suppl 1:15-25.
- 33 Engelberg IS, Ronnen M, Suster S, Schewach-Millet M, Stempler D, Schibi-Brilliant G. Effects of Solcoderm. *Int J Dermatol* 1986;25:606-7.
- 34 Ronnen M, Suster S, Huszar M, Gilad E. Treatment of xanthelasma with Solcoderm. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:807-9.
- 35 Gladstone GJ, Beckman H, Elson LM. CO₂ laser excision of xanthelasma lesions. *Arch Ophthalmol* 1985;103:440-2.
- 36 Jean B, Thiel HJ. CO₂ Laser-Vaporisation von Xanthelasmen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989;194:152-5.
- 37 Apfelberg DB, Maser MR, Lash H, White DN. Treatment of xanthelasma palpebrarum with the carbon dioxide laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1987;13:149-51.
- 38 Hintschich C. Argon laser coagulation of xanthelasmas. *Orbit* [ter perse].

Aanvaard op 12 september 1995

Voor de praktijk

Richtlijnen voor endocarditisprofylaxe; herziening 1996

J. THOMPSON*

Bacteriële endocarditis is nog steeds een ziekte met een aanzienlijke morbiditeit en sterfte, ondanks de mogelijkheden de infectie met antibiotica te behandelen. De sterfte bedraagt in ons land 19,7%, variërend van 8,6% bij *α*-hemolytische streptokokken tot 36,6% bij *Staphylococcus aureus* en 66,7% bij *Streptococcus pneumoniae* als verwekkers.¹ Van de patiënten die van de infectie genezen, houdt een belangrijk deel blijvende schade over, niet alleen in het hart zelf, maar ook elders. Gevreesd zijn vooral de neurologische complicaties zoals hemiparese en afasie.

Endocarditis kan het gevolg zijn van een bacteriëmie die ontstaat tijdens bepaalde diagnostische en therapeu-

tische ingrepen. Vooral tandheelkundige ingrepen zijn in dit opzicht een aanmerkelijk risico. Om deze reden wordt bij een aantal ingrepen een profylaxe met een antibioticum gegeven aan patiënten van wie bekend is dat zij door een aangeboren of verworven afwijking van het hart of de grote vaten meer risico lopen een endocarditis te krijgen dan anderen. Voor deze profylaxe bestaan standaardrichtlijnen; die verschillen weliswaar per land enigszins, maar zijn vooral in de laatste jaren steeds meer op elkaar gaan lijken. Dit heeft ertoe geleid dat in 1995 een werkgroep van de European Society of Cardiology een voorstel heeft gepubliceerd voor uniforme Europese richtlijnen.²

Waarom een herziening? In ons land heeft een commissie van de Nederlandse Hartstichting in 1982 profylaxerichtlijnen opgesteld, die in 1986 en 1992 in het licht van nieuwere inzichten herzien zijn.³ Opnieuw heeft de commissie nu een aantal wijzigingen in de richtlijnen aangebracht. Ze had hiervoor twee belangrijke beweegredenen. In de eerste plaats leek het nuttig om tot een nog verder gaande vereenvoudiging van de richtlijnen te

*Namens de commissie Endocarditisprofylaxe van de Nederlandse Hartstichting, waarvan de samenstelling aan het einde van dit artikel wordt genoemd.

Academisch Ziekenhuis, afd. Infectieziekten, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Dr.J.Thompson, internist.