



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

Het NTvDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.

HOOFDREDACTIE



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

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK ALLERGEEN VAN DE MAAND

Prof. dr. T. Rustemeyer

RUBRIEK DERMATOCHIRURGIE

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE DIGITAAL

K.A. Gmelig Meijling

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK DERMATOPATOLOGIE

RUBRIEK DERMATOSCOPIE

RUBRIEK GESCHIEDENIS VAN DE DERMATOLOGIE

Dr. J.G. van der Schroeff

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK PRAKTIJKVOERING

M.T. Bousema

RUBRIEK PROEFSCHRIFTEN

RUBRIEK REFERAAT

D.J.C. Komen, dr. M.B.A. van Doorn

RUBRIEK TEST UW KENNIS

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK VERENIGING

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

REDIGEREN ABSTRACTS

L.A. Gonggrijp

AIOS REDACTEURN

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

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

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

COPYRIGHT

©2015 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 215,- per jaar. Studenten (NL) € 110,- per jaar. Buitenland € 350,- per jaar. Losse nummers € 30,-. Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen: zie uitgever.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

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

ISSN 0925-8604

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

Van de hoofdredacteur 3

PRAKTIJKVOERING

Experiment in Maastricht: de stadspoli 4

REFERATEN

Arterioveneuze malformatie 7
Ziekte van Darier 9
TNF- α -remmers, wees op uw hoede! 11
Afgesneden tenen 13
Duizenden pustels 15
Een snelgroeende wrat? 17
Hoofdklacht: hoofdpijn? 18
Papuleuze mucinose en zeldzame spontane regressie 20

QUIZ

Dermatoscopie 23

ALLERGEEN VAN DE MAAND

Metabisulfiet 24

DERMATOLOGIE IN BEELD

Out of Africa: koorts en vlekjes na safari 27

VERENIGING

Een terugblik en hoe zit het met de toekomst? 29

JAARPROGRAMMA NVED

Programme summary 30
Thursday 5 February 2015 30
Friday 6 February 2015 32
abstracts 34

AFBEELDING OMSLAG

Schilderij van Marieke Roozeboom. Dame in blauw. Acrylverf op doek (A4), geïnspireerd door Kees van Dongen. Met dank aan Jeroen Hofhuizen (www.hofhuizen-vandongen.nl)

VOORWOORD

Van de hoofdredacteur

Het jaar 2014 was voor het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* gelukkig wederom een vruchtbaar jaar: het zowel kwalitatief als kwantitatief hoge aanbod noopte ons opnieuw om elf in plaats van de gebruikelijke tien nummers uit te brengen om te lange wachttijden voor de auteurs te voorkomen. En weer moest zelden een definitief nee worden afgegeven.

Het komende jaar belooft vele veranderingen, onder andere het duidelijk worden van de consequenties van de in menig ziekenhuis – door de overheid afgedwongen – gewijzigde organisatiestructuur. En alhoewel stilstand normaliter gepaard gaat met achteruitgang, hoor en zie ik tegenwoordig vaak het tegenovergestelde. De veranderingen door de komst van het elektronisch patiëntendossier (in ieder ziekenhuis moet het wiel opnieuw worden uitgevonden en wordt de verslaglegging er lang niet altijd overzichtelijker van...), het rigide elektronische voorschrijfsysteem (wordt u ook hoorndol van die niet uit het recept te verwijderen onzinnige standaardregeltjes als ‘niet op open plekken smeren!’?) en het invoeren van een vast budget per ziekenhuis voor bijzondere medicatie (jouw patiënt staat niet meer centraal, maar wat onderling met de reumatologen en MDL-artsen moest worden afgesproken) is voor menigeen een achteruitgang. En met menigeen bedoel ik dan zowel patiënt als dermatoloog!

Gelukkig zal de papieren versie van uw tijdschrift voorlopig als een rots in de branding onveranderd aanwezig blijven. Succesvolle rubrieken zullen vanzelfsprekend in 2015 worden gecontinueerd en tijdens de komende redactievergadering op drie februari a.s. zal weer de basis worden gelegd voor eventuele verbeteringen in de toekomst. De in mijn vorige voorwoord uitgesproken hoop dat in 2014 iedere universiteitsstad in de redactie door een jonge aios vertegenwoordigd zou gaan worden is inmiddels gegaan: Marjon Wiegman vertegenwoordigt sinds enige maanden Groningen.

Bovendien hebben we in het afgelopen jaar een aantal nieuwe redactieleden mogen verwelkomen: bij de rubriek Geschiedenis van de dermatologie Jan Gerrit van der Schroeff, bij de rubriek Referaat Martijn van Doorn en Daniëlle Komen en bij de nieuwe rubriek Allergeen van de maand Thomas Rustemeyer.

Allemaal hartelijk welkom!

Uw eventuele bijdragen worden overigens altijd op prijs gesteld, dus aarzel niet om materiaal in te blijven sturen. Ook suggesties voor nieuwe rubrieken blijven welkom. Bij voorbaat dank hiervoor. Dan rest mij nu nog om u mede namens de overige redactieleden en medewerkers van dchg medische communicatie een gezond, gelukkig en voorspoedig 2015 toe te wensen!

W. Peter Arnold

Hoofdredacteur



PRAKTIJKVOERING

Experiment in Maastricht: de stadspoli

W.P. Arnold¹, M.T. Bousema²

Experiment in Maastricht: de stadspoli

W.P. Arnold¹, M.T. Bousema²

¹ Dermatoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei,
EdeWageningen

² Dermatoloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Correspondentieadres:

Dr. W. Peter Arnold

Ziekenhuis Gelderse Vallei

Polikliniek Dermatologie

W. Brandtlaan 10

6716 RP Ede

E-mail: arnoldp@zgv.nl

Op dinsdag 4 november 2014 verscheen er een paginagrote reportage in de *Volkskrant* met als titel *Stadspoli bespaart miljoenen* en als ondertitel

Raadpleeg een specialist in de stadspoli, dan hoef je geen eigen risico te betalen. Verzekeraars zijn ook blij: duur ziekenhuisonderzoek blijkt zo meestal niet nodig. De hierbij horende foto had als titel Dermatoloog Herm Martens ziet een patiënte in de stadspoli. Voor de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie & Venereologie genoeg aanleiding tot een diepte-interview met deze Maastrichtse collega.

De stadspoli is een experiment van de lokale huisartsenorganisatie ZIO, het Maastricht UMC+ en zorgverzekeraar VGZ. Wie nam het initiatief en hoe kwam deze samenwerking tot stand?

“De anderhalvelijnszorg zoals deze nu in de regio Maastricht uitgevoerd wordt, is opgezet door ZIO, het eerstelijnszorgbedrijf regio Maastricht



Herm Martens aan het werk.



Heuvelland. Vanuit het ministerie is de regio Maastricht Heuvelland aangewezen als één van de negen proeftuinen voor regiobekostiging in Nederland. De exacte vorm en invulling ervan is vraaggestuurd en begonnen vanuit de groep regionale huisartsen, die een pilot zijn gestart met de medisch specialist in de huisartspraktijk. Uitkomsten van de pilot hebben geleid tot het opzetten van twee onafhankelijke centra in de wijk, de zogenoemde Stadspoli's (Oost en West), die bemand worden door specialisten van het Maastricht UMC+."

Welke specialismen werken mee aan dit project, hoeveel uur per week brengen ze door op deze poli en tegen welk loon?

"De specialismen die op dit moment deelnemen aan de Stadspoli's zijn dermatologie, orthopedie, neurologie, oogheelkunde, reumatologie en interne geneeskunde. Op korte termijn zullen hierbij ook kno aansluiten en naar verwachting kindergeneeskunde en mdl.

Mijn collega Ivo Nagtzaam en ik werken hier in doorlopende loondienst van het ziekenhuis 1-2 dagdelen per week, waarbij we gemiddeld vier nieuwe patiënten per uur zien. Op dit moment vindt er nog geen verrekening plaats, het meekijkconsult wordt in deze aanloopfase nog gedeclareerd als regulier polibezoek. Recent is met de zorgverzekeraars overeenstemming bereikt over een speciaal tarief, het zogenoemde 'Meekijkconsult', wat feitelijk huisartsfinanciering is en daarmee ook gevrijwaard van de inzet van het eigen risico van de patiënt. Dit tarief geeft ook dekking voor de inzet van de medisch specialist, die feitelijk wordt ingehuurd tegen een reguliere bruto vergoeding van circa 130 euro per uur door de Stichting Beter Samen, een gezamenlijke stichting van Zio en het Maastricht UMC+."

Het ziekenhuis loopt hiermee inkomsten mis en jullie directeur patiëntenzorg Hans Fiolet rechtvaardigde dit met de uitspraak "Als we de zorg betaalbaar willen houden, moeten we in de ziekenhuizen geen behandelingen meer aanbieden die buiten het ziekenhuis goedkoper kunnen worden aangeboden". Zie je voor het concept stadspoli een rol weggelegd voor perifere ziekenhuizen met vrijevestigde specialisten en zo ja, hoe?

"Het concept anderhalvelijnszorg is vooral een doelmatige invulling van zorg. Laagcomplexere zorg daar laten plaatsvinden waar het het goedkoopste kan. Door onszelf nu anders te organiseren en het bedrijfsmodel in te richten op werken buiten de muren van het ziekenhuis, creëren we kansen in de toekomst. Met lagere kosten voor de aanbieders van de zorg, een groter adherentiegebied van patiënten in de wijk en een niet strak gedefinieerd anderhalvelijnskader liggen hier veel mogelijkheden."

Hoe is de werkplek op de stadspoli eigenlijk ingericht ten aanzien van oppervlak en faciliteiten (receptie, wachtkamer, spreekkamer, verslaglegging, correspondentie, et cetera)?

"De faciliteiten in een stadspoli zijn te vergelijken met die van onze reguliere poli, als we praten over oppervlak en infrastructuur. Grote wachtkamer, grote spreekkamer/onderzoekskamer, balie en idem EPD als in ons ziekenhuis voor verslaglegging en correspondentie. De verwijzende huisarts ontvangt direct online (indien dit door huisarts geactiveerd is) bericht van mijn bevindingen en geadviseerde vervolgbeleid. Het grootste verschil met onze dermatologische polikliniek in het ziekenhuis is de afwezigheid van ondersteunende en aanvullende mogelijkheden. Zo is er in de stadspoli geen mogelijkheid voor duplexonderzoek, excisies of bloedonderzoek. Ook ontbreekt op dit moment nog verpleegkundige assistentie. Echter, als men kijkt naar het doel van deze stadspoli's, is dit ook juist wat men voor ogen heeft. Laagcomplexere zorg, die zonder veel aanvullende onderzoeken verricht kan worden. De beoordeling van klachten is gereguleerd volgens het 'meekijk consult', waarbij het dan ook voornamelijk gaat om een advies richting de huisarts. Er is dus feitelijk geen sprake van ziekenhuis verplaatste zorg."

Als de huisarts een patiënt met een dubieus plekje voor zich heeft, wanneer stuurt hij/zij dan rechtstreeks door naar het ziekenhuis en wanneer naar de stadspoli?

"In principe is de gedachte dat alles voor de stadspoli geschikt is, behalve acute problemen of casus waarbij al op voorhand te verwachten is dat er meer onderzoek of een invasieve behandeling nodig is, zoals bij varices of ulcera."

En als jij als dermatoloog in de stadspoli het plekje ook niet vertrouwt en materiaal voor histologie zou willen afnemen, kan dat dan daar of moet de patiënt vervolgens alsnog naar het ziekenhuis?

"Indien er aanvullende histologie nodig is, zijn we wel in de mogelijkheid stansbiopten te verrichten. De grens van wat er mogelijk is en wat men ook echt gaat uitvoeren is voor een vakgebied als dermatologie lastig. Lastig, omdat wij als dermatologen eigenlijk bijna alles zouden kunnen doen op een locatie als dit. Echter, men moet zich er wel van bewust zijn, dat dit niet de primaire taak is van de anderhalvelijnszorg. Het grootste doel is en blijft het in principe eenmalig per patiëntcasus adviseren van de huisarts en verzorgen van laagcomplexere zorg tegen een goedkoper tarief dan in het ziekenhuis. Hier komt bij dat op het moment dat we alsnog aanvullend onderzoek doen, de patiënt valt onder de tweedelijnszorg, en er dus wel kosten (DOT) in rekening gebracht worden. Dit moet dus vooraf met de patiënt worden besproken."

Als de patiënt eerst op de stadspoli is gezien en vervolgens alsnog voor aanvullend onderzoek naar het ziekenhuis wordt doorverwezen, krijgt hij/zij dan een voorkeursbehandeling (geen wachtlijst en niet opnieuw een 'intakegesprek')?

"Indien blijkt dat het probleem meer aandacht

nodig heeft dan één of twee bezoeken, wordt een patiënt alsnog door de specialist naar de tweede lijn verwezen. Indien hij of zij dan kiest voor het Maastricht UMC+, zal er direct een controlebezoek aangemaakt worden (of een ingreep gepland worden) en dat levert dus inderdaad geen delay op. Vanzelfsprekend functioneert dit alleen goed qua wachttijden als je de Stadspoli procesmatig ziet als een algemene poli.”

Last but not least: de patiënt hoeft voor de stadspoli geen eigen risico te betalen, maar bij doorverwijzing naar het ziekenhuis wel. De laatste jaren is in Nederland een tendens waarneembaar dat patiënten die in november/december door de huisarts naar de specialist in het ziekenhuis zijn verwezen, pas in maart de afspraak maken, als hun financiële tekorten na de dure decem-

bermaand weer zijn aangevuld. Hoe gaan jullie met deze categorie patiënten om?

“Juist op dit punt kan een concept als de stadspoli veel winst opleveren in de gezondheidszorg. Gezien het feit dat er voor het merendeel van de patiënten, de categorie waarvoor geen aanvullend onderzoek noodzakelijk is, geen kosten aan verbonden zijn, zullen patiënten sneller geneigd zijn een specialist te bezoeken. Hiermee hopen we ook naar de toekomst toe sneller ernstige aandoeningen op te kunnen sporen en te behandelen, waarmee erger wordt voorkomen. Maar het vereist dan wel extra uitleg aan deze hoogrisicopatiënten waarom uitstel op korte termijn toch op lange termijn schadelijk kan zijn.”



Lutgart Bastiaens Zorgboulevard.

REFERATEN

**COULEUR LOCALE
DE HELE DERMATOLOGIE KOMT VOORBIJ IN HET OLVG**

De afdelingen Dermatologie van het AMC, VUmc, GGD Amsterdam, OLVG en het Flevoziekenhuis organiseren bij toerbeurt een refereeravond. Op 25 november 2014 vond de refereeravond plaats in het OLVG te Amsterdam. Op deze dag, de Onafhankelijkheidsdag van Suriname, vonden wij het toepasselijk te starten met een heerlijk Surinaams buffet. Iedereen weet dat deze keuken uitgebreid en zeer gevarieerd is. Dit is te danken aan de inwoners die afkomstig zijn uit diverse landen. Zo ook onze patiëntenpopulatie. Het leek ons leuk onze toehoorders een kijkje te laten nemen in onze keuken, onze couleur locale.

Om een indruk te geven van de diversiteit van onze patiënten en dermatologische problematiek hadden wij een programma samengesteld met interessante casus die zich het afgelopen jaar op onze poli hebben gepresenteerd. De avond was ingedeeld in diverse blokken: aangeboren afwijkingen, infectieuze/inflammatoire dermatosen, maligniteiten en hiv-gerelateerde aandoeningen. De casus werden gepresenteerd door Jan Gert Geerdink en Stef Menting die bij ons de gedeeltelijke opleiding volgen gedurende tweeënehalf jaar en daarnaast door Anna-Christa de Vries en Liselot Vink die vanuit het AMC en het VUmc hun perifere stage bij ons lopen. Het programma werd afgesloten door Irene Holtslag. Zij is sinds een jaar anios bij ons en gaat per 1 februari 2015 met haar opleiding in het VUmc beginnen. De diverse casus zullen in dit nummer beschreven worden.

Irina Cairo, Jacqueline Engelen, Annigje Jensema en Leonie Meijerink-van 't Oost
(opleidingsteam OLVG)

Casus 1

Arterioveneuze malformatie

J.G. Geerdink¹, L. Meijerink-van 't Oost²

Correspondentieadres:
Jan-Gert Geerdink
E-mail: j.g.geerdink@olvg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Wij zagen een 44-jarige vrouw op onze polikliniek met een langzaam groeiende zwelling op het linkerbovenooglid, die sinds ongeveer een jaar bestond. Afgelopen jaar zijn daar tevens rode bultjes op de linkerwang en in mindere mate op het voorhoofd en in de hals bij gekomen. Voorheen waren er volgens patiënte geen huidafwijkingen in het gelaat, een getoonde foto van vijf jaar eerder bevestigt dat. Naast het cosmetisch storende aspect, belemmert de zwelling op het linkerbovenooglid het zicht enigszins. Haar voorgeschiedenis, medicatiegebruik en familieanamnese zijn niet bijdragend.

Dermatologisch onderzoek

Op de linkerwang, het voorhoofd en in de hals zijn tientallen miliair tot lenticulair grote rode, deels leegstrijkbare noduli zichtbaar. Op het



Figuur 1. Miliair tot lenticulair grote rode, deels leegstrijkbare noduli op de linkerwang.

linkerbovenoglid is een 1 cm grote blauwrood doorschinerende zachte leegdrukbare nodus zichtbaar.

Aanvullend onderzoek

Onder verdenking van een vasculaire anomalie richtten wij eerst een echo van het aangezicht waarbij een *high flow* vasculaire afwijking met onduidelijke diepte zichtbaar was. Naar aanleiding van deze uitslag verwezen wij patiënte naar een gespecialiseerd team voor aangeboren vaatafwijkingen. Er werd een stansbiopsie verricht waarbij in de oppervlakkige en diepe dermis sterk teleangiëctatisch verwijde capillairen zichtbaar waren en in de diepe dermis een convoluut van arteriën passend bij een arterioveneuze malformatie. Immunohistochemische kleuring op D2-40 was negatief (kleurt specifiek aan op endotheel van lymfevaten).

Om de uitgebreidheid in kaart te brengen werd een MRA gemaakt waarbij een arterioveneuze malformatie zichtbaar was in de linkergelaatshelft met als aan- en afvoerende vaten de arteria en vena facialis en ophthalmica.

Diagnose

Arterioveneuze malformatie (AVM) in het gelaat.

Beleid en beloop

De radioloog verrichtte een arteriografie waarbij de arterioveneuze malformatie op het linkerbovenoglid direct werd geëmboliseerd met bleomycine. Vanwege het risico op necrose van de huid bij behandeling van alle huidafwijkingen werd alleen de afwijking op het bovenoglid behandeld. De behandeling is inmiddels zes maanden geleden en de zwelling op het bovenoglid is zodanig afgenomen in grootte dat deze minder klachten geeft. Patiënte wordt verder vervolgd.

BESPREKING

AVM's vallen net als vasculaire tumoren onder de vasculaire anomalieën. In tegenstelling tot vasculaire tumoren is er bij een AVM geen sprake van proliferatie van het endotheel. De vasculaire malformaties worden onderverdeeld in capillaire-, veneuze-, lymfatische- en gecombineerde AVM's. De eerste drie zijn *low flow*-afwijkingen bij echografisch onderzoek, de laatste is een *high flow*-afwijking.

Het ontstaan van bloed- en lymfevaten vindt vanaf de vroege embryogenese in fasen plaats; de vasculogenese, de angiogenese en de endotheeldifferentiatie. Door dysfunctie van signaalpaden in deze vasculaire morfogenese kan er een verkeerde aanleg van bloed- en lymfevaten plaatsvinden, leidend tot een van bovengenoemde vasculaire malformaties. In het specifieke geval van een AVM gaan arterioveneuze kanaaltjes in de vroege embryogenese niet in regressie waardoor er een directe communicatie tussen arterie en vene ontstaat, met verwijding van arterie, vene en omliggende capillairen tot gevolg.¹

Een AVM is een zeldzame afwijking, waardoor er weinig bekend is over prevalentiecijfers. Mannen en



Figuur 2. Detailopname linkeroog.

vrouwen zijn even vaak aangedaan. Het is de meest gevaarlijke variant van de vasculaire anomalieën, potentieel levensbedreigend. Het is een aangeboren afwijking, echter in 60% van de gevallen pas op latere leeftijd zichtbaar. De voorkeurslokalisatie is met name cefaal.² Puberteit, zwangerschap en trauma kunnen verergering van een AVM veroorzaken.² Er zijn verschillende syndromen geassocieerd met AVM's, maar daarvoor zijn bij onze patiënte geen aanwijzingen.

AVM's worden geclassificeerd volgens Schobinger.³

Stadium 1: maculair of minimaal geïnfiltriseerd, rood, warm, lijkt op een naevus flammeus of geïnvolueerd hemangioom.

Stadium 2: warme massa met pulsaties over gedilateerde vaten, echografisch onderzoek laat AV-fistels zien.

Stadium 3: symptomen van 2 + necrose, ulceratie, bloedingen en soms botdestructie.

Stadium 4: symptomen van 2 en 3 + decompensatio cordis.

Bij verdenking op een vasculaire malformatie kan er eerst echografisch onderzoek worden verricht om onderscheid te maken tussen *low flow*- en *high flow*-afwijkingen.

Om de uitgebreidheid van de afwijking in kaart te brengen kan er een MRA of CT-angiografie worden gemaakt. Histopathologisch onderzoek door middel van biopsie kan verricht worden om andere diagnoses uit te sluiten.⁴

De behandeling van een stadium 2- en 3-AVM op het hoofd of in de nek bestaat uit ruime excisie voorafgegaan door preoperatieve embolisatie om forse peroperatieve bloedingen te voorkomen. Te krappe excisie kan leiden tot opnieuw progressie van de AVM. Door ischemische complicaties die resulteren in necrose, bloedingen en heftige pijn is bij een AVM in de distale acra soms amputatie noodzakelijk.

Omdat in een stadium 1 en vroeg stadium 2 operatief ingrijpen vaak mutilerender is dan niet ingrijpen wordt dan vaak gekozen voor een expectatief beleid.

LITERATUUR

1. Bologna JL, et al. *Dermatology. Third edition, Elsevier Saunders, 2012: p1711-13, 1724.*

2. 38. Enjolras O, Logeart I, Gelbert F, et al. Malformations artérioveineuses; étude de 200 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:17-22.
3. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *A Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*. New York: Cambridge University Press, 2007.
4. Bologna JL, et al. *Dermatology*. Third edition, Elsevier Saunders, 2012: p1714 table 104.3.

Casus 2

Ziekte van Darier

J.G. Geerdink¹, L. Meijerink-van 't Oost²

Correspondentieadres:
Jan-Gert Geerdink
E-mail: j.g.geerdink@olvg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Wij zagen afgelopen winter een 27-jarige man op onze polikliniek die sinds enkele jaren jeukende bultjes op zijn rug had. De klachten beginnen doorgaans ter hoogte van zijn schouderbladen en breiden dan uit richting zijn billen. De bultjes zijn continu aanwezig. Opvallend is dat de klachten in de zomer en bij zonblootstelling spontaan verminderen en zelfs verdwijnen. Zijn vader en zusje hebben vergelijkbare klachten. Hij is niet atopisch. Verdere anamnese en voorgeschiedenis zijn niet bijdragend. Hij gebruikt geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Op de gehele rug zijn duizenden miliaire tot lenticulaire lichtbruine hyperkeratotische papeltjes zichtbaar. Bij overig lichamenlijk onderzoek zijn geen huidafwijkingen zichtbaar, met name geen intratorale laesies en nagelafwijkingen.

Aanvullend onderzoek

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt van een papeltje op de rug toont orthokeratotische hyperkeratose van de epidermis. De epidermis toont voorts suprabasale acantholyse en dyskeratose met *corps ronds* en *corps grains*.

Diagnose

Ziekte van Darier.

Beleid en beloop

Er werd hydrocortison/ureumcrème 1dd voorge-



Figuur 1.

schreven, wat duidelijke vermindering van de jeuk gaf. Op de papeltjes had het weinig effect. Deze verdwenen echter in de loop van de zomer spontaan door zonexpositie.

Inmiddels zijn de klachten in het najaar weer langzaam aan het toenemen. Om het rustig te houden bezoekt hij af en toe een zonnebank. Wij zien patiënt bij een exacerbatie ter controle om andere therapeutische opties te bespreken.

BESPREKING

In 1889 publiceerden Jean Darier¹ vanuit Parijs en James White² vanuit Harvard onafhankelijk van elkaar een casus met bruine crusteuzen onwelriekende papeltjes.

Jean Darier noemde het psorospermose *folliculaire végétante*, omdat hij dacht dat de oorzaak primair folliculair gelegen was en werd veroorzaakt door protozoa. Beide veronderstellingen bleken niet juist. Een jaar later publiceerde James White een tweede casus, de dochter van zijn eerste patiënt.³ Hij suggereerde als eerste dat het een genodermatose zou betreffen. De ziekte van Darier of dyskeratosis follicularis is inderdaad een dominant overervende genodermatose die wordt veroorzaakt door een genmutatie in het ATP-2A2-gen. Dit haplo-insufficiënte gen codeert voor het SERCA-2-eiwit, dat een belangrijke rol speelt bij de calciuminflux vanuit het cytoplasma in het endoplasmatisch reticulum. De verstoring in deze calciumhemostase veroorzaakt

desmosoominstabiliteit, waardoor de suprabasale acantholyse optreedt. De prevalentie in de literatuur wisselt tussen de 1:36.000⁴ en 1:100.000⁵ met een incidentie van 4 per 1.000.000 per 10 jaar. Dit betekent dat er in Nederland tussen de 170 en 470 patiënten met de ziekte van Darier zijn en er elk jaar 7 nieuwe bijkomen. Mannen en vrouwen zijn even vaak aangedaan.

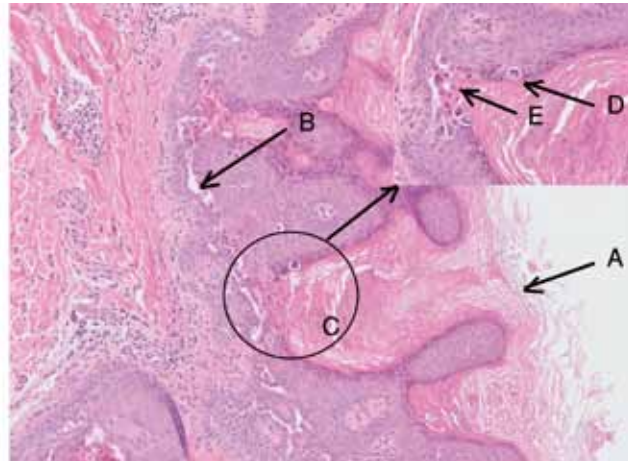
De klachten beginnen doorgaans tussen de leeftijd van 6 en 20 jaar met een piek tijdens de puberteit.⁶ Het klinisch beeld wordt gevormd door doorgaans seborroïsch gedistribueerde, deels wel, deels niet folliculair gebonden, geelbruine tot rode hyperkeratotische papeltjes die kunnen conflueren tot grote plaques. Soms is het beeld meer crusteus. Daarnaast zijn er vaak mildere intertrigineuze afwijkingen, die in zeldzame gevallen ook op de voorgrond kunnen staan. Bij de helft van de patiënten zijn er vlakke huidkleurige papeltjes op hand- en voetruggen zichtbaar. Ook aan palmaire en plantaire zijde kunnen papeltjes ontstaan, maar ook grote hyperkeratotische plaques. Voorts kunnen er mucosale afwijkingen zijn die bestaan uit niet pijnlijke witte papeltjes op gingiva, palatum, tong of wangen. Deze mucosale afwijkingen kunnen verstopte speekselklieren veroorzaken die tot pijnlijke zwellingen kunnen leiden. Typisch voor de ziekte van Darier zijn de nagelafwijkingen die bestaan uit erythronychia, afwisselend met longitudinale witte streping en ribbeling van de nagelplaat. Er is sprake van subunguale hyperkeratose en de nagels zijn breekbaar waardoor wigvormige inkepingen aan de distale nagelplaat kunnen ontstaan.⁷

De papeltjes geven vaak (lichte) jeuk, zijn cosmetisch storend en kunnen door bacteriële kolonisatie een onwelriekende geur geven. Bekende triggers zijn zonblootstelling, zweten, warmte en het gebruik van lithium. Opvallend is dat in onze casus zonexpositie juist een gunstig effect op de klachten heeft, daar hebben we geen goede verklaring voor.

Het klinisch beeld kan gecompliceerd worden door superinfectie met bacteriën, schimmels en virussen.

Er worden twee subtypes onderscheiden, het segmentale type en het acrale hemorrhagische type. Het segmentale type kent twee vormen. Bij de eerste vorm ontstaat er door een postzygotische somatische mutatie in de late embryogenese een cutaan mozaïcisme met een klinisch beeld waarbij de klassieke darierafwijkingen volgens een Blaschkoïd patroon optreden. Bij de tweede vorm is er sprake van een gegeneraliseerde Darier met een verergering volgens de blaschkolijnen. Dit komt voor in patiënten met een heterozygote kiembaanmutatie in het ATP-2A2-gen die ook een postzygotische inactiverende mutatie van het tweede allel van hetzelfde gen hebben.

Bij het acrale hemorrhagische subtype kunnen er door intra-epidermale bloedingen grillig begrensde blauwzwarte maculae aan handen en voeten ontstaan naast de klassieke darierafwijkingen.⁷



Figuur 2. A Histopathologie: orthokeratotische hyperkeratose (A), suprabasale acantholyse (B), dyskeratose (C) met corps ronds (D) en corps grains (E).

De differentiële diagnose bestaat uit de ziekte van Grover, een seborroïsch eczeem en wanneer de intertrigineuze afwijkingen op de voorgrond staan uit een pemphigus vegetans en de ziekte van Hailey-Hailey.

De ziekte van Darier kent een chronisch beloop met exacerbaties. De behandeling bestaat uit het geven van adviezen als het dragen van luchtige kleding, gebruik van zonnebrand indien zonexpositie een trigger is en het gebruik van antiseptica.

De hyperkeratose kan worden behandeld met keratolytica of lokale retinoïden. Deze laatste geven soms irritatie, hetgeen verminderd kan worden door het toevoegen van een lokaal corticosteroid. De meest effectieve medicatie zijn systemische retinoïden als acitretine en isotretinoïne.^{7,8} Gezien hun bijwerkingen zijn deze niet geschikt als onderhoudsbehandeling, maar wel als effectieve therapie ter onderdrukking van een exacerbatie.

LITERATUUR

1. Darier J. De la psorospermose folliculaire végétante. *Ann Dermatol Syphilligr* 1889;10:597-612.
2. White J. A case of keratosis (ichtyosis) follicularis. *J Cutan Genito-Urinary Dis* 1889;7:201-9.
3. White J. Keratosis follicularis (psorospermose folliculaire végétante). A second case. *J Cutan Genito-Urinary Dis* 1890;8:13-20.
4. Munro CS. The phenotype of Darier's disease: penetrance and expressivity in adults and children. *Br J Dermatol* 1992;127:126-30.
5. Svendsen I, Abreetsen B. The prevalence of dyskeratosis follicularis (Darier's disease) in Denmark. *Acta Derm Venereol* 1959;39:256-269.
6. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:40-50.
7. Burge S. Darier's disease – the clinical features and pathogenesis. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:193-205.
8. Christophersen J, Geiger JM, Danneskiold-Samsoe P, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of Darier's disease. *Acta Derm Venereol* 1992;72:150-2.



Casus 3

TNF- α -remmers, wees op uw hoede!

S.P. Menting¹, J.W.M. Engelen²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, OLVG, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, OLVG, Amsterdam

Correspondentieadres:

S.P. Menting

E-mail: S.P.Menting@olvg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Het betreft een 49-jarige man, afkomstig uit Caïro, met een jeukende huiduitslag op de romp, armen en benen. De uitslag bestaat sinds een jaar. Bethamethasonzalf gaf verbetering van de klachten, maar de afwijkingen recidiveren bij staken. Patiënt woont al achttien jaar in Nederland.

De voorgeschiedenis vermeldt hypertensie en schistosomiasis. Ook heeft hij een ongedifferentieerde spondylarthropathie gehad, waarvoor hij tot een jaar geleden adalimumab heeft gebruikt in studieverband, en een toxicodermie op enalapril/hydrochloorthiazide. Op dit moment gebruikt hij geen medicatie.

Dermatologisch onderzoek

Bij inspectie zijn licht erythemateuze lenticulair grote papels confluërend tot plaques te zien, verspreid over de romp en in mindere mate ook op de armen en benen. Onder de differentiële diagnose van een gedissemineerde granuloma annulare, sarcoidose of een Lues II wordt een biopt genomen.

Aanvullend onderzoek

Het biopt toont een normaal verlopende epidermis met hoog en mid dermaal een band- en deels bolvormig infiltraat zonder necrose, hoofdzakelijk bestaande uit histiocyten. De S100-kleuring laat zien dat het infiltraat zich plaatselijk rond de zenuwtakjes bevindt en in de Wade Fite-kleuring worden zuurvaste staven gezien waarop een PCR wordt uitgevoerd. Deze blijkt positief voor *Mycobacterium leprae* waarna de diagnose (borderline) lepromateuze lepra wordt gesteld. Behandeling met multidrugtherapie



Figuur 1. Flank rechts.

rapie (voor 24 maanden) wordt gestart en patiënt wordt doorverwezen naar de neuroloog die een sensibiliteitsstoornis van de nervus peroneus superficialis links constateert.

Diagnose

(Borderline) lepromateuze lepra.

Beloop

Onze patiënt ontwikkelde acht maanden na start van multidrugtherapie een type I-reactie (reversal reactie). Deze reactie treedt eigenlijk alleen op in de borderline leprapatiënt. Symptomen van een reversal reactie zijn onder andere toegenomen ontsteking in bestaande laesies, oedeem en acute zenuwpijn. Dit komt door een toegenomen celgemedieerde immuniteit (upgrading) en wordt behandeld met langdurig prednison om zenuw schade te voorkomen of te beperken.⁴

Vier maanden later, terwijl hij nog 20 mg prednison gebruikte, ontwikkelde patiënt een type II-reactie (erythema nodosum leprosum). Dit treedt alleen op bij een borderline lepromateuze lepra en wordt veroorzaakt door de vorming van immuuncomplexen. Een erythema nodosum leprosum wordt gekenmerkt door onder andere pijnlijke erythemateuze nodulaire laesies, koorts en lymfadenopathie. Ook kan het neerslaan van immuuncomplexen leiden tot een polyarthritis, glomerulonefritis of orchitis. Het is een multiorgaanreactie.⁴ Tot op de dag van schrijven wordt patiënt voor zijn type II-reactie behandeld met thalidomide.

Terugkijkend naar de patiënt speelde de lepra-infectie wellicht al veel langer en waren de vermeende toxicodermie en de ongedifferentieerde spondylarthropathie mogelijk een uiting van het ziektebeeld.

BESPREKING

Lepra komt weinig voor in de westerse wereld, maar patiënten die een TNF- α -blokker gebruiken, hebben een verhoogde kans op opportunistische (eventueel granulomateuze) infecties.¹ Een opvallend verschil wordt gezien tussen infliximab (net als adalimumab een monoklonaal antilichaam) en etanercept (een recombinant eiwit). Dit verschil valt mogelijk te verklaren door het verschil in TNF- α -bindingscapaciteit en het verschil in halfwaardetijd. Infliximab en adalimumab binden meer TNF- α in vergelijking met etanercept en door een langere halfwaardetijd vangen ze constant TNF- α weg.² Echter, hoe leidt het wegvangen van TNF- α tot granulomateuze infecties?

Zodra mycobacteriën het lichaam binnendringen binden deze aan de toll-like-receptoren van macrofagen waardoor deze TNF- α gaan uitscheiden. TNF- α bindt vervolgens aan endotheelcellen die adhesiemoleculen tot expressie brengen en chemokines uitscheiden waardoor T-cellen en monocytten vanuit de bloedbaan naar de plaats van infectie migreren. De T-cellen herkennen de geïnfecteerde macrofagen en stimuleren de macrofagen tot vernietiging van de mycobacteriën. Granulomen worden gevormd door macrofagen en T-cellen, die op deze manier de mycobacteriën van de gastheer isoleren. TNF- α is nodig om granuloomvorming in stand te houden.³ Indien TNF- α wordt weggevangen zal de afweerreactie tegen de mycobacteriën minder efficiënt verlopen en zullen eventuele reeds bestaande granulomen 'degranuleren'. Een patiënt met lepra die deze biologics gebruikt schuift op in het spectrum naar de lepromateuze kant (downgrading). De hoeveelheid bacteriën kan toenemen.



Figuur 2. Schouder links.

CONCLUSIE

Met het toegenomen gebruik van TNF- α -blokkers moet rekening gehouden worden met een toename van infecties, ook indien een patiënt het medicijn op dit moment niet meer gebruikt. Ook een reactieve artritis moet worden onderkend. Het is belangrijk bij lichamelijk onderzoek, bij iemand die gaat starten met een TNF- α -blokker en die woonachtig is geweest in een lepra-endemisch gebied, specifiek te letten op tekenen van lepra, ook indien dit meer dan vijftien jaar geleden is (gezien de lange incubatietijd van lepra).

Met dank aan B. Naafs

LITERATUUR

1. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
2. Beenhouwer D, Wallis R, Broder M, Furst DE. Mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonist and granulomatous infections. *J Rheumatol* 2004;31:1888-92.
3. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:159-67.
4. Faber WR, Rod JH, Naafs B. *Imported skin diseases* ISBN 9035228049 page 89-101.

Casus 4

Afgeknepen tenen

A.C.Q. de Vries¹, J.W.M. Engelen²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, AMC en OLVG, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, OLVG, Amsterdam

Correspondentieadres:

A.C.Q. de Vries

E-mail: a.q.devries@AMC.uva.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op de polikliniek zagen wij een patiënt uit Ghana van 51 jaar oud met al 15 jaar lang een pijnlijke kloof tussen de vierde en vijfde teen van de rechtervoet die langzaam uitbreidde. Hij had hiervoor fucidine-crème gebruikt zonder verbetering. De voorgeschiedenis vermeldde een hypertensie en nierinsufficiëntie. Daarvoor gebruikte hij alfacalcidol, nifedipine, co-aprovel, doxazosine en omeprazol.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek was interdigitaal 4 en 5 van de rechtervoet maceratie te zien en een insnoering van de huid aan de basis van digitus 5 (figuur 1). Interdigitaal 4 en 5 van de linkervoet toonden slechts maceratie zonder insnoering. De diagnose van een toe *web*-infectie beiderzijds met ulcusvorming rechts werd gesteld. Er werd besloten een röntgenfoto van de rechtervoet te maken ter uitsluiting van een osteomyelitis. Behandeling met flammazine en loproxcreme werd gestart.

Aanvullend onderzoek

Op de röntgenfoto werd een versmalling van de proximale falanx van de vijfde straal gezien (figuur 2). Er werden geen tekenen van een osteomyelitis gezien.

Diagnose

De conclusie was een ainhum van de rechtervoet.

BESPREKING

Ainhum ofwel dactylosis spontanea, is een progressieve constructieve bandvorming van digitus 5 en in zeldzame gevallen van andere tenen.^{1,2} In 75% van de gevallen komt dit aan beide voeten voor. De



Figuur 1. Interdigitaal 4 en 5 maceratie met insnoering van digitus 5.



Figuur 2. Röntgenfoto met versmalling van de proximale falanx van de vijfde straal.

ernst kan aan beide kanten verschillend zijn. In tropische klimaten wordt de incidentie geschat tussen de 0,015-2,0% van de populatie. De incidentie in Nigeria is 1,7 per duizend inwoners.^{3,4} Het betreft

een spontane (auto)amputatie die gemiddeld in vier tot vijf jaar plaatsvindt. Op de voorgrond hierbij staan pijnklachten. Een secundaire infectie kan het proces versnellen. Een ainhum komt vaker bij mannen dan vrouwen voor en is exclusief voor donkere huidtypes (Afrika, Azië, India, Caribbean, Zuid- en Centraal-Amerika).⁵ Dit komt waarschijnlijk door een overproductie van fibreus weefsel in reactie op trauma of (her-)infecties.^{1,3}

De etiologie is onbekend, alhoewel een erfelijke predispositie genoemd wordt. Daarnaast worden uitlokkende factoren als trauma, lepra, frambrosia, syfilis, filariasis, schistosomiasis, mycose, en perifere vaten en zenuwziekten genoemd.¹

Stadiëring volgens Cole is gebaseerd op de ernst van de huidafwijking (tabel 1).¹ Graad 1 betekent een insnoering van de huid. Bij graad 2 wordt de insnoering met ulceraties gezien. Als gevolg daarvan ontstaat een 'bulb'vorming, ofwel een zwelling distaal van de insnoering op basis van lymfoedeem, en exorotatie. Indien er sprake is van botresorptie of boterosie dan valt dit onder een graad 3. Een autoamputatie met vervolgens het overblijven van een triangulaire ijsbergstomp, wordt geclassificeerd als graad 4. Bij onze patiënt was er gezien de botresorptie sprake van een graad 3 ainhum rechts.

De behandeling van zowel graad 1 als 2 bestaat uit lokale corticosteroiden en een verwijzing naar de chirurg voor een Z-plastiek met resectie van de constructieve band.^{1,3} Een eventuele toe *web*-infectie kan als zodanig behandeld worden om verergering te voorkomen. Een chirurgische amputatie is de behandeling voor een graad 3 ainhum. Bij onze patiënt was er gezien de botresorptie sprake van een graad 3 ainhum rechts, maar werd in eerste instantie gekozen voor een Z-plastiek. Dit bleek niet het

gewenste resultaat te hebben, want na 4-5 maanden recidiveerden de klachten. Een chirurgische amputatie zou in dit stadium overwogen moeten worden.

CONCLUSIE

Een 51-jarige Ghanese man met een pijnlijke constructieve bandvorming van de 5^e straal van de rechtervoet waarbij er botresorptie van de falanx werd gezien op de röntgen foto, duidend op een graad 3 ainhum.

Tabel 1. Vier stadia van een ainhum volgens Cole.¹

Graad	Pathologie
1	Insnoering van de huid
2	Insnoering met ulceratie
3	Botresorptie/boterosie
4	Autoamputatie

LITERATUUR

1. Cole GJ. *Ainhum: An Account of Fifty-Four Patients with Special Reference to Etiology and Treatment.* *J Bone Joint Surg Br* 1965;47:43-51.
2. Morand JJ, Lightburn E. [Ainhum and pseudoainhum: clinical aspects and etiopathogenic hypotheses]. *Med Tropic (Mars)* 2002;62(2):166-70.
3. Browne SG. *True Ainhum: Its Distinctive and Differentiating Features.* *J Bone Joint Surg Br* 1965;47:52-5.
4. Daccarett M, Espinosa G, Rahimi F, Eckerman CM, Wayne-Bruton S, Couture M, et al. *Ainhum (dactylolysis spontanea): a radiological survey of 6000 patients.* *J Foot Ankle Surg* 2002;41:372-8.
5. Shtofmakher G, Kaufman MA, Cohen R, Glockenberg A. *Autoamputation of the fifth digit: ainhum (dactylolysis spontanea).* *BMJ case reports* 2014;2014.

SAMENVATTING

Een ainhum is een constructieve band van met name digitus 5 van de voet, vaak bilateraal, met onbekende etiologie en uiteindelijk een (auto)amputatie tot gevolg. Dit komt expliciet voor bij het donkere huidtype.

TREFWOORDEN

ainhum – dactylolysis spontanea

Casus 5

Duizenden pustels

A.C.Q. de Vries¹, J.W.M. Engelen²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, AMC en OLVG, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, OLVG, Amsterdam

Correspondentieadres:

A.C.Q. de Vries

E-mail: a.q.devries@AMC.uva.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Op de spoedeisende hulp zagen wij een patiënt van 50 jaar oud met sinds een dag toenemende zwelling van het gelaat en pijnlijke nattende plekken op het behaarde hoofd. Hij voelde zich daarbij niet lekker. De dag ervoor had hij amoxicilline-clavulaanzuur ingenomen voor een mogelijk opkomende infectie bij zijn congenitale asplenie. Zijn voorgeschiedenis vermeldt daarnaast sarcoidose, sikkelcelziekte en astma. Hij gebruikte hiervoor azathioprine, amlodipine, pantoprazol, ursochol en Calci Chew.

Dermatologisch onderzoek

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij een zeer zieke man met forse zwelling van het gelaat, met name rond de ogen, wangen en oren. Op het behaarde hoofd zaten duizenden miliaire pustels met nattende gele crustae (figuur 1). De lymfeklieren in de hals waren daarbij palpabel. Hij had een lichaamstemperatuur van 37,2 graden.

In eerste instantie werd een differentiële diagnose opgesteld, bestaande uit een bacteriële folliculitis met een cellulitis, acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), sweetsyndroom of acute pustulaire psoriasis.

Aanvullend onderzoek

Er werd aanvullende diagnostiek ingezet door middel van een huidbiopt van de pustels op het hoofd, een banale kweek en laboratoriumonderzoek. Patiënt werd opgenomen op de afdeling waar in eerste instantie flucloxacilline intraveneus werd gestart.

Het huidbiopt toonde in de epidermis spongiose. In de dermis een perivasculair gemengdcellig infiltraat, onder andere bestaande uit neutrofielen en eosinofiele granulocyten. Er was een influx van neutrofi-



Figuur 1. Miliaire pustels en gele crustae.

len granulocyten te zien in de follicels. In de wand van de follicels waren pustels gevormd (figuur 2). Het laboratoriumonderzoek toonde behoudens een verhoogd CRP (37 mg/l), geen andere verhoogde infectieparameters. De banale kweek liet geen bacteriën of gisten zien.

De werkdiagnose acuut gelokaliseerde exanthemateuze pustulosis (ALEP) als reactie op amoxicilline-clavulaanzuur werd gesteld. De zwelling zou secundair hieraan ontstaan kunnen zijn. Na drie dagen was de zwelling langzaam aan het afzakken, de pijnlijke pustels waren echter nog aanwezig. De flucloxacilline werd gestopt in verband met onvoldoende resultaat en negatieve kweekuitslag. Er werd gestart met diprolenegel. Het huidbeeld verbeterde aanzienlijk na vijf dagen en patiënt kon naar huis worden ontslagen.

BESPREKING

Een ALEP is een zeldzame variant van een acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis.¹ Het wordt met name gezien in het gelaat, de hals en op de thorax. De pustels zijn binnen 1-3 dagen zichtbaar. Dit zijn duizenden miliaire steriele pustels op een erythemateuze ondergrond. Koorts is daarbij niet altijd aanwezig.² In het bloed worden verhoogde neutrofiële granulocyten gezien, die bij onze patiënt echter niet bepaald waren. De meeste gevallen zijn beschreven na gebruik van beta-lactam antibiotica en macroliden.³ Deze reactie ontstaat vaak < 24 uur. Daarnaast worden casus beschreven na ibuprofen, doxatol, sorafenib, finasteride en een griepvaccinatie.⁴

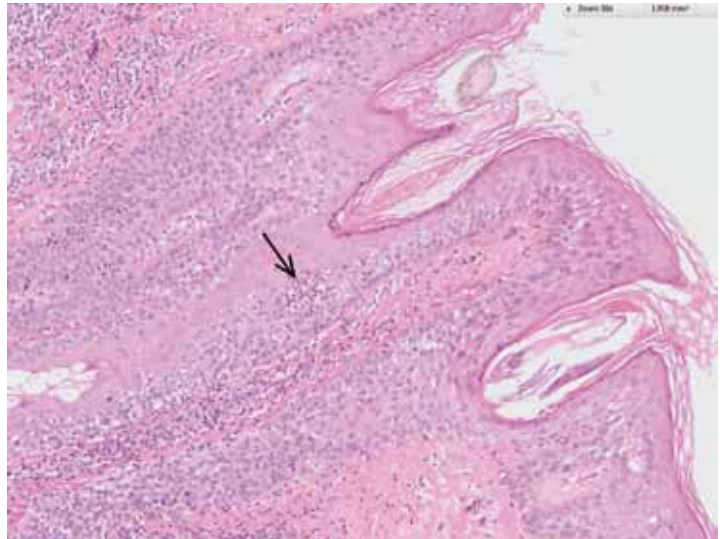
De pathofysiologie is onbekend, hoewel een T-celgemedieerde respons een mogelijke rol speelt. Als reactie op deze respons zal het aantal neutrofiële granulocyten aanzienlijk stijgen.

Kenmerkend voor de histologie zijn intra-epidermale of subcorneale spongiforme pustels, niet-folliculair gebonden, met neutrofielen. Er is oedeem in de papillaire dermis en een perivasculair infiltraat met neutrofielen en enkele eosinofiele granulocyten. De histologie van onze patiënt liet echter folliculaire pustelvorming zien. Thijs et al. beschrijven een casus waarbij in de histologie pustels ter hoogte van het ostium van de haarfollikels werden gezien.⁴ Zij beschreven dit als een mogelijke toevalsbevinding. Met de bevindingen uit onze casus vragen wij ons af of er daadwerkelijk sprake is van een toevalsbevinding of een folliculaire variant.

De behandeling van een ALEP bestaat uit het stoppen van het verdachte medicament, waarna de huidafwijking zelflimiterend is. Dit vindt plaats binnen ongeveer twee weken. Een aanvullende behandeling met lokale of systemische corticosteroiden kan worden overwogen.

CONCLUSIE

Wij beschrijven een casus van de zeldzame huidafwijking ALEP, een reactie binnen 24 uur na inname van amoxicilline-clavulaanzuur. Secundair hieraan ontstond een indrukwekkende zwelling in het gelaat. Met de snelheid waarmee de miliaire steriele pustels ontstaan, verdwijnen ze ook weer na stoppen van het verdachte medicament.



Figuur 2. Pathologie: pustel in de wand van de follikel.

LITERATUUR

1. Prange B, Marini A, Kalke A, Hodzic-Avdagic N, Ruzicka T, Hengge UR. [Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP)]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:210-2.
2. Tresch S, Cozzio A, Kamarashev J, Harr T, Schmid-Grendelmeier P, French LE, et al. T cell-mediated acute localized exanthematous pustulosis caused by finasteride. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:589-94.
3. Sim HS, Seol JE, Chun JS, Seo JK, Lee D, Sung HS. Acute localized exanthematous pustulosis on the face. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl 3):S368-70.
4. Thijs JL, Toonstra J, Hijnen DJ. Twee gevallen van acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulose (ALEP). *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;24:195-9.

SAMENVATTING

Een acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulosis (ALEP) is een zeldzame variant van de acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis. Meestal ontstaat, als reactie op een medicament, met name antibiotica, een snelle uitbraak van steriele pustels in het gelaat, hals en thorax. Na het stoppen van het verdachte medicament is de aandoening zelflimiterend binnen twee weken.

TREFWOORDEN

acute gelokaliseerde exanthemateuze pustulosis – ALEP

Casus 6

Een snelgroeïende wrat?

L. Vink¹, A.J. Jensema²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum en OLVG, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, OLVG, Amsterdam

Correspondentieadres:

Liselot Vink

E-mail: l.vink@VUmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een man van 77 jaar oud presenteerde zich met een sinds vier weken bestaande, bloedende, pijnloze tumor op de borst, op de plek waar eerder een wrat zou hebben gezeten.

De voorgeschiedenis vermeldde een basaalcelcarcinoom, hypertensie, een bypassoperatie (CABG) en astma waarvoor hij carbasalaatcalcium, bisoprolol-fumaraat, lisinopril, simvastatine, bumetanide en seretide gebruikte.

Bij lichamenlijk onderzoek zagen we presternaal een erythemateuze tot lividekleurige tumor van 2,5 x 3,5 cm die bij palpatie makkelijk ging bloeden (figuur 1).



Figuur 1. Een presternale erythemateuze tot lividekleurige bloedende tumor van 2,5 x 3,5 cm.

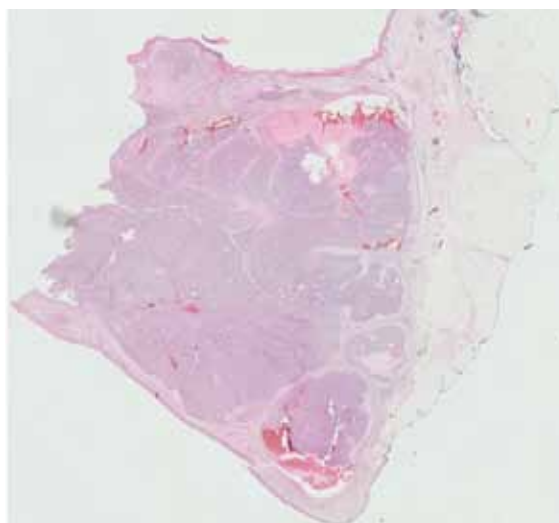
Aanvullend onderzoek en conclusie

Onder de differentiële diagnose van een melanoom, angiosarcoom, basaalcelcarcinoom of een merkelcelcarcinoom werd besloten tot het verrichten van een diagnostische excisie.

Histologisch werd een uit noduli opgebouwde vrij goed afgrensbare tumor gezien bestaande uit epi-

theelcellen met een ductale differentiatie (ducti met één cellaag kubisch epitheel) en daarnaast cysteuze holten met bloedingen. De epitheelcellen tonen een licht eosinofiel, deels gevacuoliseerd cytoplasma met in grootte verschillende nucleoli en hyperchromasie, en meerdere cellen tonen ook mitotische activiteit (figuur 2).

Er bleek sprake te zijn van een zweetkliercarcinoom met een uitzonderlijk hoge proliferatieve activiteit. In eerste instantie werd gedacht aan een porocarcinoom, maar uiteindelijk was deze tumor het best te classificeren als een hidradenocarcinoom in situ (apocriene type).



Figuur 2. Haematoxyline-eosinekleuring 2,5 x vergroting. De tumor opgebouwd uit in grootte variërende noduli, die plaatselijk een ductale differentiatie tonen (duct-achtige structuren bekleed met één cellaag kubisch epitheel). Daarnaast toont de tumor cysteuze holten soms met uitgebreide tekenen van bloeding. De epitheelcellen tonen een licht eosinofiel, deels gevacuoliseerd cytoplasma met kernen die gering variëren in grootte, vorm, chromasie en mitotische activiteit.

BESPREKING

Het hidradenocarcinoom is een relatief zeldzame adnextumor uitgaande van de zweetklieren, die meestal bij oudere individuen voorkomt. Het kan de novo of uit een reeds bestaand hidradenoom ontstaan. De tumor groeit snel en geeft ulceratie en bloedingen. Voorkeurslokalisaties zijn het gelaat en

extremiteten, maar kan in principe overal op het lichaam voorkomen. Het hidradenocarcinoom kent een zeer agressief beloop met lokale recidieven in 10-50% van de gevallen en metastasering op afstand in meer dan 60% (onder andere lymfeklieren, longen, skelet).^{1,2} Het hidradenocarcinoom is een lastige diagnose histologisch en wordt vaker genoemd in de context van andere tumoren met een ductale differentiatie zoals het adenocarcinoom.³

Beloop

Na de diagnostische excisie vond een re-excisie plaats waarbij geen rest van het hidradenocarcinoom werd gevonden. Enkele maanden later presenteerde patiënt zich echter met pijn retrosternaal. Er bleek bij beeldvormend onderzoek sprake van een retrosternale wekedelenmassa, toch verdacht voor doorgroei van het hidradenocarcinoom met pulmonale metastasen. Dit werd histologisch bevestigd, waarna gestart werd met chemotherapie (capecitabine). Gedurende deze therapie werd na twee maanden progressie van de tumor vastgesteld met

destructie van het sternum, waarvoor gestart werd met palliatieve bestraling. De patiënt is helaas kort hierna overleden.

LITERATUUR

1. Gauerke S, Driscoll JJ. Hidradenocarcinomas: A Brief Review and Future Directions. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:781-5.
2. Cohen M, Cassarino DS, Shih HB, Abemayor E, St. John M. Apocrine Hidradenocarcinoma of the Scalp: A Classification Conundrum. *Head Neck Pathol* 2009;3:42-6.
3. Kim HK, Chung KI, Park BY, Bae TH, Kim WS, Lee TJ.; Primary apocrine carcinoma of scalp: report of primary scalp cutaneous apocrine carcinoma indistinguishable from cutaneous metastasis of breast carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:e67-70.

SAMENVATTING

Het hidradenocarcinoom is een relatief zeldzame adnextumor die een zeer agressief beloop kent met metastasering op afstand.

Casus 7

Hoofdklacht: hoofdpijn?

L. Vink¹, A.J. Jensema²

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, VU medisch centrum en OLVG, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, OLVG, Amsterdam

Correspondentieadres:

Liselot Vink

E-mail: l.vink@VUmc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 28-jarige man bezocht onze polikliniek met een sinds enkele dagen bestaande en in omvang toenemende bult op het hoofd. Hierdoor voelde de huid gespannen aan en had hij hoofdpijnlachten. Anamnestic was er ook sprake van een zwelling in het gelaat geweest waarvoor reeds door de huisarts antibiotica was gestart. Hij was niet ziek en hij had geen koorts. En er was geen trauma aan voorafgegaan. Er was sprake van een blanco voorgeschiedenis en geen medicijngebruik.

Dermatologisch onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek zagen we geen afwijkingen van gelaat en scalp, doch voelden we net achter de frontale haargrens een duidelijke vaste, niet fluctuerende nodus van 2 x 1,5 centimeter.

Aanvullend onderzoek

Gezien het snelle ontstaan van de nodus, zonder voorafgaand trauma, werd besloten tot het maken van een X-schedel. Hierbij werd aan de frontale schedelbeenderen een osteolytische haard van circa 2 x 1,5 centimeter gezien (figuur 1), waar vervolgens een histologische punctie uit werd verricht om de oorzaak hiervan vast te stellen.

Histologisch onderzoek toonde een fors gemengd-cellig ontstekingsinfiltraat met opvallend veel eosinofiele granulocyten. Daarbij ook losse cellen met iets vergrote, deels reniforme kernen en omgeven door eosinofiel cytoplasma, dat past bij een langerhanshistiocytose (figuur 2).

Een PET-CT-scan werd verricht en hiermee werd systemische betrokkenheid uitgesloten, waarna de diagnose werd gesteld.

Diagnose

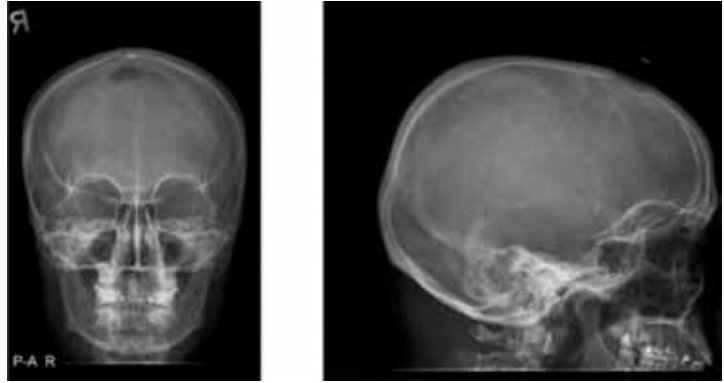
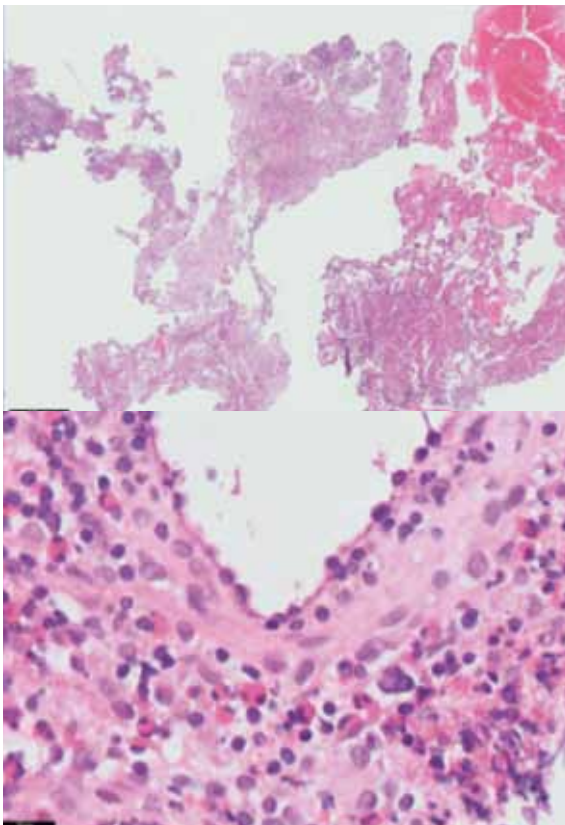
Eosinofiel granuloom.

BESPREKING

Het eosinofiel granuloom betreft een doorgaans langzaam progressieve, gelokaliseerde en benigne clonale proliferatie van langerhanscellen in het bot, waarbij aantasting van huid en slijmvliezen zeldzaam zijn met een onbekende pathogenese.¹ Meestal is de afwijking monostotisch (1 bot), in 18-30% van de gevallen is het polyostotisch (meerdere botten).² Alle botten kunnen aangedaan zijn, maar de voorkeurslokalisaties zijn de frontale schedelbeenderen (50%).³

De incidentie is laag met slechts twee per miljoen patiënten per jaar, waarbij het met name bij jongens in de leeftijd van 7-12 jaar voorkomt.⁴ Maar, zoals deze casus bewijst, kan het ook zeker jonge volwassenen treffen. De diagnose wordt gesteld door middel van beeldvormend onderzoek en aanvullende histopathologie van de osteolytische haard om andere oorzaken, zoals een maligniteit of infectie, uit te sluiten. Een biopt of fijne naaldaspiratie geeft 83-88% zekerheid over de diagnose.⁵

Histopathologisch onderzoek laat typisch langerhanscellen in *sheets* gerangschikt zien en talrijke eosinofiele granulocyten. Bij elektronenmicroscopie worden de birbeckgranules gezien; dit zijn de voor langerhanscellen specifieke celorganellen, waarvan de functie onbekend is.⁶



Figuur 1. Een osteolytische haard aan de frontale schedelbeenderen.

Solitaire laesies kunnen zelflimiterend zijn, meestal bestaat echter de wens voor behandeling. Behandelopties variëren van orale NSAID's, intraliesionale corticosteroiden of curettage bij solitaire laesies tot chemo- of radiotherapie in de meer uitgebreide gevallen. Over de jaren kunnen er meerdere recidieven optreden. De kans hierop varieert tussen de 10-40% en is afhankelijk van het aantal laesies. Uiteindelijke genezing treedt wel op.^{2,5}

Beloop

Onder CT-geleiding werd intraliesionaal 4 cc Depo-Medrol® geïnjecteerd, dit komt overeen met 80 mg prednison. Na drie maanden was er reeds sterke afname van de osteolytische haard en na negen maanden was deze volledig verdwenen.

LITERATUUR

1. Ghanem I, Tolo VT, D'Ambra P, Malogalowkin MH. Langerhans cell histiocytosis of bone in children and adolescents. *J Pediatr Orthop* 2003;23:124.
2. Karagoz Guzey F, Bas NS, Emel E, Alatas I, Kebudi R. Polyostotic monosystemic calvarial and spinal langerhans' cell histiocytosis treated by surgery and chemotherapy. *Pediatr Neurosurg* 2003;38:206.
3. Kaul R, Gupta N, Gupta S, Gupta M. Eosinophilic granuloma of skull bone. *J Cytol* 2009 26:156-7.
4. *Dermatology, Bologna 2nd edition, disorders of langerhans cells and macrophages.*
5. Yasko AW, Fanning CV, Ayala AG, Carrasco CH, Murray JA. Percutaneous techniques for the diagnosis and treatment of localized Langerhans-cell histiocytosis (eosinophilic granuloma of bone). *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:219.
6. Weedon D, *skin pathology, second edition, 2002.*

SAMENVATTING

Het eosinofiel granuloom betreft een zeldzame, benigne, meestal solitaire lokalisatie van langerhanscellen in het bot. En hoewel een solitaire laesie zelflimiterend kan zijn, kan het veel klachten geven waaronder hoofdpijn. Derhalve is een tijdige diagnose belangrijk zodat adequate behandeling gegeven kan worden.

Figuur 2. Haematoxyline-eosinekleuring: overzicht met een zeer dicht eosinofiel infiltraat.

In het detail talrijke eosinofiele granulocyten en cellen met grote reniforme kernen en ruim eosinofiel cytoplasma (langerhanscellen).

Casus 8

Papuleuze mucinose en zeldzame spontane regressie

I.J.M. Holtslag¹, I. Cairo²

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, OLVG, Amsterdam

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, OLVG, Amsterdam

Correspondentieadres:

I.J.M. Holtslag, I. Cairo

E-mail: I.J.M.Holtslag@olvg.nl, I.Cairo@olvg.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 60-jarige man was opgenomen op de afdeling Neurologie in verband met een cerebellair syndroom waarbij een neurolyues werd vastgesteld. Wij zagen hem in consult vanwege huidkleurige papels confluërend tot plaques aan de proximale delen van de extremiteiten en onderrug (figuur 1a). Aanvullend onderzoek toonde hiv-seropositiviteit.

Dermatologisch onderzoek

De huidafwijkingen bestonden circa zes maanden en waren langzaam progressief. Behoudens cosmetisch storend, had hij geen klachten.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek toonde CD4-cellen van slechts $5 \times 10^6/L$ (normaalwaarden 300-1400) en een *viral load* van 478000 kopieën/ml. Hij had geen schildklierafwijkingen (TSH 2,1 mIU/L, normaal 0,3-4,6).

Voor de differentiële diagnose werd gedacht aan een urticariële vasculitis, sarcoidose, sclerodermie of syfilis.

Een 3 mm huidbiopt toonde een opvallend lege papillaire dermis. In de aanvullende alcian-bleu-kleuring werd accumulatie van mucine aangetoond (figuur 2a en b).

Diagnose

Discrete papuleuze mucinose.



Figuur 1a+1b. Huidafwijkingen bij eerste consult en na zes maanden.

BESPREKING

Papuleuze mucinose is een focale mucinose, in de oudere literatuur ook wel gelokaliseerd lichen myxoedeem of myxoedematosus genoemd. De dermale mucinose is een heterogene groep aandoeningen waarbij een abnormale hoeveelheid mucine accumuleert in de huid, diffuus of lokaal. De etiologie is onbekend. Waarschijnlijk is de oorzaak multifactorieel, waarbij mogelijk een belangrijke oorzaak ligt bij immunoglobulinen en/of cytokine (vooral tumornecrosefactor, interleukin-1 en transforming-growth factor bèta) en serum factoren die voor een hogere synthese van glucosaminoglycaanzuren zorgen.^{1,2}

Mucine bestaat uit glycosaminoglycaanzuren, die door dermale fibroblasten worden geproduceerd. Er bestaan twee typen: sulfaatgebonden, chondroitinesulfaat en dermatansulfaat, en niet-sulfaatgebonden. Hyaluronzuur is niet-sulfaatgebonden en is de meest belangrijke component in dermale mucinosen. Het kan enorme hoeveelheden water absorberen en veroorzaakt daardoor de klinisch zichtbare laesies.

Hyaluronzuur kleurt met colloïdaalijzer (blauw-groen), *alcian blue* bij Ph van 2,5 (blauw) en mucicarmine (rood), maar is negatief voor PAS. Bij microscopie van een focale mucinose bestaat er mucinedepositie in de dermis, een variabele fibroblastenproliferatie en geen fibrosering. In tegenstelling tot scleromyxoedeem waarbij er sprake is van een trias; mucinedepositie, fibroblastproliferatie en fibrose.

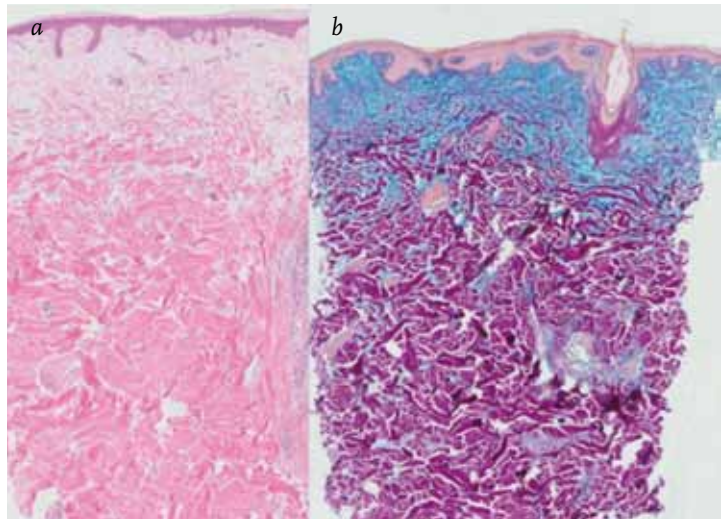
Daarnaast zijn er bij een focale mucinose geen monoclonale gammopathiën en geen schildklierafwijkingen.

De cutane mucinosen worden verdeeld in twee groepen; 1. Primaire cutane mucinose, waarbij mucinedepositie leidt tot de karakteristieke huidafwijkingen en het histologische beeld, en 2. Secundaire mucinose, waarbij de depositie van mucine slechts een bevinding is. Binnen de primaire cutane mucinose wordt onderscheid gemaakt tussen degeneratief – inflammatoire en hamartoma-teuze – neoplastische vormen.

De degeneratief-inflammatoire dermale mucinose zijn verder onderverdeeld in dermaal en folliculair, gebaseerd op de locatie van de mucine. Onder de gelokaliseerde vorm vallen de discrete papuleuze mucinose, persisterende acrale papuleuze mucinose, infantiele cutane mucinose en een nodulaire vorm. De eerste twee typen worden geassocieerd met een HIV-infectie.¹⁻³

Papuleuze mucinose komt zelden voor. Circa 15 tot 20 casus zijn beschreven.⁴⁻⁷

Er bestaat geen effectieve therapie. Diverse behandelingen zijn geprobeerd, zoals lokaal corticosteroiden, dermabrasie, CO₂-laser, intralesionaal corticosteroiden of hyaluronidase injecties, oraal retinoiden en psoralen ultraviolet A. Alle met een zeer variabel



Figuur 2a+2b. HE en 'alcian blue'-kleuring.

en vaak teleurstellend resultaat.^{1,6} Mogelijk dat lokaal tacrolimus 0,1% efficiënter is, aangezien het tumornecrosefactor alpha en transforming-growth factor bèta inhibeert.⁸ Gezien het feit dat de afwijking benigne is en er geen casus zijn beschreven met viscerale progressie of overgang naar scleromyxoedeem is een expectatief beleid gerechtvaardigd. Daarnaast is spontane regressie beschreven. Meestal gebeurt dit na het starten van antiretrovirale therapie als het CD4 aantal weer stijgt en de *viral load* daalt.^{1,2,7} Ook bij onze patiënt werd een expectatief beleid gevoerd. Na start met antiretrovirale therapie stegen de CD4-cellen van 5 naar 220 *10⁶/L, daalde de *viral load* van 478000 naar 26 kopieën/ml zijn en zijn na 6 maanden de papels verdwenen (figuur 1b).

LITERATUUR:

1. Bolognia third Edition Dermatology, chapter 46.
2. Mckee's Pathology of the skin. Fourth Edition pag 571-581.
3. Rongioletti F. Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:100.
4. Rongioletti F, et al. Cutaneous mucinosis and HIV infection. *British Journal of Dermatology* 1998;139:1077-80.
5. Bragg F, Soldano AC, Latkowski JAM. Papular mucinosis (discrete papular lichen myxedematosus) *Dermatol Online J* 14 (5):14.
6. Concheiro J, et al. Discrete papular lichen myxoedematosus:rare subtype of cutaneous mucinosis. *Clinic Experim Dermatol* 34,e608-e610.
7. Abbott RA, et al Widespread papules in a patient with human immunodeficiency virus. *Clinic Experim Dermatol* 2010;35:801-2.
8. Rongioletti F. Treatment of localized lichen myxedematosus of discrete type with tacrolimus ointment *J Am Acad Dermatol* 2008;58(3):530-1.

QUIZ

Dermatoscopie

M.S. van Kester¹, N.A. Kukutsch²

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. Nicole Kukutsch

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: n.a.kukutsch@LUMC.nl

Voorheen heeft u voornamelijk gepigmenteerde /melanocytaire dermatoscopische afwijkingen beoordeeld in de quiz. Met deze casus sluiten wij de quizreeks over algemene dermatologische aandoeningen waarbij het dermatoscopische beeld van aanvullende diagnostische waarde kan zijn af. De oplossingen en toelichting kunt u vinden op pagina "antwoorden" op pagina 26

CASUS 10

Vrouw, 39 jaar.

Anamnese: sinds 3 jaar bestaande, symptoomloze, in aantal toenemende vlekken.

Patiënte heeft verder een blanco voorgeschiedenis en gebruikt geen medicatie.

Vraag 1. Welke melanocytaire kenmerken herkent u?

- Reticulair pigmentnetwerk
- Streaks
- Geaggregeerde globules
- Geen van de bovengenoemde



Vraag 2. Welke vaatstructuren herkent u?

- Puntvaatjes
- Lineaire vaten
- Kurkentrekkervaatjes
- Capillary loops

Vraag 3. Welke dermatoscopische structuren kent u bij andere varianten van deze aandoening?

- (Pseudo) pigmentnetwerk
- Vaatkluwen
- Moth-eaten-begrenzing
- Vingerafdrukpatroon

Vraag 4. Wat is uw diagnose?

- Pityriasis rosea
- Pityriasis versicolor
- Angioma serpiginosum
- Teleangiëctasia macularis eruptiva perstans
- Generalized essential telangiectasia
- Persistent insect bites
- (Atypische) naevi naevocellulares



ALLERGEEN VAN DE MAAND

Metabisulfiet

Y. Kon¹, Th. Rustemeyer²¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, VU medisch centrum, Amsterdam² Dermatoloog, afdeling Allergologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Mevr. dr. Yael Kon

VU medisch centrum

Afdeling Dermatologie

De Boelelaan 1117

1081 HV Amsterdam

E-mail: y.kon@VUmc.nl

Tijdens een vrijdagmiddagborrel geniet ik lekker van een glaasje wijn met een paar hapjes erbij: heerlijke stukjes salami, kruidige chipolataworst, ossenworst en spiesjes met gemarineerde gamba's. Daarnaast staan nog twee kommetjes; een met chips en een andere met gezouten noten en gedroogde rozijnen.

Het etiket achterop de fles wijn waarschuwt met kleine lettertjes "bevat sulfieten". Een waarschuwing die op alle bovengenoemde borrelhapjes ontbreekt, die echter ook sulfieten bevatten. Wat zijn toch eigenlijk die sulfieten?

SULFIETEN

Sulfiet is de verzamelnaam voor chemische stoffen die een sulfietgroep (SO_3)²⁻ bevatten. Het meest gebruikte derivaat is het natriumzout metabisulfiet ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) en wordt frequent gebruikt als desinfectans, antioxidant en conserveermiddel. Het wordt in de lever geoxideerd tot sulfaat, waarna het met de urine wordt uitgescheiden. Er zijn geen bijwerkingen van metabisulfiet bekend, daarentegen kan men er wel allergisch voor zijn: dermatologische, respiratoire, cardiovasculaire, gastro-intestinale, musculaire en neurologische reacties na toedienen van metabisulfiet zijn beschreven. Deze reacties kunnen zelfs tot levensbedreigend astma en anafylactische shock leiden. De meest voorkomende symptomen zijn: ademhalingsproblemen, urticaria en angio-oedeem. De symptomen treden doorgaans na 2-15 minuten op, maar late reacties na 4 uur zijn eveneens beschreven. Reacties kunnen ontstaan na inname, inademing en na parenterale of lokale toediening van metabisulfiet.

PATHOGENESE

Type I- en (vertraagde) type IV-allergische reacties volgens Gells & Coombs zijn beschreven. De exacte pathogenese is echter niet bekend. Daarom wordt diverse nomenclatuur gebruikt om reacties op metabisulfiet te beschrijven (metabisulfietallergie, metabisulfietintolerantie en metabisulfietovergevoeligheid). In het vervolg zullen wij in dit manuscript van metabisulfietintolerantie spreken, waarmee alle mogelijke reacties en mechanismen van deze reacties bedoeld worden:

In het lichaam wordt sulfiet door sulfietoxidase afgebroken tot sulfaat, dat inactief is. Een hypothese over de pathogenese van metabisulfietintolerantie is een verlaagde hoeveelheid en/of verlaagde activiteit van het enzym sulfietoxidase.

Een andere hypothese is, dat de consumptie van metabisulfiet in de mond en maag tot vorming van zwaveldioxide (SO_2) leidt. Door opboeren en inhalatie komt zwaveldioxide in de farynx, waar het acetylcholinereceptoren activeert en een parasymptische reflex teweegbrengt. Het feit dat atropine en doxepine in metabisulfietintolerante individuen een bronchoconstrictie kan blokkeren, bevestigt deze hypothese. Hoe plausibel deze hypothese ook lijkt, het verklaart niet waarom weinig mensen op metabisulfiet reageren.

PREVALENTIE EN PREDISPONERENDE FACTOREN

De prevalentie van metabisulfietintolerantie wordt geschat op 0,05-3,4 % en is duidelijk hoger bij astmatische patiënten (2-11%). Onder de Nederlandse populatie ligt de geschatte prevalentie bij 1-4 per 1.000 Nederlanders.

Naast astma en atopische constitutie, als predisponerende factoren, komt sulfietintolerantie vaker bij vrouwen voor. De gemiddelde leeftijd bij manifest worden is 40 jaar (18-65 jaar).

VOEDINGSINDUSTRIE

Metabisulfiet wordt al eeuwen aan levensmiddelen toegevoegd om verkleuring en groei van micro-organismen te voorkomen. Wij danken de prachtige oranje kleur van gedroogde abrikozen aan niets anders dan het beruchte metabisulfiet. Ook zouden de gamba's er erg grijs uitzien, zonder het conserveermiddel metabisulfiet. Daarnaast wordt het in de



drankindustrie gebruikt om het gistingsproces in alcoholische dranken zoals wijn en bier te stoppen. Op de wijnfles waarschuwen kleine lettertjes ervoor, dat het sulfieten bevat. Op bierflessen, allerlei lekkere borrelhapjes en tientallen andere voedingsmiddelen en dranken (ook niet-alcoholische) ontbreekt deze waarschuwing helaas vaak of verstopt deze zich achter de E-nummers E220-228 en E150b+d. In tabel 1 ziet u voorbeelden van voedingsmiddelen en dranken die metabisulfiet bevatten. Het wordt de metabisulfietintolerante patiënt nog moeilijker gemaakt omdat allergische reacties al bij 5 mg metabisulfiet uitgelokt kunnen worden, maar volgens de Europese richtlijn is vermelding van het gebruik pas bij sulfietwaarden ≥ 10 mg/kg/liter verplicht.

OVERIG VOORKOMEN

Behalve in de voedings- en drankindustrie wordt metabisulfiet ook gebruikt door de cosmetische, radiografische, fotografische en farmaceutische (!) industrie. Ook bronchodilatoren, die juist door de reeds gepredisponeerde astmatische patiënten vaak gebruikt worden, bevatten soms metabisulfiet. Als praktische tip geldt hiervoor: inhalatoren met doseermeting en albuterol bevatten geen metabisulfiet. Verder bevatten onder andere diverse lokale anestetica, Nizoral®-crème, dexamethason injecties/tabletten en de EpiPen® (epinefrine) metabisulfiet. Het grote probleem is (net zoals in de voedingsindustrie) dat alleen actieve ingrediënten op geneesmiddelen vermeld worden, zodat de patiënt noch de arts weet welke medicijnen metabisulfiet bevatten. Tabel 2 bevat een lijst met een aantal geneesmiddelen die metabisulfiet bevatten.

ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

Zoals eerder benoemd, kunnen type I en type IV-allergische reacties optreden. Allergologisch onderzoek kan door middel van huidtests (priktests of intracutaan) en door plakproeven plaatsvinden. Plakproeven worden standaard na 48 en na 72 uur afgelezen. Een late reactie en een positieve plakproef geven aanwijzingen voor een type IV-reactie. Bij slechts een klein aantal patiënten verdacht op een metabisulfietintolerantie is daadwerkelijk sprake van een type I-reactie.

Tot slot kan een provocatietest overwogen worden: aangezien ernstige reacties kunnen optreden, is het belangrijk dat ervaren medisch personeel aanwezig is en de vitale functies nauwlettend worden gecontroleerd.

BEHANDELING

De belangrijkste therapeutische interventie is vermijding. Een uitdaging gezien het feit dat het gebruik niet altijd duidelijk en soms geheel niet aangegeven wordt.

Aangezien strikte vermijding vrijwel onmogelijk is en metabisulfiet voor levensbedreigende reacties kan zorgen, wordt aangeraden om metabisulfietintolerante individuen altijd een injectienaald met epinefrine en een inhalator bij zich te laten dragen. Kies een inhalator met doseermeting en albuterol, omdat andere inhalatiemedicatie vaak sulfieten bevatten. Ook epinefrine-injecties, ondermeer de EpiPen®, bevatten metabisulfiet: gemiddeld 0,3 mg metabisulfiet per dosis, een hoeveelheid die gelukkig beneden de drempelwaarde van zelfs het meest gevoelige metabisulfietintolerante individu ligt.

Bij aangetoonde type I-allergie kunnen daarnaast antihistaminica voorgeschreven worden: bij voorkeur Aerius smelttabletten, gezien de snellere resorptie en mogelijkheid tot inname bij angio-oedeem met gezwollen keel.

TOT SLOT

Voor de vrijdagmiddagborrel adviseer ik mijn metabisulfietintolerante patiënten bier uit Duitsland. Dankzij het Reinheitsgebot uit 1516 vormt dit geen enkel risico: water, mout, hop en gist zijn de enige toegestane ingrediënten in (Duits) bier.

Voedingsmiddel	Maximum-concentratie sulfieten (SO ₃ ²⁻) in mg/kg of mg/l
gedroogd fruit (abrikozen, rozijnen, vijgen, pruimen en druiven)	2.000
gelerende vruchtenextracten	800
pulp mierikswortel	800
witte groenten, gedroogd	400
pulp uien, knoflook, sjalotten	300
fruitsappen, citroen/limoensap	350
mosterd van Dijon	250
wijn, cider	200
wijnazijn, saladedressings	170
gedroogde uien, paddenstoelen en knoflook	150
bevroren zeevruchten (garnalen, mosselen)	150
jams, jellies, marmelades	100
groenten en vruchten in azijn, olie of pekelen	100
aardappelproducten (chips) en producten met zetmeel	50-100
stroop	70
bier	50

Tabel 1. Voedingsmiddelen en dranken die metabisulfiet bevatten. E 220-228, E 150b+d
Let op: deze lijst is niet compleet en concentraties kunnen enigszins afwijken.

Type	Farmaceutische naam
klyasma's	Pentasa® Salofalk® Asacol®
anti-emetica	metoclopramide
antihistaminica	promethazine dragees/injecties
bronchodilatoren	isoetharine isoproterenol HC L/ isoprenaline
lokale anesthetica	Tetracaïne Minims® Marcaine® Lidocaïne Injecties Xylocaïne®/Epinefrine injecties Ultracain D-S® Septanest® Lignospan®
corticosteroïden	dexamethason injecties/tabletten
antibiotica	trimethoprim tabletten Obracin® amikacine
oogdruppels	Betagan Liquifilm®
dermatomycosen	Nizoral® crème

Tabel 2. Geneesmiddelen die metabisulfit bevatten.
Let op: deze lijst is niet compleet.

LITERATUUR

1. Bekker MK, Rustemeyer T. Sulfitintolerantie, een overzicht van pathogenese, diagnose en behandeling. *NTVA* 2009;9:121-7.
2. Garcia-Gavn J, Parente J, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite: a challenging allergen. A case series and literature review. *Contact Dermatitis* 2012;67:260-9.

SAMENVATTING

Metabisulfit wordt frequent gebruikt als desinfectans, antioxidant en conserveermiddel. Naast het voorkomen in de voedingsindustrie, wordt het onder andere ook in de farmaceutische industrie gebruikt. Allergische reacties op metabisulfit zijn beschreven en kunnen tot levensbedreigende situaties leiden. Het is echter moeilijk om metabisulfit in het geval van een bekende intolerantie strikt te mijden, omdat het vermelden pas vanaf sulfietwaarden ≥ 10 mg/kg/liter verplicht is, terwijl allergische reacties al vanaf 5 mg uitgelokt kunnen worden. Hiervoor dient aan de metabisulfitintolerante patiënt een epinefrine-injectiepen en een inhalator (met doseermeter en albuterol) voorgeschreven te worden.

TREFWOORDEN

metabisulfit – allergie – intolerantie – E220-228

ANTWOORDEN

DERMATOSCOPIE

Casus 10

Oplossing
1D, 2B, 3A, 4D

Toelichting Quiz

Mastocytose wordt gekenmerkt door proliferatie en ophopingen van mestcellen in organen waaronder de huid. Er zijn verschillende vormen van cutane mastocytose, nodulaire cutane mastocytose met solitaire of multipale laesies, diffuse cutane mastocytose en maculopapulaire cutane mastocytose inclusief papulaire/plaquevariant, urticaria pigmentosa (UP) en telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP). Telangiectasia macularis eruptiva perstans is een zeldzame vorm, gekarakteriseerd door maculae en patches bestaande uit telangiectasieën zonder significante hyperpigmentatie.

Dermatoscopisch worden bij TMEP lineaire vaten gerangschikt volgens een reticulair patroon gezien (zie inzet). Bij urticaria pigmentosa daarentegen wordt een (pseudo)pigmentnetwerk van reticulair bruine lijnen gezien.

Het lineaire vaatpatroon bij TMEP komt waarschijnlijk door een permanente vaatverwijding secundair aan lokale release van mestcelmediatoren en angiogene factoren tot stand. De hyperpigmentatie gezien bij cutane mastocytose daarentegen kan verklaard worden door een toename van melanine in basale keratinocyten. Met dermatoscopie kunnen deze subtiele verschillen waargenomen worden.

Hoewel de diagnose gesteld wordt op basis van het klinisch beeld in combinatie met een verhoogd aantal mestcellen in de huid, kan dermatoscopie bijdragen bij het differentiëren tussen verschillende vormen van cutane mastocytose. Door het monomorfe karakter en maculeuze aspect kunnen ook andere diagnoses zoals (atypische) naevi verworpen worden.



LITERATUUR

1. Bologna Dermatology 3rd edition.
2. Akay BN, et al. Dermatoscopic Findings of Cutaneous Mastocytosis. *Dermatology* 2009;218:226-30.



DERMATOLOGIE IN BEELD

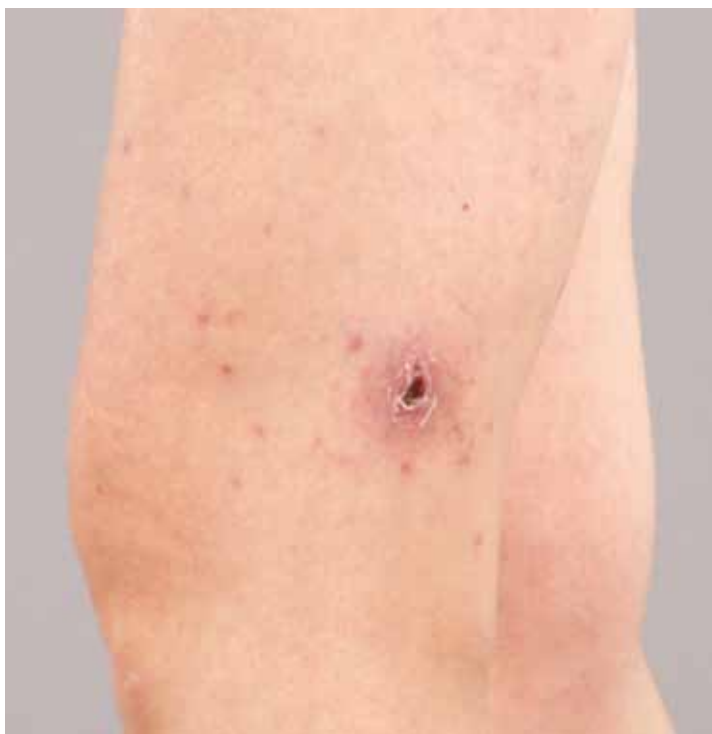
Out of Africa: koorts en vlekjes na safari

S.R.P. Dodemont¹, E.M. Jagtman¹, A.M.J. van der Kleij²

1. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht
2. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Atrium Medisch Centrum, Heerlen

Correspondentieadres:
 Drs. S.R.P. Dodemont
 Maastricht Universitair Medisch Centrum+
 Afdeling Dermatologie
 Postbus 5800
 6202 AZ Maastricht
 E-mail: Sharon.Dodemont@MUMC.nl

Een 45-jarige vrouw werd gezien op de polikliniek Dermatologie wegens een licht jeukende uitslag over het gehele lichaam. De uitslag bestond sinds een dag. Daarnaast had patiënte sinds enkele dagen aanhoudende hoofdpijn en koorts. Patiënte was vijf dagen geleden teruggekomen uit Zuid-Afrika, waar



Figuur 1. Laterale zijde linkerbovenbeen: nummulaire erythemateuze plaque met centraal een zwarte crusta. Tevens enkele miliaire papels en papulovesikels.

zij één dag het Kruger National Park had bezocht. Haar huisarts had reeds onderzoek ingezet en een malaria-infectie was uitgesloten. Screenend bloedonderzoek toonde geen afwijkingen, behalve een CRP van 39 mg/l. Patiënte was gevaccineerd tegen hepatitis A en B.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij op haar billen, armen, rug en benen een zestal nummulaire erythemateuze plaques met centraal een zwarte crusta. Verspreid over het lichaam met uitzondering van het gelaat waren een honderdtal miliaire erythemateuze papels en papulovesikels zichtbaar.

Op grond van de anamnese, de eschars (erythemateuze plaque met centraal zwarte crusta) en de kliniek leek een rickettsiose waarschijnlijk en werd zij behandeld met doxycycline 100 mg 2ddi gedurende 1 week. De volgende dag was zij koortsvrij en binnen twee dagen was eveneens de hoofdpijn verdwenen. Na een week was de huiduitslag grotendeels genezen.

Serum van patiënte werd opgestuurd naar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu om een infectie met *Rickettsia* aan te tonen. Uit immunofluorescentieonderzoek (IF) bleek inderdaad een verhoogd IgG en IgM tegen *Rickettsia conorii*. Deze rickettsiasoort komt eveneens voor in Zuid-Afrika, maar er bestaat bij IF een kruisreactie met *Rickettsia africae*.

DIAGNOSE

Rickettsia africae-infectie (African tick bite fever)

BESPREKING

Rickettsiae zijn kleine gramnegatieve bacteriën die zich nestelen op zoogdieren, en op de mens worden overgebracht door teken, mijten, vlooiën of muizen.

Rickettsia africae is de meest frequent voorkomende rickettsia-infectie bij reizigers en wordt overgebracht door de teken *Amblyomma hebraeum* (Zuid-Afrika) en *Amblyomma variegatum* (Sub-Sahara Afrika). Een infectie begint met koorts gepaard gaande met ernstige hoofdpijn en myalgie. Vijftig procent van



de patiënten ontwikkelt een maculopapuleuze en tevens vaak vesiculeuze huiduitslag. Deze ontstaat bij de meeste patiënten na drie tot vijf dagen, begint meestal rond de polsen en enkels, en verspreidt zich vervolgens over het lichaam. De eschars ontstaan tijdens de incubatieperiode van vier tot tien dagen op de plaats van de tekenbeten. *Rickettsia africae* is de enige via teken overgebrachte rickettsiose waarbij, in een groot percentage van de gevallen, meerdere eschars worden waargenomen.

Rickettsia coronii is ook prevalent in Afrika en heeft, een vergelijkbare, maar ernstigere klinische pre-

sentatie dan *Rickettsia africae*. De incidentie van *Rickettsia coronii* is echter lager en deze infectie presenteert zich meestal met een enkele eschar.

Rickettsiae kunnen worden aangetoond met behulp van immunohistochemie in een biopt van een eschar, en serologisch met ELISA-technieken. In Nederland kan serologisch geen onderscheid gemaakt worden tussen *Rickettsia africae* en *Rickettsia coronii*. Voor de behandeling is het onderscheid niet van belang: tetracycline als kuur per os, bij voorkeur doxycycline 100 mg 2dd gedurende zeven dagen.

VERENIGING

BESTUUR

Een terugblik en hoe zit het met de toekomst?

Bibi van Montfrans

Scheidend vicevoorzitter NVDV, dermatoloog VUmc

Wat een ontzettend grote verrassing was het toen op een late vrijdagmiddag eind oktober Frank Bruins mij opbelde. Ik was uitgekozen voor de Gouden Leeuw Dermatologieprijs 2014 samen met Rieke Driessen die de Jonge Leeuw zou krijgen. Na een jaar van heel hard werken om Nederland gedurende vijf dagen te laten schitteren, dreigde ik juist in een post-EADV-gat te vallen.

Zelf vraag ik me vaak af wat anderen motiveert om te doen wat ze doen. Daarmee probeer ik ook de vraag te beantwoorden wat mijn eigen innerlijke drijfveren zijn. Mijn tante droeg vanmiddag aan mijn jongste dochter een gedicht voor over Sebastiaan de spin (van Annie M.G. Schmidt):

*“Hij zei tot alle and're spinnen:
Vreemd, ik weet niet wat ik heb,
maar ik krijg zo'n drang van binnen
tot het weven van een web.”*

Met Sebastiaan liep het niet goed af, de drang tot weven moest hij betalen met een vroegtijdige stofzuigerdood. Maar wat ga ik zelf doen, nu ook mijn tijd bij het NVDV bestuur erop zit? En hoe zit het eigenlijk met de toekomst van een dermatoloog in de academie?

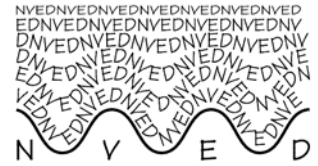
Over dit onderwerp organiseerden Carla Bruijnzeel en Marcel Jonkman eind november een NVDV-dag op de Domus Medica. De belangstelling was groot. Alle universitaire centra waren ruim vertegenwoordigd. En vanuit de perifere opleidingsklinieken waren ook enkele tientallen dermatologen aanwezig. Bij het voorbereiden van mijn eigen voordracht over ‘een oplossingsrichting door verwijzing naar ZBC’s voor basiszorg’ was ik aanvankelijk erg somber gestemd geraakt: is er nog wel een toekomst voor de UMC’s? Want als je de basiszorg afbouwt

of uitplaatst, zaag je dan niet de poten onder de stoel vandaan? Hoe moet het dan met de opleiding, met het onderwijs en het onderzoek? Wordt daar dan geen afbreuk aan gedaan? Kunnen we dan wel in Nederland blijven concurreren met het buitenland? Behouden we in dat geval onze hoge plek op de ranglijst, zoals we die ook nastreven met de Olympische Spelen en het WK-voetbal? De patiëntenzorg zal er niet onder lijden, zo is de gedachte. Of patiënten voor ‘basiszorg’ naar een ZBC of een groot of klein ziekenhuis in de buurt gaan, maakt mijns inziens niet uit. Het begrip basiszorg vereist immers dat die overal in Nederland even goed is. Maar als je nou het UMC ziet als de regisseur van een netwerk in plaats van de directeur van een bolwerk, zijn er dan niet nog andere mogelijkheden? Na het maken van een samenvatting van deze dag over de toekomst van de academische dermatologie, die u op de website kunt lezen, ben ik toch overtuigd geraakt van een mooie maar spannende toekomst. Het ‘topreferente’ en ‘topklinische’ segment is het sterkst groeiende deel van de curatieve geneeskunde en in de toekomst misschien nog wel het enige deel waar je een ziekenhuis voor nodig hebt.

En wat mij zelf betreft: ik heb mij met veel plezier en overtuiging de afgelopen vier jaar als bestuurslid ingezet voor de NVDV. Ik heb ontzettend veel geleerd, talloze interessante mensen ontmoet, en vooral een paar echte nieuwe vrienden gemaakt. Nu is het tijd om mij te richten op de trias academica vanuit het VUmc. Op zoek naar een nieuw avontuur ga ik morgen koffie drinken bij bestuursvoorzitter Wouter Bos. Ik ga hem vragen wat zijn visie is op de toekomst van de Academische Dermatologie, en kijken hoe ik daaraan kan bijdragen. Stiekem zal ik dan ook trachten te achterhalen wat hem drijft. Het vers van Sebastiaan de spin zal ik hem maar niet voordragen.

16th Annual scientific meeting of the Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

5 and 6 February 2015



At the 16th annual scientific meeting of the NVED the ongoing scientific research in dermatology in the Netherlands will be presented.

PROGRAMME SUMMARY

Thursday 5 February 2015

- 09.30 - 10.15 Registration and welcome with coffee/tea
- 10.15 - 10.25 Opening by the chair of the NVED
- 10.25 - 11.55 Session I: Dermato-oncology
- 11.55 - 13.00 Lunch
- 13.00 - 14.15 Session II: Immunology and Infection
- 14.15 - 15:15 Poster session I
- 15.15 - 16.45 Session III: Clinical Studies
- 16.45 - 17.00 Introduction Q and A sessions
- 17.00 - 17.45 17th general assembly of the NVED
- 17.45 - 20.00 Drinks and Dinner
- 20:00 - 21.00 Guest Lecture by dr. Anna Simon (*RUMC*):

Friday 6 February 2015

- 09.00 - 10.00 Session IV: Skin Biology 1
- 10.00 - 11.00 Poster session II
- 11.00 - 12.15 Session V: Other
- 12.15 - 13.15 Lunch
- 13.15 - 14.15 Guest Lecture by Prof. dr. Maarten Vermeer (*LUMC*)
- 14.15 - 15.15 Session VI: Skin Biology 2
- 15.15 - 15.30 Awards for best presentation and poster
- 15:30 Closure

FULL PROGRAMME

THURSDAY 5 FEBRUARY 2015

- 09.30 - 10.15 Registration and welcome with coffee/tea
- 10.15 - 10.25 Opening by the chair of the NVED
- 10.25 - 11.55 Session I: Dermato-oncology

Session chairs: Nicole Kelleners-Smeets (*MUMC*), Elke de Jong (*RUMC*)

1. Kim Nguyen
RUMC
Reflectance confocal microscopy: in vivo distinction between actinic keratosis and squamous cell carcinoma
2. Eva van Loo
MUMC
Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up of multiple basal cell carcinomas
3. Nadia Khemir
LUMC
Identifying somatic structural variations and gene expression signatures in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type (PCLBCL, LT)
4. Tjinta Brinkhuizen
MUMC
Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothed mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma
5. Valerie Joosten
MUMC
Ranking of risk factors for cutaneous malignant melanoma in the general population: A systematic review and meta-analysis
6. Wim Zoutman
LUMC
Mutation in PIGA results in CD52 negative escape variant in Sézary syndrome patient during alemtuzumab treatment



13.00 **Lunch**

13.00 - 14.15 **Session II: Immunology & Infection**

Session chairs: Menno de Rie (AMC), Bing Thio (Erasmus MC)

- 7. Danique van der Krieken *RUMC* Development of an in vitro microbiome and infection model
- 8. Jos Smits *RUMC* Keratinocyte response to IL-9: a role for IL-9 in skin barrier defects in AD?
- 9. Henrike Broekman *UMCU* Shrimp allergic patients at risk when eating mealworm
- 10. Inge Deckers *Erasmus MC* Predominance of inflammatory and immune regulatory proteins in lesional skin - Insights into hidradenitis suppurativa immunopathology
- 11. Joost Meijer *UMCG* Anti-p200 pemphigoid: a new entity in the spectrum of autoimmune bullous diseases

14.15 - 15:15 **Poster session I (with coffee/tea)**

- P1. Kelly Sinx *RUMC* Risk of photosensitive diuretics on developing skin malignancies in immunocompromised renal transplant patients
- P2. Daniel Kadouch *AMC*
RUMC In vivo confocal microscopy of basal cell Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with pediatric or adult-onset disease
- P4. Malou Peppelman *RUMC* Combining tape stripping and non-invasive reflectance confocal microscopy: an in vivo model to study skin damage
- P5. Elkie Jaspers *RUMC* Modulation of the IL17/IL-23 axis via inhibition of ROR γ t suppresses imiquimod induced cutaneous inflammation
- P6. Marrit Boonstra *UMCG* Patch test results of hand eczema patients: relation to clinical types
- P7. Klazien Politek *UMCG* Drug survival of cyclosporine in the treatment of severe hand eczema: results from daily practice
- P8. JL Dickinson-Blok *UMCG* Increased expression of integrin $\alpha 6 \beta 4$ at sebaceous glands of patients with hidradenitis suppurativa
- P9. Iana Turcan *UMCG* Novel homozygous mutation in the dystonin-e isoform causes autosomal recessive basal epidermolysis bullosa simplex in a Dutch patient
- P10. Ineke Janse *UMCG* Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease
- P11. Marisol Otero *RUMC* Effectiveness of biologic and conventional systemic treatments in the treatment of plaque psoriasis: a systematic review of reported outcomes in daily practice
- P12. Kiki Frencken *MUMC* A comparison of semi-automated versus pathologist-based manual quantification of immunohistochemical stains in Basal Cell Carcinoma
- P13. Henrike Broekman *UMCU* The effect of processing on mealworm allergenicity
- P14. Edwin Cuperus *Erasmus MC* Fast-track management of neonatal erythroderma
- P15. Edwin Cuperus *Erasmus MC* A systematic review of the therapeutic value in generalized pustular psoriasis and an interleukin-36 receptor antagonist deficiency (DITRA)
- P16. Arne Meesters *AMC* Laser ablated channels visualized by in vivo confocal laser-scanning microscopy and optical coherence tomography: when do channels close?
- P17. Joan Totté *Erasmus MC* A systematic review and meta-analysis on the relation between Staphylococcus aureus and chronic inflammatory disease: psoriasis, acne and rosacea
- P18. Marcel Teunissen *AMC* Enrichment of natural cytotoxicity receptor positive group 3 innate lymphoid cells (NCR+ ILC3) in psoriasis

15.15 - 16.45 Session III: Clinical Studies

Session chairs: Thomas Rustemeyer (*VUmc*), Ewout Baerveldt (*Erasmus MC*)

- | | | |
|-----|-----------------------------------|--|
| 12. | Arne Meesters
<i>AMC</i> | Fractional CO ₂ laser assisted delivery of topical anesthetics: a randomized controlled subject blinded pilot study |
| 13. | Louise Gerbens
<i>AMC</i> | The use of symptom outcome measurement instruments in atopic dermatitis research. A systematic review of randomized controlled trials |
| 14. | Hansje-Eva Teulings
<i>AMC</i> | Anti-melanoma immunity and local clinical responses of stage III-IV melanoma patients treated with monobenzone and imiquimod; a phase 2a trial |
| 15. | Judith Thijs
<i>UMCU</i> | Evaluation of dried blood spots with a multiplex assay in atopic dermatitis |
| 16. | Lieneke Ariëns
<i>UMCU</i> | Low serum vitamin D levels in adult patients with difficult-to-treat atopic dermatitis: recommendations for daily practice |
| 17. | Juil van den Reek
<i>RUMC</i> | PIIINP screening for the detection of liver fibrosis in psoriasis patients treated with methotrexate. Daily practice use and clinical implications |

16.45 - 17.00 Introduction Q and A session**17.00 - 17.45 17th general assembly of the NVED****17.45 - 20.00 Drinks and Dinner****20.00 - 21.00 Guest Lecture by dr. Anna Simon (*RUMC*):
"Autoinflammation: too much of a good thing"****FRIDAY 6 FEBRUARY 2015****09.00 - 10.00 Session IV: Skin Biology I**

Session chairs: Abdoel El Ghalbzouri (*LUMC*), Hanna Niehues (*RUMC*)

- | | | |
|-----|-----------------------------------|---|
| 18. | Lambert Bergers
<i>VUmc</i> | Skin-on-chip: integrating skin-tissue and microsystems engineering |
| 19. | Hanneke Monsuur
<i>VUmc</i> | Adipose endothelial cells as an alternative to dermal endothelial cells for skin tissue engineering |
| 20. | Evelyn Kouwenhoven
<i>RUMC</i> | Unraveling the transcriptional program controlled by transcription factor p63 during epidermal keratinocyte differentiation provides novel candidate genes and regulatory elements for genetic studies of skin diseases |
| 21. | Angelique Poot
<i>UMCG</i> | Ultrastructural changes in mucosa of pemphigus foliaceus patients |

**10.00 - 11.00 Poster session II (with coffee/tea)
including posterwalk and presentation of selected posters****11.00 - 12.15 Session V: Other**

Session chairs: Loes Hollestein (*Erasmus MC*), Gilles Diercks (*UMCG*)

- | | | |
|-----|--------------------------------------|--|
| 22. | Marlies Westhuis
<i>LUMC</i> | Incidence rates and tumor characteristics of metastasized squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. |
| 23. | Jeroen Bremer
<i>UMCG</i> | In vivo restoration of type VII collagen expression in human-skin-graft mouse model upon antisense oligonucleotide-mediated exon skipping |
| 24. | Tineke Berkers
<i>LUMC</i> | Development of an ex vivo human skin barrier repair model |
| 25. | Ena Sokol
<i>UMCG</i> | Pemphigus vulgaris auto-antibodies induce invaginations and protrusions of cell membranes |
| 26. | Jorien van der Schaft
<i>UMCU</i> | First experience with extended release tacrolimus in the treatment of adult patients with severe recalcitrant atopic dermatitis: additional value of pharmacogenetics? |



12.15 - 13.15 **Lunch**

13.15 - 14.15 **Guest Lecture by Prof. dr. Maarten Vermeer (LUMC):**
Clinical and biological aspects of cutaneous lymphoma.

14.15 - 15.15 **Session VI: Skin biology 2**
Session chairs: Lenie van den Broek (*VUmc*), Frank de Gruijl (*LUMC*)

- | | |
|--|---|
| 27. Gerline van de Glind
<i>LUMC</i> | Lgr5+ and Lgr6+ stem cells and their progeny in the skin after UV exposure |
| 28. Tanja Vogel
<i>UMCG</i> | The expression of N-acetyltransferase 1 in human skin |
| 29. Nicolas Bastidas
<i>LUMC</i> | The transcriptome of Lgr6+ epidermal stem cells in mouse skin |
| 30. Ellen van den Bogaard
<i>RUMC</i> | Towards a physiological role of the AHR in skin homeostasis: suppression of epidermal differentiation by AHR antagonists and selective modulators |

15.15 - 15.30 **Awards for best presentation and poster**

15.30 **Closure**

Meeting Location:

Congress hotel 'De Werelt'
Westhofflaan2
6741 KH Lunteren
Tel: 0318-484641

Accreditation:

The NVDV has awarded 12 points (Thursday 7, Friday 5) for full participation in this scientific meeting.

Programme committee:

Nelleke Gruis (*LUMC*), Michel van Geel (*MUMC*), Patrick Zeeuwen (*RUMC*), Christianne Reijnders (*VUmc*), Gilles Diercks (*UMCG*), Loes Hollestein (*Erasmus MC*), Henry de Vries (*AMC*), DirkJan Hijnen (*UMCU*)

Jury for presentation prize: DirkJan Hijnen (*UMCU*), Marcel Bekkenk (*AMC*) Piet van Erp (*RUMC*)

Jury for poster prize: Bibi van Montfrans (*VUmc*), Marjon Pasmooij (*UMCG*), Ellen van den Boogaard (*RUMC*)

ABSTRACTS

1. REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY: IN VIVO DISTINCTION BETWEEN ACTINIC KERATOSIS AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA

M. Peppelman, K.P. Nguyen, L. Hoogedoorn, P.E.J. van Erp, M.-J.P. Gerritsen
 Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands

Background: Squamous cell carcinoma (SCC) account for the majority of non-melanoma skin cancer related metastasis. Therefore, early recognition of SCC is important. Non-invasive reflectance confocal microscopic (RCM) imaging is a promising diagnostic technique. However, it has not been determined whether RCM has the ability to in vivo distinguish between SCC and AK.

Aim: To determine whether there are in vivo RCM features that are specific for making a distinction between SCC and AK.

Materials and Methods: 30 lesions, suspicious for SCC or AK, were selected for RCM imaging. Two observers evaluated the RCM images according to a literature-based list of RCM features for SCC and AK. A skin biopsy was obtained for determination of the histopathological diagnosis. Data were evaluated by an univariate and forward multivariate logistic regression analysis, kappa analysis and independent T-test.

Results: Statistically significant odds ratios were found for the following RCM features: architectural disarray in the stratum granulosum, architectural disarray in the spinous layer and nest-like structures in the dermis. The forward multivariate logistic regression analysis showed that the combination of these features increased the ability to make the correct diagnosis non-invasively. The interobserver agreement between an experienced and starting RCM observer ranged from poor to no agreement.

Conclusion: This study revealed specific in vivo RCM features that can distinguish between SCC and AK, stimulating further research in this field. This will result in correct, efficient and adequate diagnosis and treatment of clinically difficult to distinguish AK and SCC.

2. SURGICAL EXCISION VERSUS MOHS' MICROGRAPHIC SURGERY FOR BASAL CELL CARCINOMA OF THE FACE: A RANDOMISED CLINICAL TRIAL WITH 10 YEAR FOLLOW-UP

E. van Loo¹, K. Mosterd^{2,3}, G.A.M. Krekels^{2,4}, M.H. Roozeboom^{2,3}, J.U. Ostertag^{2,5}, C.D. Dirksen⁶, P.M. Steijlen^{2,3,7}, H.A.M. Neumann^{2,8}, P.J. Nelemans⁹, N.W.J. Kelleners-Smeets^{2,3,7}

¹Maastricht University FHML, Maastricht,

²Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, ³GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands,

⁴MohsA, Expertise Centre for Mohs Micrographic

Surgery, ⁵Mohsklinieken, Eindhoven, the Netherlands, ⁶Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Maastricht University Medical, Maastricht, the Netherlands, ⁷Department of Dermatology, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands, ⁸Department of Dermatology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, ⁹Department of Epidemiology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands

Background: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common form of cancer among Caucasians and its incidence continues to rise. Surgical excision (SE) is considered standard treatment, though randomised trials with long-term follow-up are rare. We now report the long-term results of a randomised trial comparing surgical excision with Mohs' micrographic surgery (MMS) for facial BCC.

Methods: 408 facial, high risk (diameter at least 1 cm, H-zone location or aggressive histological subtype) primary BCCs (pBCCs) and 204 facial recurrent BCCs (rBCCs) were randomly allocated to treatment with either SE or MMS between 5th October 1999 and 27th February 2002. The primary outcome was recurrence of carcinoma. A modified intention to treat analysis was performed.

Findings: For primary BCC, the 10-year cumulative probabilities of recurrence were 4.4% after MMS and 12.2% after SE (Log-rank test v2 2.704, p = 0.100). For recurrent BCC, cumulative 10-year recurrence probabilities were 3.9% and 13.5% for MMS and SE, respectively (Log-rank v2 5.166, p = 0.023). A substantial proportion of recurrences occurred after more than 5 years post-treatment: 56% for pBCC and 14% for rBCC.

Interpretation: Fewer recurrences occurred after treatment of high risk facial BCC with MMS compared to treatment with SE. The proportion of recurrences occurring more than 5 years post-treatment was especially high for pBCC, stressing the need for long-term follow-up in patients with high risk facial pBCC. (Article in press in European Journal of Cancer).

3. IDENTIFYING SOMATIC STRUCTURAL VARIATIONS AND GENE EXPRESSION SIGNATURES IN PRIMARY CUTANEOUS LARGE B-CELL LYMPHOMA, LEG TYPE (PCLBCL, LT)

N. Khemir¹, L. Koens², R.P. van Manen¹, M. van der Schoor¹, W.Y. Leung³, W.H. Zoutman¹, P.M. Jansen², G. Przybylski⁴, R. Weissmann⁵, A.W. Kuss⁵, C.A. Schmidt⁴, R. Willemze¹, M.H. Vermeer¹, C.P. Tensen¹

¹Department of Dermatology, ²Pathology and ³Medical Statistics, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands, ⁴Department of Molecular Hematology and ⁵Human Genetics, University Greifswald, Greifswald, Germany



Background/Aim, Materials and Methods, Results, Discussion/Conclusion: Here we describe the results of high resolution identification of mutations and genetic alterations using deep sequencing for the analysis of PCLBCL, LT the presumed cutaneous counterpart of ABC-type Diffuse Large B-cell lymphoma. A combination of full transcriptome sequencing (RNA-seq; 8 tumors) and whole genome (mate-pair based) sequencing (DNA-seq; 9 tumors) yielded approx. 4 terabyte of sequencing data. These data were mapped to the human genome and subsequently subjected to a detailed in silico analysis. Mutation analysis (RNA-seq) confirmed the concept that constitutive NF- κ B/BCR activity is a characteristic of PCLBCL, LT (gain of function mutation in 5 of 8 pts). Deletion of a region covering 6q16-6q25 (harboring TNFAIP3 and PRDM1) and 9p21.3 (CDKN2A/B) were often encountered (in 5 resp. 8 of 9 pts.) while close inspection revealed a novel (unbalanced) translocation of CDKN2A/B with chr 6 (q24.1) in one patient. Many other novel translocations were identified, affecting (regulatory sequences of) known oncogenes, growth signaling factors and histone/chromatin modifiers but all seemingly patient specific. The only recurrent translocation (3pts) involved MYC and IGH (t(8;14)(q24;q32)) and is similar to sporadic Burkitt lymphoma (MYC class I breakpoint). Expression analysis showed the presence of a MYC translocation correlated with high MYC mRNA expression and permitted the identification of a MYC transcriptional gene signature. Our results demonstrate genetic heterogeneity in PCLBCL, LT, confirm the importance of NF- κ B signaling in this malignancy and identify (in addition to MYC) novel putative oncogenic drivers and therapeutic targets however requiring a personalized medicine approach.

4. ACQUIRED RESISTANCE TO THE HEDGEHOG PATHWAY INHIBITOR VISMODEGIB DUE TO SMOOTHENED MUTATIONS IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BASAL CELL CARCINOMA

T. Brinkhuizen^{1,6}, M.G. Reinders^{1,6}, M. van Geel^{1,2,6}, A. Hendriksen^{1,6}, A.D.C. Paulussen^{2,6}, V.J. Winnepenninckx^{3,6}, K.B. Keymeulen^{4,6}, P.M.M.B. Soetekouw^{5,6}, M.A.M. van Steensel^{1,2,6,7}, K. Mosterd^{1,6}
¹Department of Dermatology, ²Clinical Genetics, ³Department of pathology, ⁴Surgery, Division of Medical Oncology, ⁵Department of Internal Medicine, GROW, School for Oncology and ⁶Developmental Biology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands, ⁷From Immunos, Institute of Medical Biology, Singapore

Background: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common cancer in Caucasians. Aberrant activation of the Hedgehog (Hh) signaling pathway is a key event in the development of BCCs. Hh activity can be inhibited by vismodegib, a small molecule inhibitor which is approved for locally advanced (la) and

metastatic (m) BCC. However, primary and secondary acquired resistance is an upcoming problem. We analyzed the resistance in a 68-year old woman with a locally advanced BCC, who developed tumor regrowth 20 weeks after an initial response to vismodegib.

Methods: Mutation analysis of PTCH1 and SMO was performed on primary tumor tissue as well as on secondary developed tumors and on clinically responding skin.

Results: Histologic examination confirmed the presence of BCC in the newly developed tumors. A PTCH1 mutation was found both in the primary tumor and in the two newly developed tumor nodules. The recurrent tumor nodules harbored two SMO mutations (p.Trp281Leu and p.Val321Met) which were neither found in the primary BCC nor in the responding skin.

Conclusion: Our findings suggest that in this patient, two novel acquired SMO mutations resulted in resistance of the BCC to vismodegib. Alternating treatment schedules or combined therapies can be promising in this respect.

5. RANKING OF RISK FACTORS FOR CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA IN THE GENERAL POPULATION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

V.H.M.J. Joosten^{1,2}, N.W.J. Kelleners-Smeets^{1,2}, G.J. Dinant³, J.G.E. Smeets³, P.M. Steijlen^{1,2}, P.J. Nelemans⁴
¹Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands, ²GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands, ³Department of Family Medicine, CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht, the Netherlands, ⁴Department of Epidemiology, CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht, the Netherlands

Background: Early detection of melanomas can impact mortality substantially through identification of thinner tumours. Screening yield could be optimized by targeting high risk groups. In order to determine these groups, knowledge on risk factors and their relative importance is required.

Methods: A systemic search of literature published from 1992 until 2014 identified risk factors for melanoma in the general population. Case-control, cohort or cross-sectional studies that provided risk estimates and 95% confidence intervals were included. Measures of association were pooled with a random effects meta-analytic approach, and ranked according to the magnitude of their association with melanoma. Subgroup analyses were performed and heterogeneity was assessed.

Findings: In total, 4949 studies were reviewed of which 193 were included. There were 33 risk factors with a significant impact on melanoma risk in pooled analyses. Endogenous factors, such as atypical/common nevi, phenotype, family or personal

history of skin cancer and Parkinson's disease had high risk estimates. However, sun exposure as a marker of exogenous risk, exhibited a modest elevation of melanoma risk. Additionally, occupational exposure was even inversely associated with melanoma risk.

Interpretation: The divergence between high melanoma risk for endogenous and moderately elevated risk for exogenous factors is striking. These findings show contrary to common opinion, it is unmerited to appoint sun exposure as the primary focus of prevention campaigns. Genetic predisposition should thus be regarded as the major component in melanoma development. Prevention campaigns should therefore place more emphasis on education and possibly screening of high risk individuals.

6. MUTATION IN PIGA RESULTS IN CD52 NEGATIVE ESCAPE VARIANT IN SÉZARY SYNDROME PATIENT DURING ALEMTUZUMAB TREATMENT

W.H. Zoutman¹, I. Jedema², C.T.E. van der Fits¹, C.J.M. Halkes², M.H. Vermeer¹

¹Department of Dermatology, ²Department of Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Background/Aim, Materials and Methods, Results, Discussion/Conclusion: Sézary syndrome (SS) is a rare and aggressive type of cutaneous T-cell lymphoma. Previous studies showed that alemtuzumab, a monoclonal antibody directed against the glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchored protein CD52, is an effective treatment in SS. However, a minority of patients develop resistance due to loss of CD52 expression. We describe a SS patient who initially responded to alemtuzumab, but then developed progressive disease. Flow cytometry showed that initially 0.01% of CD4+ T-cells had lost GPI and CD52 expression. However, under treatment this escape variant expanded to 97%. Gene expression analysis of CD52 and genes involved in the GPI anchor biosynthesis revealed decreased expression of PIGA in GPI-, CD52- tumor cells. Mutational analysis showed a truncating splice site mutation in intron 2 (IVS2+2T > G) of transcript variant 1 (NM_002641.3) of the PIGA gene. This mutation leads to retention of intron 2 and introduction of premature termination codons, which induces nonsense mediated decay (NMD). Consistently in cells, containing this particular mutation, expression of PIGA non-coding transcripts variant 4 (NR_033835.1) and 5 (NR_033836.1) was observed, but not coding variant 1, which is essential for GPI anchor biosynthesis. This study shows that a small minority of CD52 negative tumour cells can already be observed in alemtuzumab naïve SS patients. Under alemtuzumab treatment this escape variant can expand leading to disease progression. We recommend to monitor GPI and CD52 expression under treatment. Furthermore, investigations on

combination treatments preventing the outgrowth of GPI-, CD52- escape variants under alemtuzumab treatment are clearly needed.

7. DEVELOPMENT OF AN IN VITRO MICROBIOME AND INFECTION MODEL

D. van der Krieken¹, T.H.A. Ederveen², S.A.F.T. van Hijum², P.T.J. Scheepers³, J. Schalkwijk¹, P.L.J.M. Zeeuwen¹

¹Department of Dermatology, ²Centre for Molecular and Biomolecular Informatics, ³Department for Health Evidence, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands

Background/Aim, Materials and Methods, Results, Discussion/Conclusion: Human reconstructed skin models are available to study defence mechanisms involved in host-microbial interactions between keratinocytes and resident commensals or opportunistic pathogens. These cellular models, however, are laborious and expensive, prone to uncontrolled bacterial overgrowth, and do not allow high-throughput screening. Therefore, we aimed to develop a completely new in vitro system that mimics human skin for bacterial growth, and can be used for high-throughput testing of individual microorganisms, or microbial ecology by metagenomic analysis. Microorganisms attach and live on the stratum corneum of our skin. In our newly developed model, human callus serves as substrate and nutrient source for bacteria. After 7 days of culturing, bacteria are collected for analysis. Bacterial survival is measured by colony forming units counting and by qPCR using strain-specific primers. Prior to genomic DNA (gDNA) isolation, the bacteria are treated with propidium monoazide (PMA) and exposed to light to eliminate gDNA originating from non-viable bacteria. We succeeded to mimic in vivo conditions of human skin by inoculating our model with human skin commensals (*S.epidermidis* and *P.acnes*), which survived for more than one week in vitro. Furthermore, known human pathogens (*S.aureus*, *P.aeruginosa*, and *S.pyogenes*) were tested and survived in this model. gDNA isolation and PMA-qPCR analysis were validated and optimized for microbiota analysis. We envision that our experimental setup can be used as a model for skin diseases linked to microbial colonisation. Future investigations will focus on modulation of 'disease-associated microbiomes' by stimulation of 'desirable' commensal bacteria to prevent expansion of pathogenic species.

8. KERATINOCYTE RESPONSE TO IL-9: A ROLE FOR IL-9 IN SKIN BARRIER DEFECTS IN AD?

J. Smits, H. Niehues, D. Rodijk-Olthuis, P. Zeeuwen, J. Schalkwijk, E. van den Bogaard
Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands

Background/Aim: Recently, a specialized subset of T-cells, called Th9 cells, dedicated to the production of interleukin-9 (IL-9), has been identified. In atopic dermatitis (AD) patients, Th9 cells and IL-9 expression levels are elevated and correlated to disease severity. IL-9R signaling affects gut epithelial barrier function, thereby driving experimentally-induced colitis. We hypothesized that IL-9 could have a similar effect on barrier function in the skin, thereby contributing to AD pathophysiology. Here we analyzed the effects of IL-9 on epidermal differentiation, keratinocyte proliferation and expression of inflammatory mediators.

Methods: Monolayers of keratinocytes and human skin equivalents (HSEs) were stimulated with IL-9 and/or Th2 cytokines (IL-4/IL-13). Gene and protein expression was analyzed by qPCR, western blot and immunohistochemistry.

Results: We found a strong reduction of involucrin and loricrin protein expression in HSEs by IL-4/IL-13, but this effect was much weaker for IL-9. IL-9 had no effect on epidermal thickness or proliferation, while IL-4/IL-13 cytokines significantly increased the number of Ki-67 positive cells. No effect of IL-9 on AD-related keratinocyte cytokine and chemokine expression levels was found.

Discussion: Classic Th2 cytokines (IL-4/IL-13) rather than IL-9 were shown to be the major regulators of skin barrier protein expression, keratinocyte proliferation and chemokine expression. Therefore, the contribution of IL-9 to the pathogenesis of AD probably lies within the regulation of the immune response and not in an effect on the epidermal compartment.

9. SHRIMP ALLERGIC PATIENTS AT RISK WHEN EATING MEALWORM

H.C.H.P. Broekman^{2,3}, K.C.M. Verhoeckx^{1,2,3}, C.F. den Hartog Jager^{2,3}, M. Gaspari⁴, G.A.H. de Jong¹, A.G. Kruizinga^{2,3}, G.F. Houben^{1,2,3}, A.C. Knulst^{2,3}

¹TNO, Zeist, the Netherlands, ²Dep. Dermatology/Allergology, University Medical Center Utrecht (UMCU), Utrecht, the Netherlands, ³Utrecht Center for food Allergy (UCFA), Utrecht, the Netherlands, ⁴Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università 'Magna Graecia' di Catanzaro, Catanzaro, Italy

Background: Strategies are being developed to change the current agricultural practices by creating more sustainable and climate resistant crops to ensure an adequate food supply in the future. Also other alternative and sustainable protein sources like mealworms, are being explored for the production of food and feed. However, before novel products can be launched on the market the assessment of food safety is vital. One of the key aspects of food safety for protein sources is the possible risk to develop food allergy. Method: TNO together with the University Medical Center Utrecht developed a risk assessment strategy to assess the allergenicity of novel food proteins and applied this to. Fifteen

shrimp allergic patients, were tested on their allergic reaction to mealworm protein extracts using skin prick tests (SPT), serology, immunoblot, basophil activation test (BAT) and Double Blind Placebo-Controlled Food Challenge (DBPCFC).

Results: Shrimp allergy was based on history, SPT, specific IgE and specialist opinion. The mean age was 38 years and 47% was male. Symptoms to shrimp ranged from oral allergy symptoms to anaphylactic shock. Mean sIgE to shrimp was 13 kU/L, (range 0,37 kU/L to 53,3 kU/L.) All patients reacted positive to mealworm in SPT, serology, immunoblot or BAT and were therefore included in DBPCFC. Thirteen of fifteen patients reacted positive in DBPCFC to mealworm.

Conclusion: All shrimp allergic patients were sensitized to mealworm. Thirteen out of fifteen shrimp allergic patients had a positive DBPCFC to mealworm. So shrimp allergic patients are at risk when eating mealworm.

10. PREDOMINANCE OF INFLAMMATORY AND IMMUNE REGULATORY PROTEINS IN LESIONAL SKIN – INSIGHTS INTO HIDRADENITIS SUPPURATIVA IMMUNOPATHOLOGY

I. Deckers¹, M. Devalaraja², H. Sangane², S. Price³, S. Eketjall⁴, Z. Brohawn⁵, C. Morehouse⁵, C. Ward⁵, L. Webber², Z. Berke⁶, E. Prems¹

¹Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands, ²Emerging Innovations Unit-IMED, ³Drug Safety and Metabolism-IMED, ⁴Translational Science Center – PHB-IMED, ⁵Translational Sciences, MedImmune, ⁶Protein Biomarker Group – PHB-IMED

Background/Aim: Hidradenitis suppurativa (HS) is chronic skin disease with painful nodules, abscesses and fistulas in inverse body areas, with a prevalence of ~1%. HS pathogenesis is poorly understood and is thought to originate in follicular infundibulum due to unknown etiology. We hypothesized that interleukin (IL)-1 α originating from keratinocytes of the infundibulum initiate an inflammatory cascade that further activates IL-1 β , IL-8, and IL-17, leading to a predominant neutrophil influx causing a significant disease burden. We aimed to gain molecular insights into HS pathology and therefore collected blood, plasma and lesional skin from HS subjects (n = 25) with matching samples from healthy volunteers (n = 10). These samples were used to obtain RNA-Seq, cytokine and protein array data. Consistent with the hypothesis, IL-1 α , IL-1 β , IL-8, and members of IL-17 family cytokines were significantly elevated in lesional skin homogenates. This was further confirmed by immunohistochemistry for IL-1 α . However, there was no systemic inflammation as reflected by minimal changes in plasma cytokines. Most interestingly, a dominant plasma cell and B cell signatures were most evident in lesional skin. This study confirms, now at the RNA-Seq level, previous findings on the expression of above-mentioned cytokines in HS lesions.

11. ANTI-P200 PEMPHIGOID: A NEW ENTITY IN THE SPECTRUM OF AUTOIMMUNE BULLOUS DISEASES

J.M. Meijer¹, G.F.H. Diercks¹, E. Schmidt²,
H.H. Pas¹, M.F. Jonkman¹

¹Center for Skin Blistering Diseases, Department of Dermatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands, ²Department of Dermatology, University of Luebeck, Luebeck, Germany

Background: In recent years a new entity in subepidermal autoimmune bullous diseases is identified: anti-p200 pemphigoid, with autoantibodies against a 200-kDa protein in the basement membrane zone (BMZ). The pathogenic autoantigen has to be defined, antibodies against laminin $\gamma 1$ may play a role. Although a rare disease with only 50 cases published worldwide, many patients are likely misdiagnosed with BP, however histopathology and clinical course differ. Here we present the first case series in the Netherlands.

Materials and Methods: Patients who met criteria for anti-p200 pemphigoid were selected from our biobank based on a n-serrated IgG BMZ deposition pattern in skin and floor staining pattern of serum on salt-split skin substrate. To discriminate anti-p200 patients from anti-laminin-332 patients, we performed knock-out analysis using skin biopsies deficient in either collagen type VII or laminin-332. Sera that bound both skin substrates were then confirmed to be anti-p200 pemphigoid by immunoblot and/or ELISA. Histopathology was performed of lesional skin.

Results: We identified nine patients with anti-p200 pemphigoid. The clinical presentation mimicked bullous pemphigoid, most patients presented with itch, tense blisters, erythematous plaques and erosions. Remarkably, the hands and feet were predilection sites for development of the lesions. Histopathology showed a subepidermal split with infiltration of mainly neutrophils, unlike bullous pemphigoid.

Discussion/conclusions: The autoantigen of anti-p200 pemphigoid still needs to be identified, however differentiation of this entity is of importance because of a usually benign clinical course. Based on our findings we expect an incidence around 2% of all subepidermal autoimmune bullous diseases.

12. FRACTIONAL CO2 LASER ASSISTED DELIVERY OF TOPICAL ANESTHETICS: A RANDOMIZED CONTROLLED SUBJECT BLINDED PILOT STUDY

A.A. Meesters¹, M.M. Bakker¹, M.A. de Rie^{1,2},
A. Wolkerstorfer¹

¹Department of Dermatology & the Netherlands Institute for Pigment Disorders, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands, ²Department of Dermatology, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Background/Aim: Many dermatologic procedures are performed under local anesthesia. Anesthesia of large surfaces often remains problematic. Enhanced penetration of topical lidocaine has been shown after ablative fractional laser (AFXL) pretreatment. Our aim was to assess the anesthetic effect of two regularly used local anesthetics with and without AFXL pretreatment.

Methods: In ten healthy subjects, four 1x1cm test regions on the back were randomized to [I]AFXL pretreatment (fractional CO₂ laser, 5% density, 2.5mJ/microbeam) followed by topical application of articaine hydrochloride 40mg/ml + epinephrine 10 μ g/ml solution (AHES) under occlusion, [II]AFXL pretreatment followed by lidocaine 25mg/g + prilocaine 25mg/g cream (EMLA) application, [III]sham AFXL (AFXL pass adjacent to test region) followed by AHES application and [IV]sham AFXL followed by EMLA application. After ten minutes, a pain stimulus (AFXL 35mJ/microbeam) at each region was given. Pain was scored on a 0-10 visual analogue scale (VAS) after each stimulus.

Results: Median VAS scores were [I] 2.35, [II] 3.15, [III] 4.55 and [IV] 4.35. VAS scores were significantly lower for region [I] ('AFXL'+ 'AHES') vs. region [II] ('AFXL'+ 'EMLA'; $p < 0.01$) and vs. region [III] ('sham AFXL'+ 'AHES'; $p < 0.01$). VAS score was not significantly different for region [II] ('AFXL'+ 'EMLA') vs. region [IV] ('sham AFXL'+ 'EMLA').

Conclusion: AFXL pretreatment increases the efficacy of AHES. The use of very low AFXL settings and ten minutes incubation time is sufficient for substantial pain reduction. This does not apply for EMLA. We assume a liquid solution gives better anesthesia than a cream on AFXL pretreated skin. Further research should determine the efficacy of this method compared to standard topical anesthesia.

13. THE USE OF SYMPTOM OUTCOME MEASUREMENT INSTRUMENTS IN ATOPIC DERMATITIS RESEARCH. A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

L.A.A. Gerbens¹, J. Chalmers², H. Nankervis²,
N. Rogers², K. Thomas², P.I. Spuls¹

¹Academic Medical Centre Amsterdam, the Netherlands, ²University of Nottingham, United Kingdom

Background/Aim: It was agreed by consensus as part of the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) initiative that symptoms should be one of the four domains included in the core outcome set (COS) for measuring atopic dermatitis (AD) in clinical trials. The first stage in establishing what symptom outcome measurement instrument(s) should be recommended for COS is to identify how symptoms have been measured in published AD treatment randomized controlled trials (RCTs).

Methods: The Global Resource for Eczema Trials (GREAT database) was searched to identify RCTs that measured AD symptoms. Composite scales measuring both symptoms and signs were included. Outcomes were the proportion of RCTs reporting

AD symptoms, what symptoms were measured and what instruments were used for measuring them.

Results: 350 RCTs on AD treatments were identified, of which 275 (79%) reported symptoms. Virtually all reported itch (98%) most commonly measured by a visual analogue scale (VAS). Sleep loss was the second most commonly reported symptom (60%). Approximately half of trials that reported symptoms did so by using SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) (47%). However, most reported only the total score and not individual scores for symptoms (74%).

Conclusion: Symptoms are commonly reported in AD trials but often as part of a composite instrument. It has been agreed that symptoms should be a core outcome domain for AD trials but it is not possible to extract symptoms only data from most published studies. Future trials should present patient reported symptoms scores separately and in more detail.

14. ANTI-MELANOMA IMMUNITY AND LOCAL CLINICAL RESPONSES OF STAGE III-IV MELANOMA PATIENTS TREATED WITH MONOBENZONE AND IMIQUIMOD; A PHASE 2A TRIAL

H.E. Teulings^{1,2}, E.P.M. Tjin¹, S. van der Kleij², K.J. Willemsen¹, S. ter Meulen³, E.H. Kemp⁴, J.P.W. van der Veen¹, O. Nieweg³, J.A. van der Hage³, G.N. Relyveld², R.M. Luiten¹

¹Department of Dermatology, Academic Medical Center University of Amsterdam, the Netherlands, ²Departments of Dermatology² and Surgical Oncology³, Antoni van Leeuwenhoek Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands, ⁴Department of Human Metabolism University of Sheffield, United Kingdom

Background: Recent developments show that immunotherapy is a promising approach to treat advanced melanoma. However, clinical responses are limited by existing tolerance to melanoma antigens. We have developed monobenzene-based therapy that induces specific immunity against melanocytes and melanoma cells based on the vitiligo-inducing ability of monobenzene combined with immune stimulating adjuvants.

Aim: To study the local clinical and immunological effects of monobenzene and immune stimulating adjuvant imiquimod (MI) as local therapy in melanoma patients.

Methods: We performed a clinical trial in stage III/IV melanoma patients with cutaneous melanoma metastases. Treatment consisted of daily monobenzene and three times per week imiquimod applications to cutaneous melanoma metastases and adjacent skin during at least 12 weeks. Clinical efficacy was based on the number of cutaneous metastases in the treated area at t=12 weeks, as compared to the number of lesions at baseline, using adapted RECIST criteria. Every 4 weeks, local and systemic induction of melanoma/melanocyte specific

immunity by MI therapy was evaluated Results and conclusions: 25 melanoma patients were included of whom 21 were evaluable for the primary endpoint t=12 weeks. We observed partial regression of cutaneous melanoma metastases in 8 out of 21 evaluable patients and stable disease in 1 patient. Also, induction of melanoma-specific T cell responses were detected in 10 of 16 patients and local antibody responses in 8 of 15 patients. These results show that therapy with monobenzene and imiquimod of cutaneous metastases can induce both local and systemic anti-melanoma immunity in treated patients with 35% partial response.

15. EVALUATION OF DRIED BLOOD SPOTS WITH A MULTIPLEX ASSAY IN ATOPIC DERMATITIS

J. Thijs¹, S. Nierkens², C. Bruijnzeel-Koomen¹, E. Knol^{1,3}, B. Giovannone¹, M.S. de Bruin-Weller¹, D.J. Hijnen¹

¹Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, the Netherlands, ²U-DAIR and Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, the Netherlands, ³Department of Immunology, University Medical Center Utrecht, the Netherlands

Background/Aim: Serum TARC levels are currently used as a biomarker for disease severity in atopic dermatitis (AD). However, the correlation between serum TARC levels and disease severity is only moderate. We recently showed that a panel of serum biomarkers (including TARC, MDC, PARC, IL-22, IL-16 and sIL-2R) shows better correlation to disease severity compared to a single biomarker. Dried blood spots (DBS) - drops of capillary whole blood collected from finger stick - represent a minimally invasive alternative to venipuncture that facilitates the collection of bloods samples by research participants at home. We investigated the use of DBS as a method for collecting biomarkers in AD patients.

Materials and Methods: We collected DBS from 17 adult AD patients with mild to moderate disease and four healthy controls. 73 biomarkers were investigated using a multiplex approach. In addition to DBS samples, serum was collected and disease severity was determined using EASI score.

Results: All 73 biomarkers were detectable in DBS. Six out of seven biomarkers from the above mentioned panel, showed increased levels in DBS from AD patients compared to healthy controls. Moreover, 7/73 biomarkers determined in DBS showed statistically significant correlations to disease severity.

Discussion/Conclusion: Our results suggest that a panel of biomarkers determined in DBS can replace the assessment of disease severity by clinical severity measures such as SCORAD and EASI. It offers an objective measure for disease severity in AD, which will improve monitoring of patients in clinical trials and make outcome measures more comparable.

16. LOW SERUM VITAMIN D LEVELS IN ADULT PATIENTS WITH DIFFICULT-TO-TREAT ATOPIC DERMATITIS: RECOMMENDATIONS FOR DAILY PRACTICE

L.F.M. Ariens, J. van der Schaft, D.J. Hijnen, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, M.S. de Bruin-Weller
Department of Dermatology and Allergy, University Medical Center Utrecht

Background/Aim: Studies implicated the importance of vitamin D in innate immune defense and pathogenesis of allergic diseases. Studies on the association between atopic dermatitis (AD) severity and serum vitamin D levels showed contradictory results. Most studies were performed in small groups and AD severity was based on only one measurement of a clinical score. The aim of this study was to investigate the serum vitamin D levels in adult patients with difficult-to-treat AD.

Methods: Vitamin D levels were measured in 341 adult patients with AD who visited the in-and out-patient clinic. Patients were classified afterwards as difficult to treat AD when they used oral immunosuppressive drugs and/or were admitted to hospital for AD treatment within one year before of after the vitamin D measurement. Patients with adequate response to topical treatment in an out-patient setting served as control group.

Results: Serum vitamin D level was significantly lower in patients with difficult-to-treat AD (53 nmol/L (SD29)) compared to controls (65 nmol/L (SD30)) ($p = 0.002$). In patients with difficult-to-treat AD, 25.5% had deficient vitamin D levels, compared to 12.1% of the controls. In the total group of patients, serum vitamin D levels were sufficient (≥ 50 nmol/L) in 188 (55.1%), insufficient (30-49 nmol/L) in 87 (25.5%) and deficient (< 30 nmol/L) in 66 (19.4%), respectively. AD was classified as difficult-to-treat in 184 (54%) patients.

Discussion/Conclusion: Patients with difficult-to-treat AD had a higher risk of deficient serum vitamin D levels. Therefore, it is recommended to determine serum vitamin D levels in this group of patients.

17. PIIIINP SCREENING FOR THE DETECTION OF LIVERFIBROSIS IN PSORIASIS PATIENTS TREATED WITH METHOTREXATE. DAILY PRACTICE USE AND CLINICAL IMPLICATIONS

J. van den Reek¹, S. Menting², A. Heijboer³, T. van Herwaarden⁴, F. Sweep⁴, L. de Jong⁵, M. Otero¹, W. Janssen¹, R. Dhaliwal², P. Spuls², E. de Jong¹

¹Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands, ²Department of Dermatology, AMC, Amsterdam, the Netherlands, ³Endocrine Laboratory, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, ⁴Department of Laboratory Medicine, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands, ⁵Department of Dermatology, Gelderse Vallei Hospital, Ede, the Netherlands

Background: Methotrexate is an important systemic treatment for psoriasis, but a possible related risk of liver fibrosis is a major concern. Currently, non-invasive markers for liver fibrosis like P₃NP exist. Objectives: To describe the daily practice use and implications of P₃NP measurements in psoriasis patients using methotrexate in 3 hospitals in the Netherlands between 2006-2012. We determined the proportion of patients with normal or elevated P₃NP series and their follow-up. Correlations with elevated P₃NP series and BMI, liver function tests, alcohol use, folic acid use, and hepatic steatosis were analyzed.

Methods: Data were collected retrospectively from patient files. Descriptive statistics were used to describe patient and treatment characteristics, P₃NP-series and their correlation with outcomes of further diagnostics.

Results: We identified 397 patients of whom 60 were shown to have confounders (e.g. arthritis). Of patients with at least 3 P₃NPs (without confounders), 41 patients had elevated, and 142 patients had non-elevated P₃NP series. In patients with elevated P₃NP series, 13 liver biopsies were taken showing mild fibrosis in two patients. Two patients underwent a fibroscan, revealing severe liverfibrosis (F3). Twenty-one ultrasounds were made in 17 patients, this revealed hepatic steatosis in 12 patients (71%). Conclusions: Based on complete P₃NP series, 71% of patients did not need referral for liver biopsy. Follow-up investigations detected mainly hepatic steatosis whereas severe liver fibrosis was infrequent. Re-evaluation of the value of P₃NP in monitoring liver fibrosis in psoriasis patients using methotrexate is important.

18. SKIN-ON-CHIP: INTEGRATING SKIN-TISSUE AND MICROSYSTEMS ENGINEERING

L.I.J.C. Bergers^{1,2}, T. Waaijman¹, T.D. De Gruij³, A. Van De Stolpe², R. Dekker^{2,4}, S. Gibbs^{1,5}

¹Departments of Dermatology and ³Medical Oncology, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, ²Philips Research, Eindhoven and ⁴Department of Microelectronics, Delft University of Technology, Delft, the Netherlands, ⁵Department Oral Cell Biology, Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

Background/Aim: All skin disease has an underlying immune component e.g. skin-cancer, fibrosis, allergy. Therefore animal models or simple petri-dish tissue cultures are inadequate for studying these complex human interactions. Microsystems engineering offers dynamic control of the tissue microenvironment, enabling better in-vitro models. Here, we aim to create a microsystem suitable for studying interactions between immune cells migrating into and out of human skin tissue. **Methods:** A device has been designed with two channels separated by a microporous membrane. The membrane supports tissue culture on both sides to mimic the blood vessel-skin tissue interface through which



immune cells migrate. Using a numerical model we designed the microfluidics system to mimic blood flow. Novel waferscale microfabrication and laser machining were employed to create interchangeable membranes and microfluidics device. For preliminary device validation we performed microbead flow experiments. Biocompatibility was validated by culturing skin-equivalent and endothelium on the membrane (primary keratinocytes, fibroblasts, HUVECs). The morphology was compared to native skin (histology). To validate that cells may migrate through the membrane, a chemotactic assay was performed using THP-1 monocytes.

Results: We show 1) measured flow resembles designed flow; 2) the cultured tissues closely resemble native tissue; and 3) immune cells migrate through the membrane.

Conclusion: the realized microsystem mimics the blood flow and is compatible with skin tissue engineering and immune cell migration. Hence, it is suitable for immunological assays involving skin tissue. Future steps will address incorporation of immune cells into the skin equivalent, and the integration of biomarker readouts into the device.

19. ADIPOSE ENDOTHELIAL CELLS AS AN ALTERNATIVE TO DERMAL ENDOTHELIAL CELLS FOR SKIN TISSUE ENGINEERING

H.N. Monsuur^{1,2}, L.J. van den Broek¹, F.B. Niessen^{2,3}, P. Koolwijk⁴, S. Gibbs^{1,2,5}

¹Department of Dermatology, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands², Research Institute MOVE, Amsterdam, the Netherlands,

³Department of Reconstructive and Hand Surgery, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands,

⁴Department of Physiology, Institute for Cardiovascular Research (ICaR-VU), VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands,

⁵Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for dentistry (ACTA), Amsterdam, the Netherlands

Background: Regenerative medicine strategies are being developed to treat patients with difficult to heal wounds, such as deep burns. For large wounds, donor skin can be limiting. Therefore, tissue engineered skin substitutes are being developed. Quick vascularization is essential for graft take. Adipose tissue (AT) may provide an excellent source for endothelial cells (EC) for vascularization. Here we studied their characteristics and angiogenic potential and compared them to dermis-derived EC (Dermal-EC).

Methods: CD marker and angiogenic receptor expression on Dermal-EC and AT-EC were determined. The ability of EC to proliferate, migrate and sprout was investigated, both at basal level and after stimulation with pro-angiogenic factors bFGF or VEGF. Secretion levels of angiogenic cytokines were determined at basal level and after TNF α activation.

Results: CD marker expression is similar in both cell populations. Proliferation in response to both bFGF and VEGF was only 1.8 fold higher ($p < 0.01$

or $p < 0.001$) for Dermal-EC. Both EC populations showed similar migration rate upon bFGF stimulation. Dermal-EC showed 1.5 fold more sprouting compared to AT-EC in fibrin matrices upon bFGF ($p < 0.05$), but only 1.2 fold after VEGF ($p = 0.06$) stimulation. The secretion profile of angiogenic cytokines for Dermal- and AT-EC were similar.

Conclusion: Dermal-EC and AT-EC respond similarly to stimuli as shown by their proliferative, migratory and angiogenic capacity. Notably, isolation and culture of sufficient amounts of Dermal-EC is a relevant limiting factor which needs to be taken into account. Therefore, AT-EC may provide an excellent alternative, readily available source of endothelial cells for skin tissue engineering.

20. UNRAVELING THE TRANSCRIPTIONAL PROGRAM CONTROLLED BY TRANSCRIPTION FACTOR P63 DURING EPIDERMAL KERATINOCYTE DIFFERENTIATION PROVIDES NOVEL CANDIDATE GENES AND REGULATORY ELEMENTS FOR GENETIC STUDIES OF SKIN DISEASES

E.N. Kouwenhoven¹, M. Oti², S. van Heeringen², H.G. Stunnenberg³, H. van Bokhoven¹, H. Zhou^{1,2}

¹Department of Human Genetics, Nijmegen, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands,

²Department of Molecular Developmental Biology, Faculty of Science, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands, ³Department of Molecular Biology, Faculty of Science, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands

Background: Orchestrated spatial and temporal gene regulation during embryonic development is essential for proper organogenesis, such as the formation of epithelial-related structures including the epidermis, limbs and craniofacial tissues. Transcription factor p63 is a key regulator in epithelial development. In humans, heterozygous mutations in TP63 are associated with seven clinical conditions that are characterized by three major hallmarks: limb malformations, orofacial clefting and ectodermal dysplasias. The epidermis is one of the affected epithelial structures in p63-associated disorders. However, mutations in TP63 only explain the causative defect in a minority of patients with phenotypes resembling p63-associated syndromes. By epigenomics profiling, we determined the p63-regulatory gene network that controls epidermal differentiation using an in vitro 2D differentiation system of skin keratinocytes that mimics epidermal stratification in vivo. Transcriptome analysis identified clusters of differentially regulated genes during epidermal differentiation with distinct functions and associated to specific skin disease phenotypes. We identified single and clustered p63 bound enhancers of which a subset was active as determined by the presence of the active enhancer mark H3K27ac. H3K27ac occu-

pancy at p63 binding sites showed clear correlation with gene transcription. These p63-regulated genes are not only involved in the initiation of keratinocyte differentiation as demonstrated previously but also in terminal differentiation and are known disease genes for specific skin phenotypes. In summary, our data provides a comprehensive catalogue of genes and regulatory regions relevant during epidermal differentiation that can be used for prioritization of genomic data to search for causative genes of skin diseases and other p63-related disorders.

21. ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN MUCOSA OF PEMPHIGUS FOLIACEUS PATIENTS

A. Poot, D. Kramer, H.H. Pas, M.F. Jonkman
Department of Dermatology, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, the Netherlands

Background/Aim: Pemphigus foliaceus (PF) is an autoimmune blistering disease, characterized by cutaneous blisters due to the presence of anti-desmoglein 1 (Dsg 1) IgG autoantibodies. Mucosal tissue in PF, unlike in pemphigus vulgaris (PV), is clinically unaffected, since high levels of Dsg 3 expression in this tissue compensates for functional loss of Dsg 1. Despite its normal aspect, immunofluorescence microscopy studies of PF mucosa have revealed that Dsg 1 is clustered along the mucosal cell surface. In the current study we aim to determine if this altered Dsg 1 distribution is accompanied by ultrastructural changes.

Materials and Methods: Mucosal biopsies of 4 PF patients, 4 healthy controls and 2 PV patients were included. We analyzed Dsg1 distribution by immunofluorescence microscopy on immunostained cryosections, and ultrastructural changes by electron microscopy on ultrathin epon-embedded sections.

Results: Dsg 1 immunostainings confirmed the clustered appearance of Dsg 1 along cell surfaces in PF mucosa. At the ultrastructural level we found widening of the intercellular space in PF mucosa, but not to the extent of acantholysis. Desmosomes were intact but smaller in PF mucosa compared to control mucosa. These changes were most apparent in the lower spinous layers where Dsg1 clustering was most abundant. The number of desmosomes was not reduced in PF mucosa, such as in lesional PV mucosa.

Discussion/Conclusion: Decreased desmosomal size and increased intercellular widening in clinically unaffected PF mucosa indicate that anti-Dsg1 IgG affects desmosomes assembly and cell-cell adhesion in mucosal epithelium, but not to the extent of acantholysis and overt pathology.

22. INCIDENCE RATES AND TUMOR CHARACTERISTICS OF METASTASIZED SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS

M. Westhuis, E.I. Plasmeijer, K.D. Quint, J.N. Bouwes Bavinck, R.E. Genders
Department of Dermatology, Leiden University Medical

Center, Leiden, the Netherlands

Background: Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients show more aggressive behavior with a greater tendency toward deep invasion, local recurrences and possibly metastasis in comparison with the immunocompetent population. Objective. To investigate the incidence of metastasized squamous cell carcinoma in kidney transplant recipients and its related risk factors.

Methods: 15 patients developed a metastasized squamous cell carcinoma of all patients transplanted in the LUMC between March 1966 and October 2007. Cumulative incidences were calculated using Kaplan-Meier analyses. Odds ratios were calculated to compare tumor characteristics.

Results: The lifetime incidence of squamous cell carcinoma metastasis is 5.7%. The risk for a first squamous cell carcinoma to metastasize is 2.7%. The overall risk for a random de novo carcinoma to metastasize is < 1.0%. Tumors in the head/neck region more often show metastatic behavior (OR 1.7; 95% CI 0.5-5.9). Other risk factors are size > 20 mm (OR 3.5; 95% CI 0.8-16.3), poor differentiation grade (OR 4.0; 95% CI 0.4-44.6), desmoplasia (OR 5.4; 95% CI 1.6-18.4), deep infiltration beyond dermis ($p < 0.001$), ulceration (OR 7.1; 95% CI 1.9-27.3) and perineural invasion (OR 3.7; 95% CI 0.3-44.1).

Conclusion: Risk factors for metastasis are in agreement with those known from literature. However, this study showed no increased metastasis risk of squamous cell carcinoma in kidney transplant recipients in comparison with earlier published data in the immunocompetent population.

23. IN VIVO RESTORATION OF TYPE VII COLLAGEN EXPRESSION IN HUMAN-SKIN-GRAFT MOUSE MODEL UPON ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE-MEDIATED EXON SKIPPING

J. Bremer¹, P.C. van den Akker², M.F. Jonkman¹, A. Aartsma-Rus³, A.M.G. Pasmooij¹

¹Departments of Dermatology and ²Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands, ³Department of Human Genetics, University Medical Center Leiden, the Netherlands

Background: Recessive dystrophic epidermolysis bullosa generalized severe (RDEB-gen sev) is caused by recessive null mutations in COL7A1, the gene for type VII collagen (C7). The absence of C7 leads to blistering of the epithelium upon trivial trauma. Because most exons of COL7A1 are in-frame and the triple-helical domain has a repetitive amino acid sequence, this gene seems a perfect candidate for antisense oligonucleotide (AON)-mediated exon skipping. Previously, we showed exon skipping of the target exon on the RNA level in vitro resulting in restoration of C7 expression in 30-50% of patient's cells. In this study we examined the systemic effects of specific 2'-O-methyl phosphorothioate AONs upon subcutaneous injections in vivo. Well-differentiated normal human control and patient



skin grafts were grown out of primary fibroblasts and keratinocytes on the back of athymic nude mice. Twelve mice were grafted, six control grafts, and six patient grafts. In each arm, four were treated with two AONs (five times a week 50 mg/kg/AON for eight weeks) and two received saline solution as control. The injections were subcutaneously administered at 7 cm distance of the graft. After the treatment phase, the skin grafts were harvested, cryosections were cut and stained for C7 expression. Restoration of C7 expression was observed in the patient skin grafts treated with AONs, whereas in the untreated skin grafts the staining was negative. Systemically administered AONs are capable of inducing COL7A1 exon skipping in vivo. These results indicate that AON-mediated exon skipping might be feasible as a therapeutic approach for RDEB-gen sev.

24. DEVELOPMENT OF AN EX VIVO HUMAN SKIN BARRIER REPAIR MODEL

T. Berkers, M.O Danso, A. Mieremet, F. Hausil, J.A. Bouwstra

Division of Drug Delivery Technology, LACDR, Leiden University, the Netherlands

Background/Aim: Currently, the effect of formulation on skin barrier repair is mainly studied using animals, but animal skin is very different from human skin. Therefore, in this study the aim was to develop an ex vivo human skin model to test novel formulations on skin barrier repair.

Materials and Methods: Stratum corneum (SC) of ex vivo human skin was removed by cyanoacrylate stripping and the skin was cultured in an incubator at 32°C or 37°C. The differentiation process and skin barrier were analysed using immunohistochemistry staining and lipid analysis. The results were compared to native human skin.

Results: After 8 days of culture, explants regenerated SC with as similar number of cell layers as in native human SC. At 37°C, the expression of epidermal differentiation proteins was comparable to that of native human skin with the exception of the barrier protein involucrin. At 32°C, early differentiation was delayed, but terminal differentiation proteins were similarly expressed as in stripped explants cultured at 37°C. Regarding barrier properties, SC lateral lipid organization was less dense in regenerated SC compared to the native SC. Additionally, explants cultured at both temperatures had all ceramide classes present, similarly to native human SC.

Discussion/Conclusion: In conclusion, the removal of SC from ex vivo skin and culture for 8 days at 37°C generates an ex vivo human skin model which possesses many similarities in epidermal properties to native human skin. Therefore this model has the potential to be used in studying skin barrier repair.

25. PEMPHIGUS VULGARIS AUTO-ANTIBODIES INDUCE INVAGINATIONS AND PROTRUSIONS OF CELL MEMBRANES

E. Sokol^{1,2}, D. Kramer², A.M. Nijenhuis², J. Kuipers¹, G.F. Diercks², M.F. Jonkman², B.N.G. Giepmans¹, H.H. Pas²

¹Departments of Cell Biology and ²Dermatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands

Background: Introduction: Pemphigus vulgaris (PV) is a life-threatening disease where auto-antibodies against desmogleins (Dsgs) 3 and 1 cause loss of cell-cell adhesion that manifests as intra-epithelial blistering. Dsgs are transmembrane adhesion molecules in desmosomes that link keratin filaments of neighboring cells to each other. The most prominent reported finding in pemphigus is the redistribution of targeted Dsgs into large clusters in patient skin and into linear arrays in cultured cell monolayers. The pathomechanism of blistering herein needs further study.

Aim: We aim to define the exact subcellular changes induced by pemphigus IgG. **Approach:** Correlative light and electron microscopy (CLEM) and large scale electron microscopy ('nanotomography') were implemented to monitor changes in primary human keratinocytes exposed to pemphigus IgG and in patient skin.

Results: In primary human keratinocytes, PV IgG induced Dsg3 internalization and re-localization into linear arrays which run perpendicular from the cell membrane. Ultrastructurally, linear arrays present invaginations of one cell (donor) into another (acceptor) where cell membranes are in close contact giving an impression of double membrane structures. Keratin filaments end up in these invaginations only on the side of the acceptor cell, suggesting that the acceptor cell pulls the donor cell inside. The time-dependent formation of arrays was video-recorded. Using nanotomography-ultrastructural zooming in and out of patient skin reminiscent of 'Google Earth' - we found abundant double membrane structures in patient tissue.

Conclusion: We conclude that the double membrane structures both in cells and patient tissue are induced by pemphigus IgG, most likely through cross-linking of opposite Dsgs.

26. FIRST EXPERIENCE WITH EXTENDED RELEASE TACROLIMUS IN THE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH SEVERE RECALCITRANT ATOPIC DERMATITIS: ADDITIONAL VALUE OF FARMACOGENETICS?

J. van der Schaft¹, R.H.N. van Schaik², D.J. Hijnen¹, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, M.S. de Bruin-Weller¹

¹Department of Dermatology and Allergology, University Medical Center Utrecht, the Netherlands, ²Department of Clinical Chemistry, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands

Background: As the number of patients with severe recalcitrant atopic dermatitis (AD) and non-responsiveness and/or side effects to commonly used immunosuppressive drugs increases, a search for alternative treatment options is necessary. Extended release (ER) tacrolimus, an alternative oral calcineurin inhibitor, is an interesting potential treatment option, as the safety profile seems more favorable compared to cyclosporine A. A single nucleotide polymorphism in cytochrome P450 has been consistently associated with tacrolimus dose requirement.

Methods: Nine adult patients with severe recalcitrant AD patients were treated with ER-tacrolimus for 6 months. Genotype analysis was performed to assess pharmacokinetic variability. Disease activity was monitored using the Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) score and level of serum thymus and activation-regulated cytokine (sTARC).

Results: Genotype analysis showed 4 expressers and 5 non-expressers of CYP3A5. Serum tacrolimus concentration was significantly lower in expressers compared to non-expressers ($p = 0.05$) using comparable doses of ER-tacrolimus (in mg/kg). Mean SASSAD (SD) scores decreased from 31 (9.8) to 15 (7.2) ($p = 0.02$) and mean sTARC levels (SD) from 3088 (1460) pg/mL to 1245 (921) pg/mL ($p = 0.02$) after two weeks of treatment. Two out of nine patients discontinued ER-tacrolimus within six months due to gastro-intestinal symptoms and serum creatinine level increase, respectively. After six months of treatment, disease activity remained stable in the remaining seven patients.

Discussion/Conclusion: Treatment with ER-tacrolimus can be considered in patients with severe recalcitrant AD. Pharmacogenetics can be useful for defining an optimal start dose.

27. LGR5+ AND LGR6+ STEM CELLS AND THEIR PROGENY IN THE SKIN AFTER UV EXPOSURE

G.C. van de Glind, H.G. Rebel, C.P. Tensen, F.R. de Gruijl

Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Background: Recently, Lgr5+ and Lgr6+ epidermal stem cells were discovered in mouse. Both reside in the hair follicle, and Lgr6+ cells also occur in the interfollicular epidermis (IFE). Progeny of Lgr5+ cells is restricted to the hair follicle.

Aim: Investigate responses of Lgr5+ and Lgr6+ stem cells to UV exposure, specifically whether their progeny a) drives UV-induced hyperplasia and b) repopulates the basal layer of the IFE after ablation by a UV overdose. **EXPERIMENT:** We used transgenic mice in which Lgr5 or Lgr6 (EGFP+) stem cells could be detected, and their progeny could be traced by tamoxifen-induced irreversible activation of a LacZ reporter gene.

Results: After induction of hyperplasia we found Lgr5 progeny only in the hair follicles of haired mice and in deep-seated cysts in hairless mice. No pro-

geny was found in the IFE. At 1 week after ablation of the basal layer Lgr5 progeny was found in the IFE of haired mice, but no Lgr5+ stem cells. Progeny of Lgr6+ stem cells was found in the same locations as in homeostasis, only became less frequent in the IFE during UV induced hyperplasia, as did the Lgr6+ cells themselves.

Conclusion: Lgr5 progeny does not drive UV-induced hyperplasia of IFE, but does transiently contribute to the repopulation of the IFE after a severe sunburn. Lgr6+ stem cells appear to be more prominently targeted by UV irradiation than Lgr5+ stem cells. However, with their decreasing numbers, a role of Lgr6+ stem cells in UV carcinogenesis would seem unlikely.

28. THE EXPRESSION OF N-ACETYLTRANSFERASE 1 IN HUMAN SKIN

T.A. Vogel¹, H.H. Pas¹, P.J. Coenraads¹, B. Blömeke², M.F. Jonkman¹, M.L.A. Schuttelaar¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands, ²Department of Environmental Toxicology, University of Trier, Trier, Germany

Background/Aim: N-acetyltransferases are enzymes that acetylate arylamines and heterocyclic amines. The function of N-acetyltransferase 1 (NAT1) and the expression of its RNA, under influence of different chemicals, have been well investigated in cultured cells. However, the exact localization of the protein in human skin is unknown. The aim of this study is to gain insight in the expression of NAT1 in healthy human skin.

Materials and Methods: Cryosections of 4 µm thickness, obtained from breast reduction surgery, were stained with a monoclonal anti-human NAT1 antibody and a fluorescein isothiocyanate-labeled secondary antibody. Staining patterns were observed using immunofluorescent microscopy and confocal microscopy. The sensitivity of the primary antibody was tested by western blot using recombinant NAT1 protein. Double staining with antibodies against lysosomes, endosomes and Golgi was performed to obtain information on the localization of NAT1 in keratinocytes.

Results: Immunofluorescence microscopy showed intense granular staining for NAT1 in the stratum corneum and perinuclear in the epidermis. Moreover, confocal microscopy showed bright intranuclear staining. Western blotting confirmed the sensitivity of the primary antibody. Double staining revealed that NAT1 did not colocalize with endosomes, lysosomes or the Golgi apparatus. **Conclusions:** NAT1 is expressed in the stratum corneum, which is in line with the idea that NAT1 functions as a scavenger for xenobiotics that enter the skin. The perinuclear and intranuclear expression of NAT1 hypothesizes that NAT1 also has other functions confined to nucleated keratinocytes. The staining patterns suggest that NAT1 is associated with organelles other than lysosomes, endosomes or Golgi.



29. THE TRANSCRIPTOME OF LGR6+ EPIDERMAL STEM CELLS IN MOUSE SKIN

A.N. Bastidas Torres, G.C. van de Glind, I. Ramos da Cunha Lima, H.G. Rebel, F.R. de Gruijl, C.P. Tensen
Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Background/Aim: Adult stem cells with their life-long pivotal role in epidermal renewal are a focus of research on developmental skin biology and skin carcinogenesis. This study is aimed at in depth characterization of novel stem cells carrying the Lgr6 receptor (cofactor of Frizzled in Wnt signaling) from the skin of hairless mice. As Lgr6 proved extremely difficult to detect alternative (membrane) markers are sought.

Methods: Epidermal cell suspensions were prepared from transgenic Lgr6-eGFP hairless mouse strains (Tg/Tg and Tg/wt). Basal cells ($\alpha6+$) were sorted by eGFP expression (Lgr6+ vs -). Quantitative RNA deep seq and gene set enrichment analysis was performed on $\alpha6+$ /Lgr6- and $\alpha6+$ /Lgr6+ cells. **Results:** The majority of the Wnt (related) genes (except for Wnt11) appeared to be up-regulated in Lgr6+ stem cells, while many non-coding RNAs were down-regulated (e.g., very prominently Snord15a and Snord15b in the Rps3 locus). Gene set enrichment analysis revealed up-regulation of genes associated Extracellular matrix, Basement membrane and Pathways in cancer, and down-regulation of genes associated with Ribosome, Secretion and Oxidation reduction.

Discussion: After successful isolation through FACS, RNA seq showed Lgr6+ stem cells displayed an increased Wnt signaling -- which is considered a hallmark of stem cells-- and a down-regulation of a collection of non-coding RNAs. Thus, we have established a clear RNA profile of Lgr6+ cells which may serve further characterization and identification of these cells, also in human skin.

30. TOWARDS A PHYSIOLOGICAL ROLE OF THE AHR IN SKIN HOMEOSTASIS: SUPPRESSION OF EPIDERMAL DIFFERENTIATION BY AHR ANTAGONISTS AND SELECTIVE MODULATORS

E. van den Bogaard¹, J. Schalkwijk¹, J. Smits¹, G. Perdeu², A. Glick²
¹*Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, Netherlands,* ²*The Pennsylvania State University, State College, PA, United States*

Background: The aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a ligand activated transcription factor mediating xenobiotic metabolism and cellular toxicity. Recent studies have revealed a more physiological role for this receptor, predominantly in immune cell development. We recently reported the induced skin barrier development by exogenous AHR activation and we now postulate a physiological role for this

receptor during epidermal differentiation. **Methods/Results:** Expression array and subsequent Gene Ontology analysis of differentiated Ahr-/- keratinocytes revealed a significant enrichment for epithelium development genes as potential target genes. In addition, we found nuclear translocation of the AhR during keratinocyte differentiation in absence of an exogenous trigger indicating AhR activation by endogenous ligands. Primary Ahr-/- keratinocytes showed significantly reduced levels of terminal differentiation genes Involucrin and Loricin as compared to their proficient littermates after 48h of Ca2+-induced differentiation. In contrast, expression of early differentiation genes was less affected. We next used an siRNA mediated knockdown approach and pharmacological AhR antagonists in differentiated human primary keratinocytes. Upon AhR knockdown or receptor antagonism, keratinocytes showed significantly impaired epidermal differentiation gene and protein expression. Epidermal stratification, stratum corneum thickness and differentiation protein expression was altered in AhR inactivated human skin equivalents.

Conclusion: Our study indicates a pivotal role of AhR signaling for normal epidermal differentiation processes and confirms the potential of the AhR as a pharmacological target in skin diseases characterized by disturbed epidermal differentiation.

P1. RISK OF PHOTSENSITIVE DIURETICS ON DEVELOPING SKIN MALIGNANCIES IN IMMUNOCOMPROMISED RENAL TRANSPLANT PATIENTS

K.A.E. Sinx, M.J.P. Gerritsen
Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands

Background/Aim: Introduction It has been reported that photosensitive diuretics increase the risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) in the general population. In renal transplant patients (OTR), hypertension is often treated with diuretics. OTR already have an increased risk of developing skin malignancies, caused by chronic use of immunosuppressive agents. Our aim was to determine the risk of diuretics compared to other antihypertensive agents used for a period of at least 5 years, on the time to develop the first skin malignancy in OTR who are on a immunosuppressive regimen?

Methods: A retrospective cohort study was conducted with patients from the Radboud university medical center OTR database. From this database, 320 OTR with a skin malignancy were included and information about gender, date of birth, transplant and first skin malignancy was collected. Diuretic and immunosuppressive agents were registered from patient charts. Association between diuretic and non-diuretic use and time to development of the first NMSC was assessed by Cox proportional hazard modeling with adjustment for age, gender and immunosuppressive agents.

Results: An association of diuretic use and the risk

of developing NMSC was not found (HR 0.870, 95% CI 0.659-1.148). The compared groups showed extensive heterogeneity. Neither use of loop diuretics, nor use of thiazides was associated with faster development of skin malignancies.

Conclusion: Use of diuretics during at least 5 years was not associated with early development of NMSC in OTR. However, a study on the number of NMSC and on a cohort of OTR without NMSC will follow.

P2. IN VIVO CONFOCAL MICROSCOPY OF BASAL CELL CARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW OF DIAGNOSTIC ACCURACY

D.J. Kadouch¹, M.E. Schram¹, M.M. Leeflang², J. Limpens³, P.I. Spuls¹, M.A. de Rie¹

¹Department of Dermatology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, ²Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, ³Medical Library, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Background: Rationale: Basal cell carcinoma (BCC) is the most prevalent type of skin cancer. Histologic analysis of punch biopsies or direct excision specimens is used to confirm the clinical diagnosis. In vivo reflectance confocal microscopy (RCM) is a non-invasive imaging modality that could facilitate early diagnosis and minimize unnecessary invasive procedures. Objective: To judge the usefulness of RCM as a diagnostic tool for early diagnosis of primary BCC.

Methods: We performed a systematic review by searching MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and PubMed for original studies on the diagnostic accuracy of RCM imaging of primary BCCs. Eligible studies were reviewed for methodological quality using the QUADAS-2 tool. The bivariate random-effects model was used to calculate summary estimates of sensitivity and specificity.

Results: Six studies met the selection criteria and were included for analysis. The meta-analysis showed a summary estimate of sensitivity 0.95 (95% CI, 0.87-0.99), and specificity 0.94 (95% CI, 0.89-0.97). All but one of the QUADAS-2 items showed a high or unclear risk of bias with regards to patient selection. Limitations: The reporting of RCM accuracy may vary, resulting from the use of different reference standards, RCM criteria and RCM devices. A limited number of studies was available. Conclusions: In vivo reflectance confocal microscopy may be a promising diagnostic tool, but the limited number of available studies and potential risk of bias of included studies do not allow firm conclusions to be drawn from these data.

P3. DISEASE RECURRENCE IN LOCALIZED SCLERODERMA: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 344 PATIENTS WITH PEDIATRIC OR ADULT-ONSET DISEASE.

J.S. Mertens¹, M.M.B. Seyger¹, W. Kievit², E.P.A.H. Hoppenreijs³, T.L.Th.A. Jansen⁴, P.C.M. van de Kerkhof³, T.R.D. Radstake⁵, E.M.G.J. de Jong¹

¹Departments of Dermatology and ²Epidemiology, Biostatistics and Health Technology Assessment and ³Pediatric Rheumatology and ⁴Rheumatology, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands, ⁵Department of Rheumatology & Clinical Immunology and Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Background: Localized Scleroderma (LoS) is characterized by a phase of disease activity followed by remission. However, disease recurrences occur. Knowledge concerning these recurrences can help prompt treatment thereby preventing disease damage to develop.

Aim: To investigate the frequency and characteristics of disease recurrences in pediatric and adult-onset LoS, and to identify patient variables that are associated with a higher risk of disease recurrence.

Methods: Retrospective chart reviews were performed of patients with LoS. Data concerning the frequency and characteristics of the disease recurrences were collected. A multivariate analysis was performed to identify patient variables that were associated with a higher risk of disease recurrence.

Results: A total of 344 patients were included in the analysis, of which 119 (35%) had pediatric-onset LoS and 225 patients (65%) had adult-onset LoS. Disease recurrence was present in 27% (n = 32) of the pediatric-onset group and 17% (n = 39) of the adult-onset group (p = 0.037). Multivariate analysis identified a statistically significant association between disease recurrence and the linear LoS of the limbs subtype, independent of age at disease onset.

Conclusions: Recurrences in LoS occurred in almost a quarter of the patients and were most frequent in the linear LoS of the limbs subtype, independent of age at disease onset. These disease recurrences can occur even after many years of quiescent disease. Awareness of the high recurrence rates may help treating physicians to adequately recognize reactivation of the disease leading to a decreased delay in treatment reinitiation.

P4. COMBINING TAPE STRIPPING AND NON-INVASIVE REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY: AN IN VIVO MODEL TO STUDY SKIN DAMAGE

M. Peppelman, W.A.J. van den Eijnde, E.J. Jaspers, M.-J.P. Gerritsen, P.E.J. van Erp

Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands

Background: Disruption of the skin barrier function, epidermal growth and concurrent immune response can be studied in an in vivo sellotape stripping model. However, to evaluate the (immuno) histological and cell biological changes in the skin,



an invasive skin biopsy is required, which makes this model inappropriate to study skin damage over time. In vivo reflectance confocal microscopy (RCM) might overcome this limitation and can build a bridge between clinical techniques, research and the industry. Therefore, we evaluated the use of the tape stripping model in combination with RCM to provide morphological data on skin damage and recovery.

Materials and Methods: In 12 volunteers an acute and in 13 volunteers a chronic tape stripping stimulus was applied. The skin was imaged with RCM during 1 week and in total 132 punch biopsies were obtained. **Results:** The 10x or 15x chronic tape stripping resulted in skin damage similar to acute stripping. Mild chronic tape stripping showed no signs of skin damage. Strong correlations between RCM images and conventional histology with respect to epidermal thickness, parakeratosis, epidermal inflammation and keratinocyte atypia were found. RCM thickness measurements correlated also well with epidermal proliferation, thus representing a non-invasive in vivo measure for epidermal proliferation.

Conclusion: Overall, we demonstrated that non-invasive RCM in combination with tape stripping can be used as model to obtain morphological and cell biological data on skin-material interactions. Epidermal thickness, keratinocyte proliferation, parakeratosis, epidermal inflammation and keratinocyte atypia are parameters that can be studied over time with RCM.

P5. MODULATION OF THE IL17/IL-23 AXIS VIA INHIBITION OF RORYT SUPPRESSES IMIQUIMOD INDUCED CUTANEOUS INFLAMMATION

E. Jaspers, S.B. Nabuurs, P.E. van Erp

¹Lead Pharma Medicine B.V., Oss, Netherlands,

²Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands

Background: The imiquimod (IMQ) model, in which mice receive a daily topical dose of IMQ on the shaved back, is a useful skin inflammatory model. The induced dermatitis resembles psoriasis, and is mediated by the IL17/IL23 axis. To evaluate the IMQ model for testing of potential therapeutic agents we tested two public domain reference inhibitors of ROR γ t (CMP₀₁ and CMP₀₂). Clinically it was confirmed that topical application of IMQ induced redness, scaling and thickening of the skin in the IMQ treated skin compared to control. For the evaluation of therapeutic efficacy a scoring system (SUM score) for psoriatic patients was used. Furthermore, the treated skin was evaluated (immunohistochemically). A significant decrease in scaling was observed in mice treated with CMP₀₁ compared to IMQ alone, whereas erythema and induration seemed to have changed only slightly. An increased infiltrate of leukocytes characteristic for erythema was observed together with desquamation and a marked increase in thickening of the epidermis (induration). When measuring the epidermal thickness from the HE histology, a significant and dose dependent decrease was observed for both CMP₀₁ and CMP₀₂. Immunohistochemical analysis using

Ki67, filaggrin, involucrin, ly6g, cytokeratin 6, CD3, MPO, and Gr1 confirmed the clinical and histological findings. In conclusion, a skin inflammatory mouse model was established for testing and evaluation of potential therapeutic agents targeting the IL17/IL23 axis. The effect of two orally administered reference ROR γ t inhibitors was tested and evaluated. Besides clinical evaluation, histological and/or histochemical evaluation seems necessary to proof therapeutic effect in this model.

P6. PATCH TEST RESULTS OF HAND ECZEMA PATIENTS: RELATION TO CLINICAL TYPES

M.B. Boonstra*, W.A. Christoffers*, P.J. Coenraads, M.L.A. Schuttelaar

Department of Dermatology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands

*Both authors contributed equally

Background: Allergic contact dermatitis is a well-known cause of hand eczema, although the relation between contact allergens and different clinical types of hand eczema remains unclear. **Objective:** To define the relation between specific contact allergies and clinical types of hand eczema.

Methods: 1571 hand eczema subjects were included and retrospectively classified according to the guidelines of the Danish Contact Dermatitis Group (DCDG) into six clinical types: hyperkeratotic palmar eczema, pulpitis, interdigital eczema, recurrent vesicular, chronic fissured and nummular hand eczema according to a newly developed flow chart. The prevalence of sensitizations and association with clinical type, atopic dermatitis, age and gender were studied.

Results: A total of 1395 subjects were classified into a clinical type. The most frequently found clinical types were recurrent vesicular (39.7%) and chronic fissured hand eczema (35.5%). Subjects with recurrent vesicular hand eczema were significantly more likely to have a contact allergy (OR 1.55), whereas subjects with hyperkeratotic palmar eczema and pulpitis were less likely to be sensitized (OR 0.51; OR 0.44). Overall, metals (nickel sulphate, cobalt chloride), fragrances and preservatives (methylchlorisothiazoline/methylisothiazoline, methyl-dibromoglutaronitrile) were the most frequent sensitizers. This did not deviate in the different clinical types, although subjects with recurrent vesicular hand eczema were significantly more frequently sensitized to nickel sulphate and other allergens compared to other clinical types of hand eczema.

Conclusion: Subjects with recurrent vesicular hand eczema should be patch tested, especially women of older age, although the need for patch testing in males with hyperkeratotic palmar eczema seemed less imperative.

P7. DRUG SURVIVAL OF CYCLOSPORINE IN THE TREATMENT OF SEVERE HAND ECZEMA: RESULTS FROM DAILY PRACTICE

K. Politeik¹, W.A. Christoffers¹, P.-J. Coenraads¹, J. van der Schaft², M. de Bruin-Weller², M.-L.A. Schuttelaar¹

¹Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands, ²Department of Dermatology & Allergology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Background/Aim: Hand eczema is a common condition; it is often chronic and can be difficult to treat. Cyclosporine is used off-label to treat severe hand eczema; however the evidence for this treatment is scarce. The aim of the study was to examine the drug survival of cyclosporine in a daily practice cohort of patients with severe hand eczema. **Material and Methods:** This daily use study included hand eczema patients who were treated with cyclosporine between 01-06-1999 and 01-06-2014 in two university hospitals (UMCG and UMCU). Patient and treatment characteristics were retrospectively collected from medical charts. First treatment episodes were analyzed by means of Kaplan-Meier drug survival curves and possible determinants were analyzed by Cox-regression models. In addition we evaluate the effectiveness by a Physician Global Assessment score after three months of treatment.

Results: A total of 102 patients were treated with cyclosporine. The median survival rate was 10.3 months. The overall drug survival rate after 6 months, 1, 2 and 3 years were 61.7%, 45.2%, 18.6% and 13.9%, respectively. Male patients had longer drug survival rates, recurrent vesicular hand eczema was borderline significant. Main reasons for discontinuation were adverse events (48.0%), especially early in treatment, and ineffectiveness (22.5%). After three months a good response to treatment was recorded in 59.8% of the patients.

Discussion/Conclusion: Cyclosporine is a valuable treatment option for patients with hand eczema, especially in patients with recurrent vesicular hand eczema. Moreover, cyclosporine can be used for longer periods of time without the occurrence of serious adverse events.

P8. INCREASED EXPRESSION OF INTEGRIN A6B4 AT SEBACEOUS GLANDS OF PATIENTS WITH HIDRADENITIS SUPPURATIVA

J.L. Blok, I.C. Janse, M.F. Jonkman, B. Horváth
Department of Dermatology, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen, the Netherlands

Background: A recent study showed that the basement membrane zone (BMZ) of the sebofollicular junction was almost devoid of periodic acid-Schiff (PAS) positive material in hidradenitis suppurativa (HS) patients. It was speculated that these gaps of

PAS-positive material represent fragile areas of the sebofollicular junction and that the pathology of HS is initiated here. The objective of this study was to investigate the expression of different BMZ components in HS patients.

Materials and Methods: Biopsies were taken from axillary or inguinal skin folds, 7 from HS patients and 6 from healthy controls. PAS staining and immunofluorescence staining for BP180, type VII collagen, laminin 332, integrin $\alpha 6$ and $\beta 4$ were performed. The intensity of the stainings was measured at different segments of the follicular pilosebaceous glands. The relative intensity of these segments compared to the interfollicular epidermis of the same section was calculated. For each segment, the difference of the mean relative intensity between patients and controls was calculated.

Results: The mean relative intensity of integrin $\alpha 6$ and $\beta 4$ lining the sebaceous gland was significantly higher in patients compared to controls. For the other BMZ components, including PAS-positive material, no difference in relative staining intensities between patients and controls was observed.

Discussion/Conclusion: This study does not support the finding that the BMZ is more fragile at the sebofollicular junction of HS patients. The biological significance of increased integrin $\alpha 6\beta 4$ expression along the sebaceous glands in HS patients HS remains elusive. We speculate that integrin $\alpha 6\beta 4$ may serve as a pathological signal.

P9. NOVEL HOMOZYGOUS MUTATION IN THE DYSTONIN-E ISOFORM CAUSES AUTOSOMAL RECESSIVE BASAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA SIMPLEX IN A DUTCH PATIENT

I. Turcan¹, P.C. van den Akker², A.M. Pasmooij¹, M.F. Jonkman¹

¹Departments of Dermatology and ²Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands

Background: Basal epidermolysis bullosa simplex (EBS) is a mechanobullous genodermatosis due to mutations in KRT5, KRT14, PLEC, ITGA6, ITGB4 and COL17A1 genes. Not until recently two unrelated cases with autosomal recessive EBS due to homozygous nonsense mutations in epithelial isoform of dystonin (DST) gene were reported.

Here we describe a case with previously unreported homozygous nonsense mutation in the DST gene, in the region encoding the coiled-coil domain of the epithelial isoform of dystonin, also known as BP230. The affected subject presented with skin fragility and blisters predominantly affecting the distal lower extremities.

Methods: Skin biopsy specimens and blood samples were obtained in concordance with the Helsinki guidelines. Immunofluorescence antigen mapping, transmission electron microscopy studies on biopsy specimens were performed. Genomic DNA was obtained from peripheral blood sample of the patient.



Results: Immunofluorescence microscopy showed absent staining with the 279 antibody targeting the C-terminal domain of BP230 and basal intraepidermal skin blistering. Transmission electron microscopy studies noted hypoplastic hemidesmosomes with absent inner attachment plaque and reduced insertion of keratin filaments; the cleavage was low intra-epidermal. By subsequent candidate gene approach we found a homozygous nonsense mutation c.4978del, p.Val1660* in the DST gene affecting the coiled-coil domain of the epithelial isoform of dystonin.

Conclusions: This study reports a novel homozygous nonsense DST gene mutation (p.Val1660*) responsible for basal recessive EBS phenotype in a Dutch individual. This is only the third mutation involving BP230 in humans reported worldwide; the other two (p.Gln1124* and p.Arg1249*) were found in Kuwait and Iran.

P10. HIDRADENITIS SUPPURATIVA AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

I.C. Janse¹, M.J. Koldijk¹, G. Dijkstra², B. Horváth¹
¹Departments of Dermatology and ²Gastroenterology, University of Groningen University Medical Centre Groningen, Groningen, the Netherlands

Background: Inflammatory bowel disease (IBD) may have a similar pathophysiological mechanism as several skin disorders. An association with IBD was recently found with hidradenitis suppurativa (HS), a disabling chronic skin disease characterized by painful cutaneous abscesses and sinus tracts in the body folds. The objective of this study is to confirm the association between IBD and HS, and to identify potential risk factors for HS. A questionnaire was sent to 1,969 IBD patients from the University Medical Center Groningen. Consequently, accurate validation regarding HS was performed. The reported prevalence of HS in a general population was compared to the prevalence of HS in our IBD study population. Logistic regression analysis was performed to obtain a predicting model for HS in our IBD population. From all 1,260 patients who returned the questionnaire, 50.3% was suffering from Crohn's disease (CD) and 49.7% was diagnosed with ulcerative colitis (UC). The prevalence of HS in our IBD cohort (10.6%) was significantly higher than the reported prevalence in the general population (1.4%). Female gender was the best independent predictor for having HS (OR = 4.282), followed by CD as IBD type (OR = 2.761). Cigarette smoking, high BMI and young age were independent predictors for HS as well. This large cohort study confirms the association between IBD and HS. Female gender, cigarette smoking, high BMI and young age are important risk factors for developing HS in IBD patients. More study is necessary to find genetic links and pathophysiological mechanisms between IBD and HS.

P11. EFFECTIVENESS OF BIOLOGIC AND CONVENTIONAL SYSTEMIC TREATMENTS IN THE TREATMENT OF PLAQUE PSORIASIS: A SYSTEMATIC REVIEW OF REPORTED OUTCOMES IN DAILY PRACTICE.

M.E. Otero^{*}, J. Zweegers^{*}, J.M.P.A. van den Reek¹, P.P. van Lümig, R.J. Driessen¹, M.M.B. Seyger¹, P.C.M. van de Kerkhof¹, E.M.G.J. de Jong¹

Department of Dermatology, Radboud university medical center, Nijmegen, the Netherlands

** These authors contributed equally to this paper.*

Background: Effectiveness of treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis with biologic and conventional systemic therapies has been reported with data from randomized controlled trials. Since the patients of clinical trials substantially differ from patients in daily practice, there is a need of evidence of the effectiveness of these treatments in the real world. **OBJECTIVES:** We conducted a systematic review of all available literature concerning treatment effectiveness of biologic and conventional systemic therapies for the treatment of plaque psoriasis in daily practice.

Methods: Databases searched were PubMed and EMBASE. All studies reporting on effectiveness of biological (adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab) and conventional systemic (acitretine, cyclosporine, fumarates and methotrexate) therapies were obtained and level of evidence was determined using the EBRO method of evidence. Effectiveness was determined using one or more of the following scores: Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Body Surface Area (BSA), and Physician Global Assessment (PGA).

Results: Literature search revealed 6285 studies, of which 61 met the inclusion criteria. Fifty three studies referred to biologics and eight to conventional systemic therapies. Most of the studies achieved a level of evidence C. In the biological group we found the highest level of evidence for etanercept.

Conclusions: Few studies on conventional systemic therapies could be included, and the largest body of evidence was found for etanercept. Gaps in evidence were defined and comprise among others under-reporting of long-term studies as well as few comparative research between agents. Harmonizing reporting of outcomes and methodology is an important issue for future analyses.

P12. A COMPARISON OF SEMI-AUTOMATED VERSUS PATHOLOGIST-BASED MANUAL QUANTIFICATION OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINS IN BASAL CELL CARCINOMA

K.J.A. Frencken^{1,2}, T. Brinkhuizen^{1,2}, A.J.J. Hendriksen¹, J. Cleutjens⁴, M.P.J. van der Horst⁴, V.J.L. Winnepenninckx⁴, P.J. Nelemans³, K. Mosterd^{1,2}

¹Department of Dermatology and ²GROW Research Institute for Oncology and Developmental Biology and ³Departments of Epidemiology and ⁴Pathology,

Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands

Background: Immunohistochemical stains are frequently used to evaluate involvement of carcinogenic pathways after therapeutic interventions in basal cell carcinoma (BCC). Manual quantification of stained cells is the current gold standard of evaluation. However, semi-automated quantification may be more accurate and reproducible.

Materials and Methods: The expression of proliferation (Ki-67) and anti-apoptotic (Bcl-2) markers was assessed by two independent investigators using an operator-dependent computerized thresholding technique in 123 BCCs. The results were compared to manual quantification of the samples by two independent dermato-pathologists. The inter-observer reproducibility of the semi-automated and manual analysis was calculated by using the intra-class correlation coefficient (ICC). Bland-Altman plots were used to investigate the difference between the percentage of Ki-67 and Bcl-2 expression in manual and semi-automated quantification.

Results: The semi-automated quantification showed excellent inter-observer reproducibility (Ki-67: ICC 0.93, 95% confidence interval (CI) 0.89-0.95; Bcl-2: ICC 0.85, 95% CI 0.73-0.91). For Bcl-2, manual analysis was less reproducible (Ki-67: ICC 0.88, 95% CI 0.82-0.92; Bcl-2: ICC 0.61, 95% CI 0.14-0.79). Bland-Altman plots show a difference in the percentage of expression between the two methods. This difference increases with the amount of expression of positive tumour cells. Manual quantification underestimates the percentage in low expression levels and overestimates them in high expression levels for both markers.

Conclusion Semi-automated analysis is a more accurate and reproducible method for quantification of the percentage of tumour cells expressing Ki-67 and Bcl-2 in BCC compared to manual analysis. Semi-automated quantification of histology could replace manual quantification for research purposes.

P13. THE EFFECT OF PROCESSING ON MEALWORM ALLERGENICITY

H.C.H.P. Broekman^{2,3}, A.C. Knulst^{2,3},
C.F. den Hartog Jager^{2,3}, M. Gaspari⁴,
G.A.H. de Jong¹, G.F. Houben^{1,2,3},
K.C.M. Verhoecx^{1,2,3}

¹TNO, Zeist, the Netherlands, ²Department of Dermatology/Allergology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ³Utrecht Center for Food Allergy, Utrecht, the Netherlands ⁴Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università 'Magna Graecia' di Catanzaro, Catanzaro, Italy

Background/Aim: Due to the imminent growth of the world population, shortage of protein sources for human consumption will arise in the near future. Alternative protein sources (e.g. insects and algae) are being explored for the production of food and feed. Previously the allergenicity of mealworm

proteins was assessed using immunoblot and indirect Basophil activation test (BAT) (*Verhoecx et al.). The results indicated a cross reactivity with house dust mite (HDM) and crustaceans, two common causes of allergy. The aim of this study was to assess the effect of processing on the allergenicity of mealworm proteins.

Methods: Different mealworm protein extracts (in tris, urea and SDS/DTT buffer) were prepared from raw, blanched, boiled, baked and fried mealworms. The protein patterns were identified using SDS page and liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS). The allergenicity was assessed using direct BAT and immunoblot with serum from patients with a food allergy to crustaceans. Furthermore, skin prick tests (SPT) prepared from the different processed mealworms were tested on the same patients.

Results: The SDS page gels showed a clear difference in protein patterns between the processed and non-processed mealworm extracts. Processing had a clear effect on the solubility of the proteins, but no significant effect was observed on the allergenicity of the extracts in immunoblot, BAT or SPT.

Conclusion: Thermal processing has no significant effect on allergenicity of mealworm proteins.

*Verhoecx, Kitty CM et al. 2014

P14. FAST-TRACK MANAGEMENT OF NEONATAL ERYTHRODERMA

E. Cuperus¹, P. van Hasselt², M.E. van Gijn³,
J. van der Smagt³, J. van Montfrans⁴ G.J. Driessen⁵,
I. Reiss⁶, S. Koljenovic⁷, V. Sigurdsson⁸,
M. van Steensel⁹, S. Pasmans¹⁰

¹Department of Dermatology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands, ²Department of Pediatrics and metabolic diseases, WKZ, Utrecht, the Netherlands,

³Department of Genetics, UMC Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ⁴Department of Pediatric Immunology,

WKZ, Utrecht, the Netherlands, ⁵Department of pediatric immunology, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, the Netherlands, ⁶Department of neonatology, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, the Netherlands, ⁷Department of Pathology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands,

⁸Department of dermatology, UMC Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ⁹Department of dermatology, UMC Maastricht, the Netherlands, ¹⁰Department of dermatology, Erasmus Medical Centre and Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, the Netherlands

Background: Neonatal erythroderma is a rare disease (1 in 1000 births) and for every clinician a true dilemma. It can be fatal if not early recognized and treated. Primary immunodeficiencies, infections, ichthyosis forms, Netherton disease and metabolic disorders are the main causes. Eczema, psoriasis and juvenile seborrheic eczema are rare. Family history and physical examination will not be very helpful in most cases. Histology is not representative in 30-45% of the cases. All together a delay up to 11 months might be the result before a final diagnosis is made. We created a multidisciplinary diag-



nostic protocol that has an open access web-based at www.huidhuis.nl/afdeling/neonatale-erythrodermie. Herein we advice and stimulate clinicians (mostly neonatologists, pediatricians and dermatologists) in the Netherlands to refer patients to (an academic centre) for standard multidisciplinary follow-up, histologic and genetic screening. For genetical screening a new next generation sequencing array has been developed. All possible genes for neonatal erythroderma will be screened. A shorter period to final diagnosis is hypothesized. We are conducting a 2-year prospective study (start 1 jan 2014) using this protocol. Thusfar five patients were included and three were genetically screened with a final diagnosis in 2 out of 3 patients. Because the rarity of the disease, we will also include patients retrospectively. We expect that this multidisciplinary approach will be effective in diagnosing the underlying disease. These results will be compared with the genetical screening.

P15. A SYSTEMATIC REVIEW OF THE THERAPEUTIC VALUE IN GENERALIZED PUSTULAR PSORIASIS AND AN INTERLEUKIN-36 RECEPTOR ANTAGONIST DEFICIENCY (DITRA)

E. Cuperus¹, R.Koevoets², K.Hemmes³, J. Frenkel⁴, S.Pasmans⁵

¹Department of Dermatology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands, ²Department of Dermatology, UMC Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ³Medical student, UMC Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ⁴Department of pediatric immunology, WKZ, Utrecht, the Netherlands, ⁵Department of Dermatology, Erasmus Medical Centre and Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam, the Netherlands

Background/Aim: Generalized pustular psoriasis (GPP) is a rare form of psoriasis and can be fatal. Recently in 2011 a specific form is introduced: DITRA (deficiency of interleukin-36 receptor antagonist deficiency). In the outpatient clinic of the Wilhemina Children’s Hospital, Utrecht a female patient was diagnosed with a congenital erythroderma, due to DITRA. Treatment seemed difficult and systematic acitretin reached an initial and partial remission of the psoriasis. We wonder whether DITRA patients consider a different treatment then GPP patients without DITRA.

Material and Methods: A systematic literature search in Medline, Cochrane, Embase and Web of Science was done to evaluate the therapeutic options for DITRA. All patients with GPP, genetic screening for DITRA and therapeutic outcome were included.

Results: Out of 207 articles, only 12 could be included of which 9 patient studies. Fourteen therapeutic interventions, mostly systemic treatments, were used in 15 patients with DITRA. Outcome measures changed from mere yes or no to initial, moderate and partial. Duration of therapy could not be found in all cases. No PASI scores were used. Only a few patients were included and more patients were treated with different therapeutics.

ted with different therapeutics.

Conclusion: Due to lack of information given in literature, according to this systematic review, no definite advice can be given on preferred therapeutic modalities in DITRA patients.

P16. LASER ABLATED CHANNELS VISUALIZED BY IN VIVO CONFOCAL LASER-SCANNING MICROSCOPY AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY: WHEN DO CHANNELS CLOSE?

C. Banzhaf¹, B.S. Wind², M. Mogensen¹, K. Karmisholt¹, A.A. Meesters², A. Wolkerstorfer², U. Paasch³, M. Haedersdal¹

¹Department of Dermatology, University of Copenhagen, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark,

²Department of Dermatology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands, ³Departments of Dermatology, Venereology and Allergology, University of Leipzig, Germany

Background: In vivo confocal reflectance microscopy (CRM) and optical coherence tomography (OCT) are non-invasive, optical imaging techniques having the capability to do swift in-vivo imaging. We evaluated in-vivo time- and spatial dynamics of fractional laser ablated channels with CRM and OCT, with the objective to assess the time of closure of laser-drilled channels. The question is relevant for the concept of laser-assisted drug delivery, since laser channels act as an alternative route for drug uptake.

Methods: Volar arm skin of six healthy subjects was treated with 10,600 nm fractional CO₂ laser at 120 µm beam diameter, 5mJ, 15mJ and 25mJ pulse energies. VivaScope 1500 confocal reflectance microscope and Vivosight OCT system were used to image the treatment sites up to 7 days post laser exposure. Images were analysed to classify arbitrarily as whether lesions were open or closed at specific time points.

Results: Preliminary results show that the laser-ablated channels stay open for the first 4 days and are closed after 7 days, independently of the energy used. CRM detected cellular structures and laser holes to a depth of 100 µm, whereas OCT was able to scan a 3D presentation of the entire laser grid down to maximally 2mm. Capture time for CRM is 20 minutes, for OCT less than 1 minute.

Conclusions: Ablated fractional laser holes stay open for days. The finding is essential for the concept of laser-assisted drug delivery and raises perspectives for enhanced topical drug delivery up to 4 days after ablative fractional laser.

P17. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS ON THE RELATION BETWEEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND CHRONIC INFLAMMATORY DISEASE: PSORIASIS, ACNE AND ROSACEA

J.E.E. Totté¹, W.T. van der Feltz², L.G.M. Bode³, E.J. van Zuuren⁴, S.G.M.A. Pasmans¹

¹Department of Dermatology, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands,

²Molecular and cellular life sciences, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands, Current affiliation Microcos Human Health bv, the Hague, the Netherlands,

³Department of Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands, ⁴Department of Dermatology, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands

Background/Aim: Staphylococcus (*S.*) aureus is a possible factor in the pathogenesis of inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis. In other inflammatory conditions including psoriasis, acne and rosacea the role of *S. aureus* is controversial. Determining the role of single bacteria as part of a disease specific ecosystem might lead to new options for more targeted antimicrobial therapy. This review evaluates colonisation of the nose and skin with *S. aureus* in patients with psoriasis, acne and rosacea compared to healthy controls.

Materials and Methods: A systematic literature search was conducted. Odds ratio (OR) compared colonization in patients with controls using the random-effect model.

Results: Nasal colonisation was significantly increased in patients with psoriasis compared to healthy controls (OR 2.6; 95% CI 1.2-5.8). Results on colonization of psoriatic lesions did not reach significance (OR 3.85; 95% CI 0.94-15.85). The only included study about acne reported no difference in *S. aureus* nasal colonization between patients and controls. No studies could be included about colonisation in patients with rosacea. The overall quality of the included articles was poor due to incomparability of control groups and poor description of exposures such as treatment regimen.

Conclusion: This review shows that patients with psoriasis are more often colonised with *S. aureus* than healthy controls. For patients with acne and rosacea very limited information can be drawn from the included studies. The relation between the behaviour of microorganisms and disease symptoms and severity should be further investigated in a controlled setting using molecular techniques.

P18. ENRICHMENT OF NATURAL CYTOTOXICITY RECEPTOR POSITIVE GROUP 3 INNATE LYMPHOID CELLS (NCR+ ILC3) IN PSORIASIS

M.B.M. Teunissen¹, J.M. Munneke², J.H. Bernink³, P.I. Spuls¹, P.C.M. Res¹, M.D. Hazenberg², H. Spits³, J. Mjösberg^{3,4}

¹Department of Dermatology, ²Department of Hematology, ³Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands, ⁴Center for Infectious Medicine, Department of Medicine, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

Background: Although innate lymphoid cells (ILC) are generally accepted as important regulators of tissue homeostasis and inflammation, knowledge on the presence and function of ILC in human skin is still limited. We identified in normal skin ILC2 and natural cytotoxicity receptor (NCR) Nkp44 negative (NCR- ILC3), a small proportion of CD161+ ILC1, and hardly any NCR+ ILC3, whereas NCR+ ILC3 were clearly present in the population of cells that spontaneously crawled out of cultured dermal explants. The skin ILC2 and ILC3 subsets produced IL-13 and IL-22, respectively, upon cytokine stimulation. Remarkably, dermal NCR- ILC3 could convert to NCR+ ILC3 upon culture in IL-1b plus IL-23. In line with these observations we found expression of the skin homing receptor cutaneous lymphocyte antigen (CLA) on healthy peripheral blood CD117+ NCR- ILC3, CD117-NCR-CRTH2- ILC1 and CRTH2+ ILC2. NCR+ ILC3 were scarce in healthy blood. Strikingly, we found significantly increased proportions of IL-22-producing NCR+ ILC3 in lesional skin and peripheral blood of psoriasis patients as compared to skin and blood of healthy individuals, respectively, whereas the proportions of ILC2 and CD161+ ILC1 were similar in psoriasis patients and healthy controls. Since IL-22 is regarded a key driver of epidermal thickening, which is one of the major features of psoriasis, our data suggest that NCR+ ILC3 participate in pathology of psoriasis.