

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

HOOFDREDACTIE

Dr. P.G.M. van der Valk, hoofdredacteur

ARTIKELN

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

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

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

RUBRIEK REFERAAT

Dr. W.P. Arnold, dr. A.Y. Goedkoop, dr. E.M. van der Snoek, dr. T.J. Stoof, dr. H.B. Thio,

RUBRIEK VERENIGING

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

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

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

RUBRIEK DERMATOLOGIE IN BEELD

Dr. R.I.F. van der Waal

RUBRIEK QUIZ

Dr. J. Toonstra

RUBRIEK HUID, SEKS EN CURIOSA

REDACTIEADRES

Dr. P.G.M. van der Valk, Afdeling Dermatologie UMC St Radboud
Huispost 370, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Telefoon: 024 3613724, fax: 024 3541184,
e-mail: derma@dchg.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

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

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG Partner in medische communicatie
Laura Fritschy
Hendrik Figeeweg 3G-20, 2031 BJ Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2009 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 187,- per jaar. Studenten € 84,- per jaar.
Buitenland € 285,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
Zie uitgever.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

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 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.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info
<http://portaal-ntdv.nl>

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

ARTIKELN

Dermatografie van de tepel en tepelhof	2
De behandeling van hemangiomen met propranolol	8

QUIZ

12

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Herpes zoster in het anogenitaal gebied	16
---	----

REFERAAT

De relatie tussen de ziekte van Parkinson, het gebruik van levodopa en het ontstaan van een melanoom	21
--	----

QUIZ

24

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Huidkanker en gynaecologische (pre)maligniteiten bij vrouwelijke nierrecipiënten	25
--	----

DERMATOLOGIE IN BEELD

De novo ontstane, snel groeiende tumor in het gelaat	28
Reactie op artikel Een vrouw met een klein wondje onder haar borst	29

HUID, SEKS EN CURIOSA

Inkijk	30
--------	----

BOEKBESPREKING

Insightful Phlebology	32
-----------------------	----

JAARVERGADERING NVED

Programma	33
Abstracts	36

AFBEELDING OMSLAG

‘*Eczeem*’ van Annemarie Busschers.

Collectie Drents Museum, Assen.
Japans papier, potlood, soft pastel, olie pastel 85 x 55 cm, 2003

www.annemariebusschers.com

ARTIKELLEN

Dermatografie van de tepel en tepelhof

C.W. van Haselen

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie,
Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem*

*Correspondentieadres:
Dr. C.W. van Haselen
Afdeling Dermatologie
Slingeland Ziekenhuis
Postbus 169
7000 AD Doetinchem
Telefoon: 0314-329591
E-mail: c.van.haselen@slingeland.nl*

INLEIDING

In de dagelijkse praktijk worden dermatologen geconfronteerd met situaties waarin er sprake is van een ongewenste kleur van de huid. Het kan gaan om voorbijgaande verkleuringen, maar soms is er sprake van een permanente situatie. Niet-permanente camouflagetechnieken bieden hier wel enig soelaas maar kunnen tijdrovend en onpraktisch zijn. Daarom is het opmerkelijk dat dermatologische technieken met name gericht zijn op het verwijderen van pigmenten of andere verkleuringen. Het aanbrengen van pigmenten is echter geen onderdeel van de dagelijkse praktijk. In Nederland worden medische tatoeages tot nu toe met name verricht door speciaal hiervoor opgeleide verpleegkundigen, werkzaam bij plastisch chirurgen. In het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis wordt de dermatografie door een arts verricht die hier een dagtaak aan heeft door verwijzingen uit het hele land. Omdat dermatologen als geen ander kennis hebben van de huid, verdient de techniek van het aanbrengen van kleurstoffen in de huid meer aandacht dan nu het geval is.

GESCHIEDENIS

Op basis van archeologische bevindingen valt af te leiden dat tatoeages al bekend waren in het Oude Egypte (dus meer dan 300 jaar voor Christus). In Japan zijn tatoeages al eeuwen een vorm van kunst met een nauwe verwevenheid met de cultuur. In de westerse wereld hebben decoratieve tatoeages ook een (beperkte) rol verworven. Ook hier kan er sprake zijn van een socio-culturele reden, maar deze is in onze contreien

aan schommelingen onderhevig waardoor er spijt kan ontstaan en verwijdering van een tattoo gewenst wordt. Dit zijn de patiëntencategorieën waarmee wij als dermatologen met name worden geconfronteerd.¹ In 1835 zijn voor het eerst artikelen verschenen waar tatoeages voor medische doeleinden worden beschreven. In deze periode werd met de hand getatoeëerd. In 1891 werd patent aangevraagd op een elektrisch tatoeageapparaat. De techniek werd met name opgepakt door plastisch chirurgen die op deze wijze kleurcorrecties toepasten na operaties. De indicatiegebieden breidden zich daarna verder uit tot bijvoorbeeld endoscopische tatoeages om de locatie van verwijderde poliepen te markeren.² In 1974 werd voor het eerst een tepel getatoeëerd bij een brandwondpatiënt.³

MEDISCHE TATOEAGES

Tatoeage voor medische doeleinden, ook wel micro-pigmentatie-, dermatografie- of medische tatoeage genoemd, wordt dus sinds oudsher gebruikt voor cosmetische en decoratieve doeleinden, maar ook voor tal van huidafwijkingen die gepaard gaan met pigmentverschillen ten opzichte van de normale huid en/of slijmvliesen.⁴ Het betreft het inbrengen van kleurvast pigment in huid of slijmvliesen en zelfs de ogen.⁵

MOGELIJKHEDEN

Binnen de dermatologie en de plastische en reconstructieve therapie zijn er vele indicaties beschreven. Echter ook in de oogheelkunde, de craniomaxillofaciale chirurgie, de oncologie, bij radiotherapie, urologie, gastro-enterologie en orthopedie wordt gebruikgemaakt van tatoeagetechnieken.^{6,7} Het valt buiten het bestek van dit artikel om de indicaties op te sommen, maar een overzicht is terug te vinden in een publicatie van Van der Velden.¹

APPARAAT

Er worden meerdere apparaten gebruikt voor dermatografie. Van der Velden et al. gebruiken de zogenaamde Derma-injector.¹ Verder wordt gebruikgemaakt van de Ecuri *perfect liner* (Ecuri Cosmetics, Capelle aan de IJssel) (figuur 1). Wat betreft naalden is een ruim assortiment *disposable* naalden beschikbaar.

$$\begin{array}{r} 365 \\ -4^* \\ \hline 361 \end{array}$$

**Blijven 361 dagen over
om te focussen op leven...
niet op psoriasis**

Voor patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis is met Stelara® een nieuwe biologische beschikbaar tegen de interleukines IL-12 en IL-23

Stelara® biedt:

Effectiviteit

- Meer dan 67% van de patiënten bereikte een PASI-75-respons in week 12 na slechts 2 injecties^{1,2}

Veiligheid

- Stelara werd in het algemeen goed verdragen in klinisch onderzoek; de meeste bijwerkingen die tijdens behandeling ontstonden, waren mild van aard^{1,2,3}

Doseergemak

- Slechts 4 injecties per jaar nodig^{3*}
- Dosering 45 mg of 90 mg³



 **Stelara**[®]
(ustekinumab)

*Onderhoudstherapie na 2 inductiedoses
Zie productinformatie elders in dit blad.



Martini Ziekenhuis zoekt een dermatoloog



Wij zoeken een enthousiaste en ondernemende collega die het vak in de volle breedte beoefent. Van de kandidaten wordt een actieve inbreng in de medische staf en een positieve houding ten opzichte van bestuurlijke taken verwacht. Ook assistenten in de laatste fase van hun opleiding worden uitgenodigd te solliciteren.

De maatschap dermatologie bestaat uit drie dermatologen. De praktijk beschikt over o.a. diverse lasers en moderne flebologische en dermatologisch-chirurgische behandelmogelijkheden. Een psoriasis dag-behandelingscentrum, een dermatologisch verpleegkundig centrum en teledermatologische consultatie zijn geïntegreerd in de praktijk.

Het Martini Ziekenhuis is een topklinisch opleidingsziekenhuis voor inwoners uit de regio Groningen en Noord-Drenthe. Het ziekenhuis heeft het Brandwondencentrum als topreferente functie. Vorig jaar registreerde het ziekenhuis 285.000 poliklinische patiënten en 48.000 opnames, waarvan 23.000 in dagbehandeling. Sinds 2008 is het ziekenhuis gehuisvest in een nieuw gebouw, dat gekenmerkt wordt door veel (dag)licht en kleur en mede daardoor een warme, menselijke uitstraling heeft.

Het Martini Ziekenhuis biedt een breed en doelmatig pakket medisch-specialistische zorg van controleerbare en communiceerbare kwaliteit. De zorg is afgestemd op de individuele patiënt, heeft een hoog serviceniveau en wordt aangeboden in een patiëntvriendelijke en veilige omgeving, waar mensen geïnspireerd werken.

Belangstelling?

Voor meer informatie verwijzen wij u naar www.martiniziekenhuis.nl.

U kunt telefonisch contact opnemen met één van de maatschapsleden, telefoonnummer: (050) 524 5860/5866. Uw schriftelijke sollicitatie en CV kunt u tot uiterlijk drie weken na plaatsing van deze advertentie sturen naar het secretariaat Raad van Bestuur Martini Ziekenhuis, t.a.v. mw. T. Reinders, secretaresse Toelatingscommissie, Postbus 30033, 9700 RM Groningen.



Acquisitie naar aanleiding van deze advertentie wordt niet op prijs gesteld.



Figuur 1. Ecuri perfect liner.

Er zijn variaties in vorm en rangschikking en bovendien kan de tatoeagediepte worden bepaald. Voor een groter oppervlak waarbij een egale pigmentverdeling wordt gewenst, kan bijvoorbeeld een 5-puntsnaald worden gebruikt. Voor een intenser pigment op een kleiner oppervlak is een 3-puntsnaald beschikbaar.

PIGMENTEN

De pigmenten die gebruikt worden bij tatoeage dienen niet-toxisch, niet-oplosbaar of niet-afbreekbaar en niet-irriterend te zijn. Ook na lichtexpositie dient het pigment stabiel te zijn.

De pigmentpartikels hebben een grootte van ongeveer 6µm. Voor de kleur wit wordt titaandioxide gebruikt. Voor rood cinnaber en kwiksulfaat, voor zwart, geel en bruin diverse ijzeroxiden.⁴

REACTIE IN DE HUID

De pigmentpartikels dienen te worden aangebracht onder de dermale-epidermale zone.⁸

Er is elektronenmicroscopisch onderzoek in de konijnenhuid verricht waarbij het pigment de eerste twee dagen na tatoeage op een kluitje ligt, maar ook meer diffuus tussen collageenvezels. Enkele dagen later neemt het aantal leukocyten en macrofagen in het weefsel toe. Er wordt dan nog veel celpuin gezien afkomstig van leukocyten. Vanaf de 6e dag liggen de pigmentpartikels voornamelijk in de macrofagen. Na tien dagen is er ook fagocytose door fibroblasten te zien. Op de 13e dag vormen macrofagen een conglomeraat en ontstaan er in de week erna reuscellen.

Het wordt aangenomen dat de leukocyteninfiltratie niet alleen door de mechanische verstoring optreedt, maar ook door additieven in de tatoeagekleurstof.

De vorming van reuscellen wordt verklaard door de inertie van de pigmentpartikels die daardoor resistent zijn voor resorptie.⁹

BIJWERKINGEN/COMPLICATIES

Gelokaliseerde type-4-contactallergische reacties tegen de pigmenten zijn beschreven. Een bekend allergeen is parafenylenediamine dat gebruikt wordt als zwart pigment in tijdelijke henna 'tatoeages', maar omdat het pigment niet met een naald onder de epidermis wordt ingebracht is dit geen echte tatoeage. Geeneraliseerde type-4-reacties zijn zeldzaam. Er is een

casereport waarin melding wordt gemaakt van een gedissemineerde granulomateuze reactie op een zwarte decoratieve tatoeage.¹⁰

Tatoeagepigment dat intradermaal wordt ingebracht, wordt deels getransporteerd naar lymfklieren waar het ook tot een permanente pigmentatie leidt. Het is van belang dit fenomeen te herkennen bij patiënten die lymfklieronderzoek ondergaan in het kader van een melanoom.¹¹

Plaveiselcelcarcinomen worden sporadisch beschreven in relatie met het plaatsen van een tattoo. Dit wordt niet primair aan de tatoeage toegeschreven, maar aan de combinatie hiervan met initiële blootstelling aan een carcinogeen of ultraviolet licht en dan de tatoeage als secundair trauma.¹²

In de literatuur is er discussie of met name de ijzerpigmenten reacties kunnen geven tijdens MRI-onderzoek. Sommige personen ervaren een brandend gevoel ter plaatse van hun tatoeage en er is een casereport waarin wordt beschreven dat een MRI-scan hiervoor moest worden beëindigd.¹³ De conclusie van een groter onderzoek is echter dat MRI-onderzoek veilig kan worden toegepast bij patiënten met een tatoeage als hiervoor een indicatie bestaat.¹⁴ Een overzicht van alle mogelijke bijwerkingen wordt beschreven door Jacob 2002.¹¹

Opmerkelijk hierbij is dat niet ter sprake wordt gebracht dat een patiënt ontevreden kan zijn over het resultaat van de dermatografie. In feite is dat ook een complicatie. Een tatoeërende collega met een zeer ruime ervaring meldt echter dat tatoeages gecorrigeerd kunnen worden als deze niet geheel naar verwachting zijn. Ook in het geval dat een tatoeage te donker is zou dat nog mogelijk zijn met een lichter pigment. Indien een tepelhof achteraf niet op de goede plaats blijkt te zitten, is het volgens deze collega mogelijk om een tatoeage 'op te schuiven' door een randje van de tepelhof opnieuw te tatoeëren maar dan met een pigment in de huidskleur en aan de tegenoverliggende zijde een randje aan te brengen in de kleur van de tepelhof. Lasertherapie wordt toegepast om ongewenste decoratieve tatoeages te verwijderen en zou in het uiterste geval gebruikt kunnen worden bij een tegenvallende medische tatoeage.

inflammatoir	infecties	coincidenteel
granulomen	tuberculose	sarcoidose
granulomateuze reacties	verruca	B-cellymfoom
contactdermatitis	zygomycosis	pseudolymfoom
eczeem	bacteriële infecties	melanoom
urticaria	virale infecties	basaalcelcarcinoom
lichenoid reacties		plaveiselcelcarcinoom
psoriasis		non-hodgkin-lymfoom

Tabel 1.

Tepel- en tepelhofreconstructies
 Alopecia areata
 Hemangiomen
 Wenkbrauwreconstructie
 Littekencorrecties
 Vitiligo

Tabel 2. Samenvatting van dermatologische indicaties voor dermatografie.

HET TIJDSTIP VAN RECONSTRUCTIE

Borstreconstructie kan een onderdeel zijn van de behandeling van patiënten met een mammacarcinoom indien een mastectomie heeft plaatsgevonden (figuur 2). Dit kan op meerdere manieren, onder andere met implantaten. De tepel en tepelhof worden dan in een later stadium gereconstrueerd onder lokale anaesthesie waarbij er door middel van een plastiek ook een tepel wordt gesuggereerd.¹⁵ Dan kan ook direct of in een later stadium dermatografie worden verricht.^{16,17} Ook een reconstructie met een myocutane flap is een optie bij reconstructie.¹⁸

Het direct reconstrueren van de borst wordt ontraden als een adjuvante therapie vereist is omdat eventuele complicaties van de ingreep de aanvang hiervan kunnen vertragen.¹⁵

In de meeste gevallen wordt de reconstructie drie tot twaalf maanden na de eerste ingreep uitgevoerd. Er dient in ieder geval een termijn van minimaal zes weken te worden aangehouden om de geopereerde weefsels tot rust te laten komen. In sommige klinieken wordt vervolgens de tatoeage door een daarvoor opgeleide verpleegkundige uitgevoerd.¹⁹

MATERIAAL

Er wordt gebruikgemaakt van de Ecuri *perfect liner* en van pigmenten van Ecuri Cosmetics, Capelle aan de IJssel (figuur 1).

METHODEN

Patiënten worden naar ons spreekuur verwezen door de plastisch chirurg, minimaal zes weken na de plastisch chirurgische reconstructie.

De patiënte wordt onderzocht in zittende positie. Gelet wordt op kleur, omvang, vorm en positie van de borsten en tepels. Bevindingen worden nauwkeurig in de status en fotografisch gedocumenteerd. Vervolgens worden de juiste kleuren gekozen aan de hand van kleurkaarten en door de pigmenten met een wattenstokje op de huid aan te brengen. Mixen van pigmenten kan nodig zijn om tot een optimale match te komen.⁴ Dit bemoeilijkt echter wel de reproduceerbaarheid bij volgende sessies.

Ook variaties in kleur worden aangebracht om tot een zo natuurlijk mogelijk resultaat te komen. Met een 'schaduwrandje' onder een tepel is diepte te suggereren. Een tepel en tepelhof worden tijdens de eerste sessie al geheel getatoeëerd. Voor andere indicaties is het raadzaam een zogenaamde proeftatoeage te doen. De kleur wordt altijd een fractie lichter gekozen dan die van de oorspronkelijke tepel. Vaak imponeert de



Figuur 2. Voor plastisch chirurgische reconstructie.



Figuur 3. Direct na dermatografie.



Figuur 4. Follow up 6 maanden na dermatografie.

zoiest getatoeëerde tepel veel te donker doordat er pigment blijft hangen in de epidermis en door bloed (figuur 3). In de weken hierna treedt echter vervaging op en dan is de uiteindelijke kleur optimaal te beoordelen (figuur 4). Zo nodig kan de kleur van de tepel in volgende sessies voorzichtig opgebouwd worden. Meestal worden de tatoeages verricht door de dermatoloog en een speciaal hiervoor opgeleide verpleegkundige die zelf ook een deel van de dermatografie doet.

RESULTATEN

In de periode december 2004 tot en met 20 mei 2009 zijn in totaal 34 vrouwelijke patiënten behandeld. Hiervan hebben 28 patiënten dermatografie van één tepel en tepelhof en zes patiënten dermatografie van twee tepels en tepelhoven gehad. Van deze 34

waren er tien (29%) na één keer tevreden; 19 (56%) hadden twee sessies nodig; 4 (12%) ondergingen de therapie drie keer en één patiënte (3%) is vier keer getatoeëerd (figuren 2-4).

CONCLUSIE

Dermatografie is een techniek die voortgekomen is uit de traditionele decoratieve tatoeages. Deze behandelingsmogelijkheid kan worden toegepast in situaties waarbij er ongewenste afwijkingen van de kleur van de huid zijn. In dit artikel wordt ingegaan op de dermatografie van de tepel en tepelhof. Wij zijn hiermee gestart in 2004 op verzoek van de plastisch chirurg in ons ziekenhuis. Geconcludeerd kan worden dat deze techniek veilig kan worden toegepast bij deze patiëntengroep. Er is sprake van een grote patiënttevredenheid. Er zijn wel publicaties over de tatoeageprocedure, maar de exacte techniek is lastig in woorden te vangen. Mijns inziens zou dermatografie vaker in de dermatologische praktijk kunnen worden toegepast. De auteur van dit artikel en een verpleegkundige hebben hun vaardigheden opgedaan bij een enthousiaste verpleegkundige van de plastische chirurgie uit Nijmegen. Daarnaast hebben wij een tweedaagse cursus gevolgd bij Ecuri Cosmetics in Capelle aan de IJssel. Ten slotte hebben we nog enkele dagen meegelopen bij de arts in het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis. Collega dermatologen die interesse hebben in deze techniek zouden zich volgens mij in eerste instantie het beste kunnen wenden tot Ecuri cosmetics in Capelle aan de IJssel, omdat deze kliniek deze cursus commercieel aanbiedt.

LITERATUUR

- Velden EM van der, Jairath D, Kock JH, Oostrom CAM, IJsselmuiden OE, Hovius SER, et al. Dermatografie als behandelingsmethode in verschillende medische disciplines. *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* 1994;4:211-4.
- Sauntry JP, Knudtson KP. A technique for marking the mucosa of the gastrointestinal tract after polypectomy. *Cancer* 1958;11:607-10.
- Buchman HH, Larson DL, Huang TT, Lewis SR. Nipple and areola reconstruction in the burned breast. The 'double bubble' technique. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:833-6.
- Garg G, Thami GP. Micropigmentation: Tattooing for medical purposes. *Dermatol Surg* 2005;31:928-31.
- Vassileva S, Hristakieva E. Medical applications of tattooing. *Clin Dermatol* 2007;25:367-74.
- Velden EM van der, Jong BD de, Walle HB van der, Stolz E, Naafs B. Tattooing and its medical aspects. *International Journal of Dermatology* 1993;32:381-4.
- IJsselmuiden OE, Velden EM van der, Houdijn Beekhuis W, Baruchin AM, Noorman van der Dussen MF, Volker Klau. Anwendung von Dermatographie als Behandlungsmethode in verschiedenen medizinischen Fachbereichen. *Hautarzt* 1996;47:682-5.
- Lea PJ, Pawlowski A. Human tattoo. Electron microscopic assessment of epidermis, epidermal junction, and dermis. *Int J Dermatol* 1987;26:453-8.
- Mann R, Klingmüller G. Electron-microscopic investigation of tattoos in rabbit skin. *Arch Dermatol Res* 1981;271:367-72.
- Schulz J, Lonsdorf A, Jappe U, Hartschuh W. Disseminierte granulomatöse type 4-reaktion nach tätowierung. *Hautarzt* 2008;59:567-70.
- Jacob CI. Tattoo-associated dermatoses: A case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28:962-5.
- Ortiz a, Yamauchi PS. Rapidly growing squamous cell carcinoma from permanent makeup tattoo. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1073-4.
- Kreidstein ML, Giguere D, Freiberg A. MRI interaction with tattoo pigments: case report, pathophysiology, and management. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:1717-20.
- Tope WD, Shellock FG. Magnetic resonance imaging and permanent cosmetics (tattoos): survey of complications and adverse events. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:180-4.
- Spear SL, Convit R, Little JW. Intradermal tattoo as an adjunct to nipple-areola reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1989;83:907-11.
- Petit J-Y, Rietjens M, Garusi C. Breast reconstructive techniques in cancer patients : which ones, when to apply, which immediate and long term risks ? *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2001;38:231-9.
- Vandeweyer E. Simultaneous nipple and areola reconstruction: A review of 50 cases. *Acta Chir Belg* 2003;103:593-5.
- Eskenazi L. A one-stage nipple reconstruction with the 'modified star' flap and immediate tattoo: a review of 100 cases. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:671-80.
- Clarkson JH, Tracey A, Eltigani E, Park A. The patient's experience of a nurse-led nipple tattoo service: a successful program in Warwickshire. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:1058-62.

SAMENVATTING

Medische tatoeages kunnen gebruikt worden om kleurverschillen in de huid te camoufleren. De hierbij ontwikkelde methode wordt dermatografie genoemd. In dit artikel worden de technische en medische aspecten van de tepel- en tepelhofpigmentatie beschreven en er wordt een overzicht van de literatuur gegeven.

TREFWOORDEN

medische tatoeages tepel

SUMMARY

Medical tattoos can be applied to camouflage colour differences in the skin. The technique that has been developed has been named dermatography. In this article the technical and medical aspects of pigmentation of the nipple and areola will be described and the literature will be reviewed.

KEYWORDS

medical tattoos nipple

BELANGENVERSTRENGELING

geen

Propranolol, de panacee voor bedreigende hemangiomen in de groeifase?

De behandeling van hemangiomen met propranolol

C.J.M. van der Vleuten¹, D.J. Hermans², L.J. Schultze Kool³, H.C. Kroese- Deutman⁴,
D.C. Aronson⁵, I.M. van Beynum⁶

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

² Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

³ Interventieradioloog, afdeling Radiologie, UMC St Radboud, Nijmegen

⁴ Plastisch chirurg, afdeling Plastische chirurgie, UMC St Radboud, Nijmegen

⁵ Kinderchirurg, afdeling Chirurgie, UMC St Radboud, Nijmegen

⁶ Kindercardioloog, afdeling Kindergeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:
Dr. C.J.M. van der Vleuten
Afdeling Dermatologie
UMC St Radboud
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: werkgroep@hecovan.nl

INLEIDING

Een hemangioom is een veel voorkomende, benigne vaat tumor die ontstaat in de eerste levensweken. Daarna vertoont het hemangioom een snelle, disproportionele groei tot de leeftijd van 9 tot 12 maanden en treedt in de loop van jaren langzame, spontane regressie op. Na 10-12 jaar is de vasculaire tumor bij alle kinderen verdwenen. Soms is er geen residu, soms wel in de vorm van *fibro-fatty tissue*. Hemangiomen komen vaker voor bij meisjes, in het gelaat en bij prematuren.¹

Tot voor kort was de behandeling van een hemangioom voornamelijk expectatief en werd slechts in het geval van gecompliceerde, functioneel bedreigende hemangiomen gekozen voor een behandeling die meestal bestond uit systemische of intraliesionale corticosteroiden of chirurgie.²

In juni 2008 publiceerden Leaute-Labreze et al. een opmerkelijke bevinding. Bij twee kinderen met een

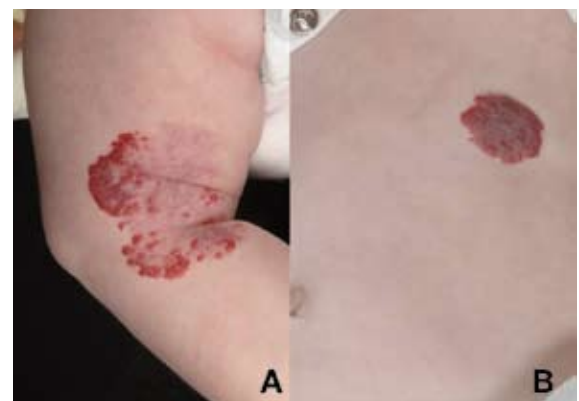
bedreigend hemangioom – bij het eerste kind vanwege een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie en bij het tweede kind vanwege volumebelasting van het hart – die propranolol kregen toegediend, werd het hemangioom significant kleiner. De kinderen waren respectievelijk 4 en 2 maanden oud, een leeftijd waarop hemangiomen normaliter niet spontaan kleiner worden. Het continueren van de propranolol tot het einde van de groeifase gaf uiteindelijk, na het stoppen, geen *rebound*, maar een blijvend gunstig effect. Leaute et al. konden deze bevinding in eerste instantie bij een groep van negen kinderen met een hemangioom reproduceren;³ later werd de ervaring uitgebreid.⁴

Inmiddels heeft de Hecovan-werkgroep (werkgroep voor hemangiomen en congenitale vaatafwijkingen Nijmegen; www.hecovan.nl) ervaring opgedaan met de behandeling van hemangiomen met propranolol bij ruim veertig kinderen.

Een van de kinderen zullen wij u presenteren.

CASUS

Patiënt E, een 13 weken oud meisje werd verwezen naar het UMC St Radboud in verband met een



Figuur 1. Hemangiomen van patiënt E op de leeftijd van 3 maanden ter hoogte van de knieholte links (A) en thorax links (B).

drietal hemangiomen in de knieholte links en op de thorax links (figuur 1A+B) en op de linkerwang (figuur 2A). Het hemangioom op de wang ulcerceerde sinds een maand en was pijnlijk. Patiëntje had een afhangelende mondhoek waardoor zij continu kwijlde (figuur 2A). Patiëntje was inmiddels al behandeld met orale antibiotica (amoxicilline/clavulaanzuur) waardoor de ulceratie iets droger was geworden. Patiënt was verder goed gezond en geboren na een ongecompliceerde zwangerschap en bevalling bij veertig weken.

Gezien de grootte, lokalisatie en ulceratie van het hemangioom werd gestart met propranolol. In klinische setting werd onder stringente bloeddruk- en glucosecontrole gedurende enkele dagen in een opklimmende dosering propranolol per os gegeven totdat de door Leaute beschreven dosering van 3,0 mg/kg/dag, verdeeld over drie doses, was bereikt. Dit werd goed verdragen zonder evidente hemodynamische gevolgen; de ouders meldten alleen dat het patiëntje af en toe koude handjes had. De wond genas binnen een maand (figuur 2B) en het hemangioom bleef gedurende de behandeling kleiner worden (figuur 2C). Een herhaling van de ulceratie werd niet meer gezien. Ook is de asymmetrie van de mond vrijwel geheel verdwenen en kwijlt patiëntje niet meer.

Patiëntje kreeg in laatste maanden van de behandeling een dosis van driemaal daags 6 mg propranolol (2,2 mg/kg/dag). Deze dosis werd gecontinueerd tot de leeftijd van 1 jaar. Door groei van het kind werd de dosering propranolol per kg lichaamsgewicht al geleidelijk verminderd. Rond de leeftijd van 1 jaar is de propranolol in drie weken afgebouwd; er heeft zich geen rebound voorgedaan.

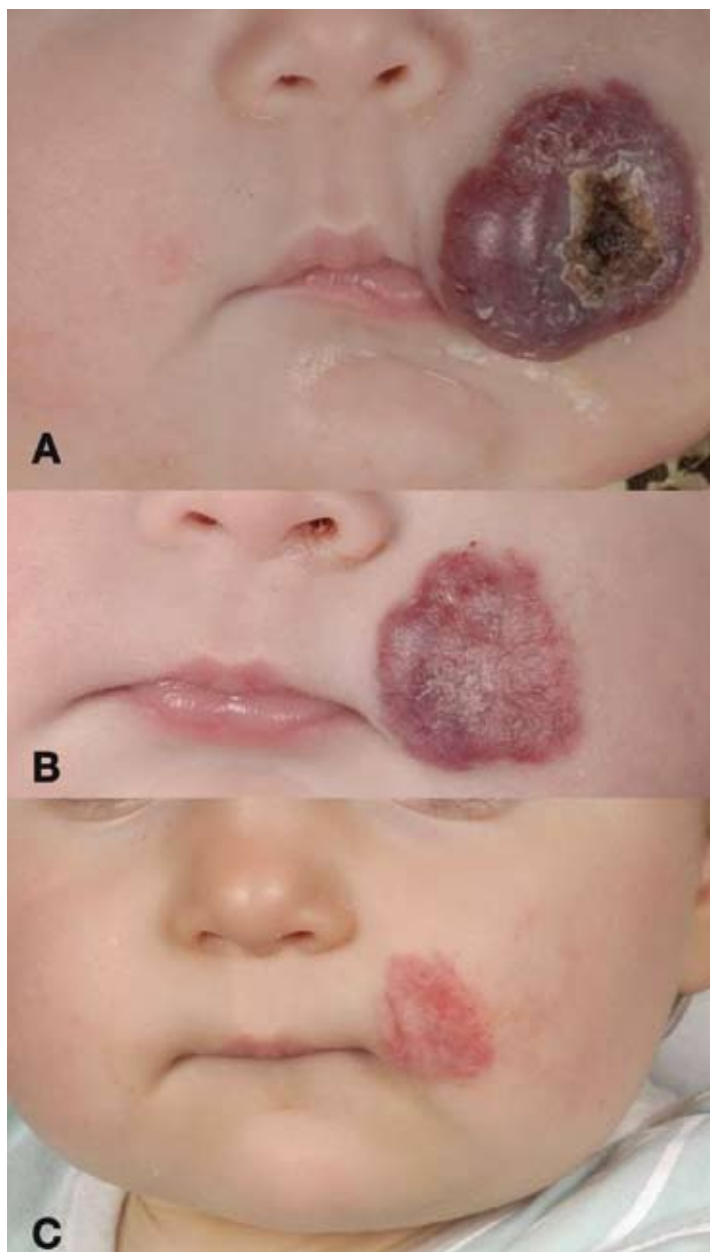
BESPREKING

Het lijkt erop dat propranolol de behandeling van hemangiomen spectaculair gaat veranderen. De gegevens die tot nu toe bekend zijn, doen vermoeden dat propranolol een goed werkend middel is bij hemangiomen in de groeifase. Binnen het UMCN is inmiddels bij ruim veertig kinderen behandeling met propranolol gestart en bij alle kinderen is initieel een opzienbarende regressie waargenomen. De kinderen waren bij de start van de therapie tussen de drie weken en bijna twaalf maanden oud. Behandeling wordt over het algemeen gecontinueerd tot de leeftijd van 1 jaar waarna het in de loop van enkele weken kon worden afgebouwd zonder rebound-effecten, behalve een lichte toename van de rode verkleuring.

Bij de besproken casus lijkt het hemangioom op de leeftijd van negen maanden al vrijwel verdwenen. Als propranolol niet zou zijn gestart, kon groei tot de leeftijd van 6-9 maanden hebben plaatsgevonden en zouden veel meer functionele complicaties hebben kunnen optreden.

Veiligheid

Bij de introductie van een nieuwe therapie is zorgvuldigheid geboden, zeker in het geval van een



Figuur 2. Hemangioom van patiënt E op de leeftijd van 3 maanden bij aanvang van propranololbehandeling (A). Bij 4 maanden: ulcus dicht (B). Bij 9 maanden: geen rebound na stop propranolol (C).

benigne aandoening die spontaan in regressie gaat.

Op grond van kindercardiologische ervaring lijkt propranolol een relatief veilig middel.⁵ Echter het toedienen van bètablokkers aan gezonde, erg jonge zuigelingen is geen gemeengoed en de korte- én langetermijnbijwerkingen zijn onvoldoende bekend. Het protocollair behandelen en controleren van mogelijke bijwerkingen is, zeker in de beginfase, een must. Een klinische opname bij de start van de therapie wordt door de experts met klem aangeraden. De hemangiomawerkgroepen in Nederland hebben daarom gekozen voor een (kinder)cardiologische screening vóór de start van de behandeling, een voorzichtig opbouwschema en nauwgezette bewaking in een klinische setting tijdens de eerste dagen van toediening van propranolol. Een vergelijkbaar protocol is recent ook in de literatuur beschreven.⁶

Dosering

Optimale dosering en duur van de propranololbehandeling zijn voor de indicatie hemangioom nog onbekend. Vooralsnog lijkt de dosering zoals deze door Leaute et al. is gegeven een werkzame dosering. De Hecovan-werkgroep heeft ervoor gekozen om de dosering tot zes maanden rond de 2,0 tot 3,0 mg per kg per dag te houden, daarna deze niet meer op te hogen en tussen de leeftijd van negen en twaalf maanden de behandeling te stoppen. Volgens anderen is een dosis van 2,0 mg per kg een verstandige maximale dosering. Het is plausibel om de propranolol te continueren gedurende de groeifase van het hemangioom en het nadien te stoppen. In verband met upregulatie van de bètareceptoren is het advies om dit geleidelijk af te bouwen in twee tot drie weken.

Bijwerkingen

Propranolol is een sterk lipofiele niet-selectieve bètablokker, met effect op de 1- en 2- receptoren. Het vermindert de invloed van adrenerge prikkels op het hart. Het hartminuutvolume neemt af, de atrioventriculaire geleiding wordt vertraagd en tevens treedt een antihypertensief effect op.⁷ Deze werkingsmechanismen zijn gebaseerd op studies bij volwassenen. Daarom lijkt adequate monitoring bij zuigelingen essentieel. Het in niet-klinische setting starten van de behandeling kan mogelijk tot onopgemerkte bedreigende gevolgen hebben; ernstige hypotensies hebben zich in ons centrum bij twee ex-prematuuren voorgedaan. Dit was reden om de dosis te verlagen en zelfs bij één kind de therapie te staken. Een andere bekende bijwerking van propranolol is sufheid.⁸ In hoeverre de jonge leeftijd en prematuriteit met de gesignaleerde bijwerkingen te maken hebben, is onduidelijk. Een laatste bewerking van propranolol, in het geval van jonge zuigelingen, is het potentiële risico op een hypoglykemie. Propranolol heeft een remmende werking op de glycogenolyse bij een reeds beperkte glycogeenvoorraad gedurende de eerste levensmaanden.⁹

Indicaties voor propranolol

De diagnose hemangioom en de indicatie voor behandeling dienen door een ter zake deskundige worden gesteld. Propranolol is een oud en bekend middel. Maar gezien de potentiële bijwerkingen van deze bètablokker heeft de Hecovan-werkgroep ervoor gekozen hemangiomen te behandelen waarvan functioneel bedreigende complicaties aanwezig waren of konden worden verwacht. Men kan zich afvragen of propranolol gunstige effecten heeft op alle leeftijden en fasen die een hemangioom doormaakt (groe-, plateau- en involutiefase).

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van propranolol bij hemangiomen dient nog verder te worden opgehelderd. Gezien het snelle effect – vaak al effect binnen een dag! – lijkt vasoconstrictie zeker een rol te spelen. Tevens is verminderde expressie van VEGF- en bFGF-genen beschreven hetgeen zou resulteren in

een trigger voor apoptose van endotheelcellen. Anderen beschrijven een selectieve rol voor propranolol in de remming van MMP-9-secretie en HBMEC-tubulogenese, hetgeen ook lijkt bij te dragen aan de antiangiogenetische activiteit van propranolol.¹⁰

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Propranolol is een nieuwe, zeer veelbelovende behandeling van het hemangioom bij de zuigeling. Het lijkt erop dat propranolol effectief is als gestart wordt in het eerste levensjaar en bij voorkeur vóór de leeftijd van zes maanden. Daarom zou verwijzing in een vroege fase naar een centrum met ervaring met deze behandeling aangewezen zijn. Tot nu toe lijken strikte, klinische pediatrie controles vóór en tijdens de initiatie van de behandeling essentieel, zeker bij de jonge zuigelingen, mede vanwege waargenomen bijwerkingen. Men moet zich blijven realiseren dat het hemangioom een goedaardige aandoening is die spontaan in regressie gaat. Behandeling van de jonge zuigeling met bètablokkers, ook al lijkt dit relatief veilig te zijn, dient te worden verantwoord.

LITERATUUR

1. Hermans DJ, Boezeman JB, Kerkhof PCM, Rieu PN, Vleuten CJM. Differences between ulcerating and non-ulcerating hemangiomas, a retrospective study of 465 cases. *Eur J Dermatol* 2009;19:152-6.
2. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. *Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. Pediatr Dermatol* 2005;22:383-406.
3. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
4. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009;124:e423-e431.
5. Strasburger JF. Cardiac arrhythmias in childhood. *Diagnostic considerations and treatment. Drugs* 1991;42:974-83.
6. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;359:2846.
7. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:11-33.
8. McAinsh J, Cruickshank JM. Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacol Ther.* 1990;46:163-97.
9. McBride JT, McBride MC, Viles PH. Hypoglycemia associated with propranolol. *Pediatrics* 1973; 51: 1085-1087.
10. Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K, Moumdjian R, Béliveau R. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Pharmacol Res* 2009 May 23. [Epub ahead of print]

SAMENVATTING

In het voorjaar van 2008 werd door een groep uit Bordeaux in Frankrijk een per toeval ontdekte, nieuwe behandeling voor hemangiomen met propranolol beschreven. Aan de hand van een typische casus beschrijft de Hecovan-werkgroep haar ervaringen met deze nieuwe veelbelovende aanpak van hemangiomen in de groeifase. Propranolol is een oud en vertrouwd geneesmiddel dat bij jonge zuigelingen (met een benigne aandoening die vanzelf verdwijnt zoals een hemangioom) bijwerkingen kan hebben in de zin van hypotensie en hypoglykemie. Vooral nog moet het daarom voor de ernstige, bedreigende hemangiomen worden gereserveerd. Bekendheid met deze behandeling bij dermatologen en kinderartsen is van groot belang omdat het starten met propranolol vóór de leeftijd van zes maanden de beste resultaten lijkt te hebben.

TREFWOORDEN

hemangioom – propranolol – bètablokkers

SUMMARY

In the spring of 2008, a group from Bordeaux, France published an accidentally found new treatment for hemangiomas with propranolol. Illustrated by a typical case, the Hecovan-group describes her experience with this new, very promising approach of hemangiomas in the growth phase. Propranolol is an old and well-known medicine that might have serious side-effect in infants (with a benign condition like a hemangioma that regresses by itself) like hypotension and hypoglycemia. Therefore it has to be reserved for severe, functionally threatening hemangiomas. Knowledge of this new approach is very important for dermatologists and pediatricians because start of propranolol before the age of 6 months seems to give the best results.

KEYWORDS

hemangioma – propranolol – beta blockers

BELANGENVERSTRENGELING

geen

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE



Samenstelling: Protopic 0,03% en 0,1% bevat respectievelijk 0,3 mg of 1 mg tacrolimus per gram zalf. **Indicatie:** Protopic 0,03% zalf is geregistreerd voor de behandeling van lokale atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, evenals voor onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) ter preventie van recidivering (flares) en ter verlenging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daags behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast). Protopic 0,1% en 0,03% zalf is geregistreerd voor matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, of deze behandelingen niet verdragen, evenals voor onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen ter preventie van recidivering (flares) en ter verlenging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daags behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor macroliden in het algemeen, voor tacrolimus of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** Protopic zalf dient in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid te worden aangebracht (met uitzondering van de slijmvliezen) tot volledige verdwijning van het eczeem waarna de behandeling stopgezet moet worden. Daarna wordt de patiënt geschikt geacht voor onderhoudsbehandeling. Protopic kan worden gebruikt voor behandeling op korte en intermitterende lange termijn. Bij de eerste tekenen van heroptreden (flare) van de ziektesymptomen dient behandeling te worden herstart. Niet onder occlusie aanbrengen, en niet continu gebruiken. Indien na twee weken behandeling geen verbetering kan worden vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties overwogen te worden. **Kinderen (vanaf 2 jaar):** Gedurende maximaal 3 weken tweemaal daags aanbrengen, hierna frequentie verminderen tot éénmaal daags tot het letsel volledig genezen is. **Volwassenen (vanaf 16 jaar):** Tweemaal daags aanbrengen en de behandeling voortzetten tot de laesies geheel zijn. Bij heroptreden de therapie hervatten. Indien de klinische toestand het toelaat de frequentie van aanbrengen verminderen of zalf met lagere sterkte (0,03%) gebruiken. **Kinderen (tot 2 jaar):** Protopic zalf is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar tot nadere gegevens beschikbaar zijn. **Onderhoudsbehandeling:** Tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags aanbrengen op gebieden die vaak door atopische dermatitis worden aangetast. Tussen het aanbrengen van de zalf dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten. Als er tekenen van recidivering zijn dient de behandeling met Protopic zalf tweemaal daags te worden hervat totdat de klinische toestand het toelaat de onderhoudsbehandeling te herstarten. **Waarschuwingen:** Protopic dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immunodeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken. Het effect van de behandeling op de ontwikkeling van het immuunsysteem bij kinderen en in het bijzonder jonge kinderen is niet onderzocht. Blootstelling aan zonlicht tot een minimum beperken, evenals het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) vermijden. Niet aanbrengen op mogelijke maligne of premaligne laesies. Binnen 2 uur vóór of na het aanbrengen Protopic zalf geen emollientia op dezelfde plek aanbrengen. Infecties op de te behandelen plaatsen dienen te zijn geneeld voor met behandeling wordt gestart. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De behandeling met Protopic kan samengaan met een verhoogd risico op virale herpes infecties. Bij transplantatie patiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie na systemische toediening van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten. Bij patiënten die tacrolimus zalf hebben gebruikt, zijn gevallen van maligniteit, inclusief (huid)lymfomen en huidkanker gerapporteerd. Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protopic zijn geen significante systemische tacrolimus spiegels waargenomen. De kans op lokale immunosuppressie op de lange termijn (d.w.z. over een periode van een aantal jaar), is niet bekend. Lymfadenopathie werd zeldzaam (0,8%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties en losten op met antibiotica. Ontwikkeling van lymfadenopathie dient te worden gevolgd teneinde er zeker van te zijn dat deze verdwijnt. Lymfadenopathie aanwezig tijdens start van behandeling dient te worden onderzocht en onder controle te worden gehouden. Van hardnekkige lymfadenopathie moet de etiologie worden onderzocht. Hoewel bloedspiegels bij topische therapie laag zijn, dient de nodige voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met leverfalen. Gebruik van Protopic zalf wordt afgeraden bij patiënten met genetisch bepaalde epidermale barrièrefactoren. Opletendheid dient te worden betracht wanneer Protopic gedurende een langere periode wordt toegediend aan patiënten met een groot aangedaan huidoppervlak, vooral bij kinderen. Het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen is niet onderzocht. **Interacties:** Er zijn geen formele of topische geneesmiddeleninteracties gerichte studies uitgevoerd. **Meest voorkomende bijwerkingen:** Brandig gevoel van de huid, pruritus en erythem op plaats van aanbrengen, huidtintelingen, folliculitis, acne, herpes simplex, hyperthesie van de huid, alcoholintolerantie (flushing of huidirritatie na alcoholgebruik). **Verpakingsvorm:** Tubes van 30 g en 60 g. **Vergoeding:** Protopic wordt volledig vergoed voor personen vanaf 2 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem die onvoldoende reageren op behandeling met andere lokale middelen, waaronder in ieder geval corticosteroiden. Vanwege wijziging van de zorgverzekering stelt bijlage 2 van de Regeling Zorgverzekering alleen indicatievoorwaarden. **Zorgverzekeraars:** Nederland heeft aanvullend tacrolimus in groep 1 van bijlage 2 ingedeeld. Geen aanvullende voorwaarden, zoals 1 voorschrift via dermatoloog, zijn van toepassing. **Afleveringswijze:** UR. **Prijs:** zie G-standaard. Zie geregistreerde IB1-tekst voor de volledige productinformatie. Deze is op aanvraag verkrijgbaar. 10 augustus 2009. Astellas Pharma B.V., Elisabethhof 19, Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp, telefoonnummer (071) 54 55 854

Verkorte productinformatie AERIUS

Naam van het geneesmiddel: Aeries 5 mg filmomhulde tabletten; Aeries 2,5 mg orodispergeerbare tabletten; Aeries 5 mg orodispergeerbare tabletten; Aeries 0,5 mg/ml drank. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke Aeries filmomhulde tablet bevat 5 mg desloratadine. Elke Aeries orodispergeerbare tablet bevat 2,5 mg of 5 mg desloratadine. Eén ml Aeries drank bevat 0,5 mg desloratadine. **Farmaceutische vorm:** Filmomhulde tablet; orodispergeerbare tablet; drank. **Klinische gegevens:** **Therapeutische indicaties** Aeries is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met: allergische rhinitis (zie rubriek 5.1); urticaria (zie rubriek 5.1). Aeries filmomhulde tabletten zijn geschikt voor adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries 2,5 mg orodispergeerbare tabletten zijn geschikt voor kinderen van 6 tot en met 11 jaar, adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries 5 mg orodispergeerbare tabletten zijn geschikt voor adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. Aeries drank is geschikt voor kinderen van 1 tot en met 11 jaar, adolescenten (12 jaar en ouder) en volwassenen. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor een van de hulpstoffen of voor loratadine. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aeries met omzichtigheid worden gebruikt. Aeries filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Aeries orodispergeerbare tabletten bevatten fenylalanine. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie. Aeries drank bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel daarom niet gebruiken. **Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen** Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen duizeligheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden. **Bijwerkingen** In klinische onderzoeken met een pediatrica populatie werd Aeries stroop aan een totaal van 246 kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar toegediend. De totale incidentie van bijwerkingen bij kinderen van 2 tot 11 jaar was dezelfde voor de groepen die Aeries stroop of placebo kregen. Bij zuigelingen en peuters van 6 tot 23 maanden waren de meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan bij placebo: diarree (3,7 %), koorts (2,3 %) en slapeloosheid (2,3 %). In een bijkomende studie werden geen bijwerkingen waargenomen bij patiënten tussen 6 en 11 jaar na een enkelvoudige dosis van 2,5 mg Aeries drank. In klinische onderzoeken met volwassenen en adolescenten met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria, werden er bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag bijwerkingen gemeld bij 3 % meer patiënten die behandeld werden met Aeries dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren: vermoeidheid (1,2 %), droge mond (0,8 %) en hoofdpijn (0,6 %). In een klinisch onderzoek met 578 adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking; dit kwam voor bij 5,9 % van de patiënten die met desloratadine behandeld werden en bij 6,9 % van de patiënten die placebo kregen. Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen: **Psychische stoornissen:** hallucinaties. **Zenuwstelselaandoeningen:** duizeligheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen. **Hartaandoeningen:** tachycardie, palpaties. **Maagdarmstelselaandoeningen:** abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree. **Lever- en galstelselaandoeningen:** verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis. **Skeletstelselaandoeningen:** myalgie. **Algemene aandoeningen:** overgevoelighedsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria). **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum:** 31 maart 2008. Schering-Plough BV, Houten, 0800 9999 000, MedicalInfo.nl@spcorp.com

* Raadpleeg voor volledige productinformatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken (SPC).

Referentie

1. IMS-MIDAS MAT, 2e kwartaal 2008.

Schering-Plough

Postbus 329, 3990 GC Houten



QUIZ

Dermatoscopie

V.R. Basdew¹, W.Bergman², N. Kukutsch²

¹ Afdeling Dermatologie, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag

² Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. N. Kukutsch,

Afdeling Dermatologie

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden

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

INLEIDING

Dermatoscopisch onderzoek heeft allang ingang gevonden in de dagelijkse praktijk van Nederlandse dermatologen. Talrijke cursussen op dit gebied bieden de mogelijkheid om zich regelmatig na te scho- len. Aan de hand van een serie van tien maal twee casussen, verpakt in een quiz, hebben wij gepro- beerd de aandacht voor dermatoscopisch onderzoek levend te houden. De antwoorden zijn in consensus gevonden. Wij hebben gemeend geen vertaling te moeten aanbieden voor de meeste Engelstalige der- matoscopiekenmerken.

CASUS 11

Vrouw, 67 jaar, met sinds 2 weken een plotseling opgemerkte laesie op de linkervoet, digitum III lateraal. In haar voorgeschiedenis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. Er is een parallel patroon zichtbaar.

- a. juist
- b. onjuist

2. Histologisch gezien ligt de verkleuring in de *cristae superficiales*.

- a. juist
- b. onjuist

3. De rode kleur in deze laesie wordt nooit gezien in een melano- cytaire laesie.

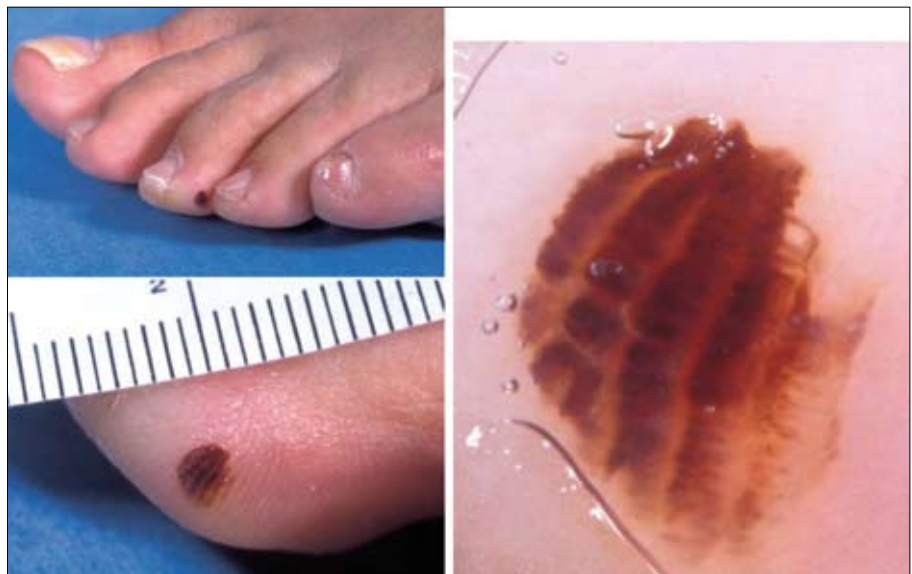
- a. juist
- b. onjuist

4. Op deze afbeelding zijn geen zweetkliergan- gen zichtbaar.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis/blue naevus
- b. dysplastische naevus
- c. Spitz/Reednaevus
- d. lentigo solaris of lentigo benigna
- e. melanoom
- f. dermatofibroom
- g. verruca seborrhoica
- h. basaalcelcarcinoom
- i. hemorragie/hematoom
- j. hemangioom





Havenziekenhuis

ROTTERDAM

Dermatoloog m/v

Het Havenziekenhuis en Instituut voor Tropische Ziekten B.V. is een thuishaven voor wereldburgers, Rotterdammers, zeelieden en binnenschippers. Het is een klein en toegankelijk algemeen ziekenhuis. Het Havenziekenhuis biedt goede medische zorg met persoonlijke aandacht in een gastvrije omgeving. Patiënten kunnen bij ons snel terecht voor onderzoek en behandeling bij hun vertrouwde medisch specialist. Al sinds de oprichting in 1927 is het Havenziekenhuis marktleider op het gebied van Tropengeneeskunde en Reizigersziekten. Een andere bijzondere specialisatie van het Havenziekenhuis is de Ouderengeneeskunde; de specifieke zorg voor de ouder wordende mens door diverse disciplines. Het Havenziekenhuis is een zelfstandige dochter van het Erasmus MC en heeft daardoor een directe lijn met de medisch specialisten van dit universitair medisch centrum.

Onze kernwaarden zijn: Betrokken & Betrouwbaar, Toegankelijk & Samen.

Wegens uitbreiding van de vakgroep Dermatologie is er een vacature voor een:

Derde Dermatoloog m/v (0,5-1 fte)

De vakgroep Dermatologie van het Havenziekenhuis bestaat uit twee dermatologen (drs. Sarah Konijn-den Hengst en dr. Wim van der Meijden). In 2008 is aangevangen met een ingrijpende reorganisatie. Het vakgebied wordt in brede zin vormgegeven en daarnaast is er speciale aandacht voor tropendermatologie, flebologie en hidradenitis suppurativa. Dermatochirurgie wordt ruimschoots bedreven. Recent is een volledig nieuwe en moderne polikliniek betrokken. Er is een goede samenwerking met de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC met betrekking tot patiëntenzorg, wetenschappelijk onderzoek en het vervullen van diensten.

De functie

Wij zoeken een enthousiaste collega, met uitstekende contactuele eigenschappen en doorzettingsvermogen. Zij/hij dient bereid te zijn zich zowel binnen de vakgroep Dermatologie als in de medische staf in te zetten. Belangstelling voor tropische huid- en infectieziekten en ervaring in flebologie zijn gewenst.

Wij bieden

Aanstelling en salaris conform de AMS regeling. U wordt aangesteld in het Havenziekenhuis. Een deeltijdaanstelling bij de afdeling Dermatologie van het Erasmus MC behoort tot de mogelijkheden.

Informatie

Inlichtingen over deze functie kunt u inwinnen bij bovengenoemde dermatologen, tel.: 010-4043417 of de heer drs. J.J. Dorresteyn, directeur, tel.: 010-4043411.

Interesse?

Uw brief met curriculum vitae kunt u binnen twee weken na het verschijnen van deze advertentie richten aan: de directie van het Havenziekenhuis, Haringvliet 2, 3011 TD Rotterdam, ter attentie van de heer drs. J.J. Dorresteyn.

POSTADRES

Postbus 70031
3000 LN Rotterdam

BEZOEKADRES

Hoofgebouw
Haringvliet 2

TELEFOON & FAX

010 - 404 33 00
010 - 412 15 17



werknemer of collega

ga voor beter!

Het Flevoziekenhuis kiest voor een persoonlijke benadering. Voor zowel onze patiënten als onze medewerkers. Wij vinden het belangrijk dat iedereen zich thuis voelt in ons dynamische en moderne ziekenhuis. Het zorgconcept Planetree is hiervoor onze leidraad. Ons Flevoziekenhuis is hét ziekenhuis van Almere, dé groeistad van Nederland met nu al 185.000 inwoners. Wij bieden hoogwaardige basiszorg met alle gangbare specialismen, krijgen meer topklinische voorzieningen en ontwikkelen ons als opleidingsziekenhuis. Het ziekenhuis staat midden in de samenleving. Met onze partners in stad en regio bieden we de beste zorg. Om dit te kunnen doen, moeten ook wij constant vernieuwen: werken aan onze kwaliteit, openheid en bejegening. En dat doen wij. Onze ruim 1.800 medewerkers krijgen ruimte voor persoonlijke groei en ontwikkeling.

Wegens vertrek van één van onze Dermatologen ontstaat binnen de maatschap Dermatologie een vacature voor een

Dermatoloog m/v 0,8 - 1 fte (80/100%)

De maatschap bestaat uit 3 vrijgevestigde Dermatologen die het vak in volle omvang uitoefenen. Alle Dermatologen hebben één of meer aandachtsgebieden. De maatschap participeert samen met (vaat)chirurgen in een multidisciplinair flebologisch centrum, waar alle endoveneuze technieken voorhanden zijn. Er wordt samengewerkt met een enthousiast team van huidtherapeuten. Behandeling van de etnische huid behoort tot de speerpunten van de maatschap. Sinds 2005 participeert de maatschap in de opleiding van AIOS binnen het cluster AMC/OLVG.

Kijk voor meer informatie op
www.ikgavoorbeter.nl



CASUS 12



Vrouw, 23 jaar, met een groeiende, donkerder wordende laesie op het linker onderbeen. In haar voorgeschiedenis en in de familie komen geen melanomen voor.

1. Deze laesie is in ten minste één as asymmetrisch volgens de ABCD-methode.

- a. juist
- b. onjuist

2. In deze laesie zijn dots en globules en multiële kleuren zichtbaar.

- a. juist
- b. onjuist

3. Deze laesie laat een starburst-patroon zien.

- a. juist
- b. onjuist

4. Na plakbandstripping kunnen de centraal zwarte structuren verdwijnen.

- a. juist
- b. onjuist

5. De meest waarschijnlijke diagnose is:

- a. naevus naevocellularis/blue naevus
- b. dysplastische naevus
- c. Spitz/Reednaevus
- d. lentigo solaris of lentigo benigna
- e. melanoom
- f. dermatofibroom
- g. verruca seborrhoica
- h. basaalcelcarcinoom
- i. hemorragie/hematoom
- j. hemangioom

De antwoorden vindt u op pagina 52

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENIS

Herpes zoster in het anogenitaal gebied

E.M. van der Snoek¹, A.M. van Loon²

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Centraal Militair Hospitaal, Utrecht

² Viroloog, afdeling Virologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Correspondentieadres:

E.M. van der Snoek

Centraal Militair Hospitaal

Afdeling Dermatologie en Venereologie

Postbus 90.000

3509 AA Utrecht

Telefoon: 030-2502140

E-mail: e.vandersnoek@erasmusmc.nl

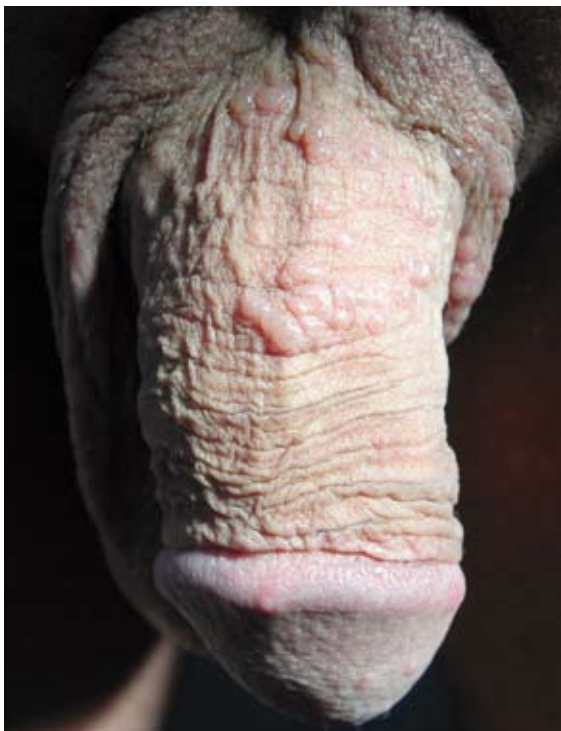
Gordelroos is een niet-zeldzame diagnose voor de dermatoloog. Vanuit sensorische ganglia gereactiveerd varicellazostervirus (VZV) veroorzaakt unilateraal voorkomende branderige blaasjes op

erythemateuze bodem in het innervatiegebied van één of enkele dermatomen. Ongeveer de helft van alle gevallen van herpeszosterinfectie komt voor in het thoracale gebied. In het gezicht komt gordelroos in 10-20% van de gevallen voor. Uitbraken in het anogenitaal gebied zijn zeldzamer. Minder dan 5% van de infecties komt voor in het sacrale gebied. Urineretentie en obstipatie zijn bekende complicaties.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Een 43-jarige man verscheen op de polikliniek met sinds vier dagen bestaande, licht-branderige blaasjes op zijn penisschacht en linkerbil. Twee dagen voor het uitbreken van de blaasjes had hij deelgenomen aan een wielerevenement. Patiënt ontkende algehele malaise, koorts of pijn te hebben. De mictie en defecatie verliepen zonder problemen. Hij vroeg zich



Figuur 1. Gegroepeerde, intacte vesikels aan de basis van de penisschacht en sulcus coronarius (dermatoom S2).



Figuur 2. Intacte vesikels op de linker nates, in het dermatoom S1-S3.

af of er sprake kon zijn van een genitale herpes. Hij had geen seksueel contact gehad met een persoon met vergelijkbare klachten en kende geen personen in zijn omgeving met waterpokken of gordelroos. De dermatologische voorgeschiedenis vermeldt een onychomycose. De overige voorgeschiedenis is blanco.

Lichamelijk onderzoek

Aan de basis van de penisschacht worden multiële, gegroepeerde, intacte vesikels gezien. Ook op de sulcus coronarius is een vesikel waarneembaar. Op de linker nates zijn multiële vesikels op erythematueze bodem waarneembaar in het dermatoom S1-S3 (figuur 1 en 2).

Aanvullend onderzoek

Bij een PCR op materiaal afgenomen van een blaasje van de linkerbil werd varicellazostervirus aangetoond. De PCR op herpessimplexvirus was negatief. Serologisch onderzoek bevestigde de doorgemaakte infectie met varicellazostervirus. Tijdens zijn eerste bezoek bleek er nog geen sprake van verhoogde VZV-antistoffentiters passend bij een recente of acute VZV-infectie. Bij herhaling van dit onderzoek zes weken na zijn eerste bezoek was er duidelijk sprake van significante titerstijging van VZV-IgG-antistoffen. Serologisch onderzoek op HSV paste bij een in het verleden doorgemaakte infectie, niet bij een recente reactivering.

Diagnose

Herpes zoster in het dermatoom S1-S3.

Therapie en beloop

Behandeling vond plaats met valaciclovir 1000 mg, driemaal daags gedurende zeven dagen in verband met de te verwachten pijnklachten aan de penis. Als indrogende therapie kreeg patiënt zinkolie FNA voor wanneer de blaasjes open waren.

Twee dagen na de start van de behandeling kreeg patiënt toename van bij vlagen ernstige pijnklachten en een koortsachtig en opgeblazen gevoel. Hij zei geen last te hebben van misselijkheid en braken. Ook bemerkte hij tintelingen aan de buitenzijde van de voet en het onderbeen. Ten slotte werd de defecatie bemoeilijkt en moest hij enkele dagen lactulosesiroop en naderhand ook bisacodyltabletten en meerdere microlaxklysma's gebruiken. De mictie was in deze periode gevoelig en enigszins bemoeilijkt. Alle klachten verdwenen binnen vier weken na optreden van de eerste blaasjes. Patiënt had geen klachten meer tijdens mictie of defecatie. Ook zei hij geen problemen te hebben tijdens de erectie en gedurende seksueel contact.

BESPREKING

Herpes zoster wordt veroorzaakt door een reactivatie van het varicellazostervirus (VZV; humaan herpesvirustype 3). Ongeveer 98% van de volwassen populatie in Nederland is seropositief voor VZV wijzend op een doorgemaakte waterpokkeninfectie.

De jaarlijkse incidentie van gordelroos in West-Europa is 2,5 per 1000 volwassenen tussen 20 en 50 jaar. Boven deze leeftijd is deze incidentie twee- tot zevenmaal hoger. Onder de 20 jaar is gordelroos veel zeldzamer.¹

Reactivatie van VZV kan spontaan optreden, maar ook geluxeed worden door stress, koorts, radiotherapie, trauma of immuunsuppressie. Prodromen als branderigheid, paresthesieën, koorts, malaiseklachten en spierpijn komen voor bij 80-90% van de infecties. Na ongeveer twaalf uur ontwikkelen zich multiële blaasjes. De blaasjes gaan meestal snel stuk en genezen ook zonder behandeling na zeven tot tien dagen.¹

Gordelroos in het anogenitale gebied is redelijk zeldzaam. Het kan verward worden met een (primo-) infectie herpes genitalis. Klachten die kunnen optreden bij laesies aan de penis (dermatoom S2) zijn dysurie, macroscopische hematurie, acute urinereëntie (< 4%), erectiestoornissen en meningitis. Ook obstipatieklachten komen voor.² Tintelingen aan de laterale voetranden kunnen samenhangen met betrokkenheid van dermatoom S1.

Postherpetische pijn is een gevreesde complicatie, vooral op oudere leeftijd. Hiervan spreekt men wanneer pijnklachten langer dan een maand blijven bestaan. Meestal verdwijnen ook deze klachten binnen zes maanden. Bij slechts 1% houden pijnklachten langer dan een jaar aan. Tussen 9 en 15% van alle patiënten ontwikkelt postherpetische pijn, maar het zijn vooral ouderen bij wie deze pijn bij voorkomt. Secundaire bacteriële superinfecties zijn niet zeldzaam.³

Bij ernstige infecties is intraveneuze behandeling met aciclovir 5-10 mg/kg, driemaal daags gedurende vijf tot zeven dagen geïndiceerd. Alternatieven zijn orale behandeling met valaciclovir driemaal daags 1000 mg of famciclovir 500 mg driemaal daags gedurende zeven dagen. Geadviseerd wordt deze behandeling binnen 48 uur en uiterlijk binnen 72 uur na optreden van de huiduitslag te starten. Antivirale middelen hebben een beperkt gunstig effect op de pijnklachten in de acute fase en verkorten de duur van de klachten. Het blijkt niet overtuigend aangetoond dat antivirale middelen de kans op postherpetische neuralgie verkleinen.^{4,5} In veel gevallen kan dus antivirale medicatie bij gordelroos achterwege blijven. Uitzonderingen zijn patiënten met immuunsuppressie, infecties in het hoofd/halsgebied, infecties bij ouderen en infecties waarbij een ernstig beloop wordt geanticipeerd.

Ongeveer 4% van de patiënten met gordelroos maakt een tweede episode door. Bij immuunsuppressie komen recidiverende VZV-infecties vaker voor als gevolg van verminderde cellulaire immuniteit.

LITERATUUR

1. Spray A, Glaser DE. Herpes zoster of the penis: An unusual location for a common eruption. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:S177-9.
2. Erol B, Avci A, Eken C, Ozgok Y. Urinary reten-

tion, erectile dysfunction and meningitis due to sacral herpes zoster: a case report and review of the literature. *Urol Int* 2009;82:238-41.

3. McAllister RK, Carpentier BW, Malkuck G. Sacral postherpetic neuralgia and successful treatment using a paramedial approach to the ganglion impar. *Anesthesiology* 2004;101:1472-4.

4. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD006866.
5. Opstelten W, Eekhof J, Knuistingh Neven A, Verheij T. Treatment of herpes zoster. *Can Fam Physician* 2008;54:373-7.

SAMENVATTING

Een 43-jarige man ontwikkelde licht-branderige blaasjes op zijn penisschacht en linkerbil. Zowel DNA als serologisch onderzoek bevestigde de klinische diagnose herpes zoster. Enkele dagen na start met valaciclovir kreeg patiënt een branderig gevoel tijdens de mictie en had hij last van obstipatie. Vier weken na de uitbraak van de blaasjes waren alle klachten verdwenen.

Gordelroos in het anogenitale gebied is redelijk zeldzaam. Urineretentie en defecatieproblemen kunnen hierbij optreden.

TREFWOORDEN

herpes zoster – varicella zoster virus – penis – valaciclovir – nates

SUMMARY

A 43-year-old patient developed slightly burning blisters on the penis and left buttock. Both PCR and serology showed herpes zoster infection. Several days after the start of treatment with valacyclovir, the patient reported a burning sensation while urinating and complaints of constipation. Four weeks later all symptoms had gone. Herpes zoster in the anogenital region is rare. Both urinary retention and constipation have been reported.

KEYWORDS

herpes zoster – varicella zoster virus – penis – valacyclovir – nates

BELANGENVERSTRENGELING

geen

LIFE CHANGING

**Remicade:
Uiterst effectief bij psoriasis¹**

 **Schering-Plough**

1. Reich K et al. Lancet 2005;366:1367-74
Zie elders voor verkorte productinformatie.

 **Remicade[®]**
INFLIXIMAB

2008-NL-441

Fagron Inventivity Award



Nu U?

Heeft ú het gouden idee?

De groten der aarde gingen u voor: Einstein, Edison en Faraday. Ook de medische stand kent haar inventieve beroemdheden zoals Alexander Fleming (penicilline), Marie Curie (radiologie), Charles Derosne (morfine) en Robert Chesebrough (vaseline). Mensen die het talent hadden om de wetenschap naar een hoger niveau te tillen. Nu bent ú aan de beurt!

Waarom de Fagron Inventivity Award?

Innovaties redden levens; of maken het leven aangenamer. Dat hebben bovenstaande pioniers wel bewezen. Fagron, als pionier op het gebied van magistrale bereidingen, wil u, als dermatoloog, uitnodigen om uw innovatie in te zenden! Daarbij draait het om nieuwe dermatologische formuleringen. Maar ook om nieuwe vormen van samenwerking tussen dermatologen en Fagron. Samen staan we sterk voor innovaties die daadwerkelijk gerealiseerd worden.

Hoe kunt u deelnemen?

Uw ideeën kunt u inzenden tot en met 1 september 2010. Alle dermatologen (in opleiding) die werkzaam zijn in een Nederlandse zorginstelling kunnen deelnemen. Uit 10 genomineerden wordt door een deskundige jury een winnaar gekozen: hij/zij krijgt een geldbedrag van € 3.000,- en een officiële oorkonde. Uitreiking van de Award vindt plaats eind 2010.

Kijk op fagroninventivityaward.nl voor meer informatie.

Uitvinder uitgelicht:

Sir Alexander Fleming (1881 -1955) was een Britse arts en microbioloog, die voor de ontdekking van penicilline een Nobelprijs kreeg.

In 1928 ontdekte Fleming dat in de buurt van een bepaalde schimmel die bij een van zijn bacteriekolonien was gekomen geen bacteriën groeiden. Fleming maakte een filtraat van de schimmel en constateerde dat die vele soorten bacteriën kon doden, terwijl de proefdieren er geen merkbaar nadelige gevolgen van ondervonden.

Nadat de stof geïsoleerd kon worden, maakte penicilline een snelle opmars, en in 1945 deelden Fleming, Chain en Florey de Nobelprijs voor Geneeskunde "voor de ontdekking van penicilline en haar helende werking bij diverse infectieziekten".



Meer informatie:

Meer weten over ons (jury)reglement, criteria voor inzendingen en contactgegevens?

Ga naar:

fagroninventivityaward.nl

Of mail naar:

inventivityaward@fagron.nl.

Fagron Inventivity Award:

Deze Award is ingesteld door Fagron BV.

Afdeling Professional Affairs

Hoogeveeneweg 210

2913 LV Nieuwerkerk aan den IJssel

Telefoonnummer: +31 (0)180 33 11 33



REFERAAT

De relatie tussen de ziekte van Parkinson, het gebruik van levodopa en het ontstaan van een melanoom

W. Aldewereld¹, R.M. Vodegel², R. Blanken²

¹ Arts assistent dermatologie, Medisch Centrum Leeuwarden

² Dermatoloog, Medisch Centrum Leeuwarden

Correspondentieadres:

W. Aldewereld

Afdeling Dermatologie

MCL Leeuwarden

Henri Dunantweg 2

8934 AD Leeuwarden

E-mail: w.alderwereld@hotmail.com

INLEIDING

Reeds in 1972 werd het eerste casereport gepubliceerd waarbij de relatie tussen het gebruik van levodopa en het ontstaan van een melanoom werd beschreven.¹ Sindsdien zijn er diverse publicaties geweest²⁻⁶ met altijd met dezelfde vraagstelling: 'Is er nu wel of niet een (causale) relatie tussen de ziekte van Parkinson, het gebruik van levodopa en het ontstaan van een maligne melanoom?' Mede door de relatief kleine patiëntenpopulaties die voldoen aan deze drie criteria blijft er veel onduidelijkheid. Ondanks het feit dat er nooit een duidelijk causaal verband is aangetoond tussen het ontstaan van melanomen en het gebruik van levodopa is de informatie in de bijsluiter onveranderd gebleven. Daarin wordt nog steeds vermeld dat voorzichtigheid is geboden bij verdachte, ongediagnosticeerde gepigmenteerde huidaandoeningen en bij melanomen in de anamnese. Een terechte of onterechte waarschuwing?

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 64-jarige man meldt zich eind 2005 op de polikliniek dermatologie met een onrustige naevus op

de rug, welke het laatste half jaar jeukt en van kleur is veranderd. De laesie heeft niet spontaan gebloed. In de familie komen geen melanomen voor, maar patiënt kwam in het verleden regelmatig in de zon. Hij heeft huidtype II. Sinds 1997 is hij bekend met de ziekte van Parkinson, waarvoor hij Madopar® (levodopa/benserazide) gebruikt, met goed effect. Bij dermatologisch onderzoek wordt links op de onderrug een gehyperpigmenteerde macula gezien van 8 bij 4 mm, met lichte asymmetrie en opgebouwd uit drie kleuren. Onder verdenking van een dysplastische naevus of melanoom werd de laesie geëxcideerd.

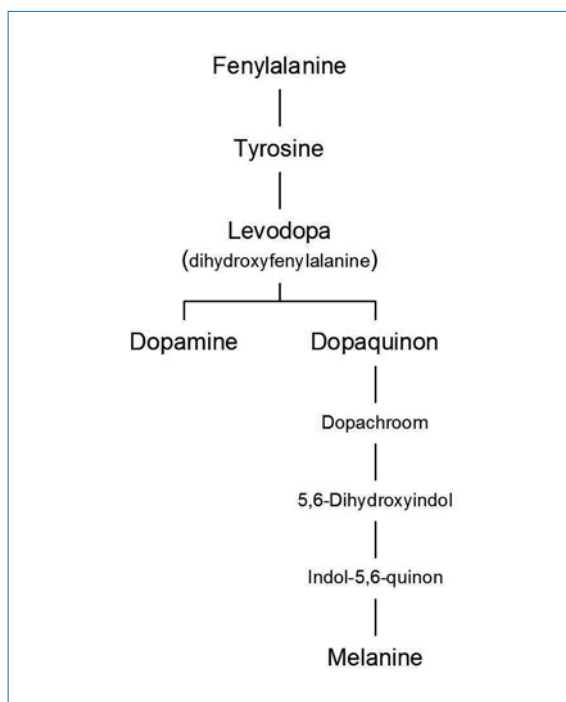
Histopathologisch onderzoek van het excisiepreparaat toont een superficiael spreidend melanoom met een breslowdikte van 1 mm, clark-klasse III, zonder ulceratie, vaatinvvasie of microsatellieten. De chirurg voert een protocollaire re-excisie uit met een marge van 1 cm. Hierin wordt alleen nog littekenweefsel aangetroffen, geen tumorrest of intra-epidermale satellieten.

Patiënt wordt volgens protocollair schema gecontroleerd. Anderhalf jaar later heeft hij op de linker onderarm een scherp begrensde donker gepigmenteerde naevus met een diameter van 3 mm. Histopathologie na excisie toont een tweede superficiael spreidend melanoom, met een breslowdikte van 0,65 mm, Clark-klasse III met oppervlakkige ulceratie zonder microsatellieten.

Na het lezen van de bijsluiter vraagt patiënt zich af of de melanomen kunnen zijn ontstaan door het gebruik van de Madopar®.

BESCHOUWING

Op biochemische gronden kan levodopa een rol spelen bij de ontwikkeling van een melanoom. Levodopa wordt niet alleen omgezet in dopamine, maar via



Figuur. Biochemische stappen in de melaninesynthese en de plaats van levodopa daarin.^{3,4,6}

een aantal tussenstappen ook in melanine (figuur). Of levodopa, als voorloper van melanine, ook werkelijk potentie heeft een maligne melanoom te doen ontwikkelen, is een discussiepunt.³ Er zijn namelijk ook aanwijzingen dat levodopa in vitro de groei van gepigmenteerde cellen remt door het beschadigen van het DNA of het remmen van de DNA-synthese.^{2,3,6} Perifere decarboxylaseremmers die vaak worden gebruikt in combinatie met levodopa, versterken dit toxische effect op melanocyten.² Klinische trials met levodopa/carbidopa voor de behandeling van melanomen lieten geen duidelijke verbetering zien, maar er werd tijdens gebruik geen progressie van het melanoom vastgesteld.^{2,6}

Onder parkinsonpatiënten is de algehele incidentie van kanker niet verhoogd. Van alle aan roken gerelateerde maligniteiten (zoals long-, larynx- en blaascarcinoom) wordt zelfs een duidelijk verlaagde incidentie gevonden. Deze verlaging wordt echter in mindere mate ook gevonden voor de groep carcinomen die niet aan roken zijn gerelateerd. Een verhoogde incidentie wordt gezien bij melanomen, andere vormen van huidkanker en mammacarcinoom. De incidentie van alle soorten huidkanker is tot wel 25% verhoogd; de melanoomincidentie is bijna tweemaal verhoogd ten opzichte van de standaardpopulatie.^{7,9} Opvallend hierbij is dat de verhoogde melanoomincidentie al aanwezig is voorafgaand aan de klinische symptomen en het stellen van de diagnose ziekte van Parkinson.⁸ Ook is de melanoomincidentie vóór en na het starten met levodopatherapie vergelijkbaar, waardoor een associatie tussen het gebruik van levodopa en het ontstaan van melanomen onwaarschijnlijk wordt.¹⁰

Door de jaren heen zijn diverse onderzoeken verschenen die pleiten tegen een causale relatie tussen

levodopagebruik en het ontstaan van een melanoom. Reeds in 1978 werd een prospectief onderzoek gepubliceerd waaruit bleek dat onder 1099 melanoompatiënten slechts één persoon levodopa gebruikte terwijl de incidentie van de ziekte van Parkinson hoog is en levodopa het medicijn van eerste keus.² Ook incidentiegegevens steunen de veronderstelde samenhang niet. Zo werd op grond van incidentiegegevens berekend dat in Nederland per jaar tien patiënten met de ziekte van Parkinson tevens een melanoom ontwikkelen.⁴ In Amerika zouden dit er jaarlijks 195 zijn, maar wereldwijd zijn slechts 54 patiënten beschreven over een periode van 31 jaar.⁵ Daarnaast blijkt dat levodopatherapie de kans op recidief of metastasering van een eerder gediagnosticeerd melanoom niet verhoogt.² Tevens is het belangrijk te realiseren dat patiënten met een melanoom in de voorgeschiedenis een sterk verhoogde kans hebben op de ontwikkeling van een tweede melanoom. Ten opzichte van de gewone populatie is deze kans bijna 34 keer hoger, onafhankelijk van gebruik van levodopa.^{2,5} Ten slotte zijn in het verleden meerdere casereports beschreven waar het ontstaan van het melanoom voorafging aan het gebruik van levodopa.⁶

Waarschijnlijk spelen andere factoren bij patiënten met de ziekte van Parkinson dus een rol bij de verhoogde melanoomincidentie. Mogelijk is het verhoogde melanoomrisico bij parkinsonpatiënten indirect geassocieerd met roken. Roken heeft een preventief effect op de ziekte van Parkinson. In de hogere sociale klasse wordt minder gerookt en komt Parkinson vaker voor. Bovendien is er in deze sociaal-economische klasse een verhoogd risico op de ontwikkeling van een melanoom door de grotere en pieksgewijze zonexpositie tijdens vakanties.^{6,9}

CONCLUSIE

Er is onvoldoende bewijs om te spreken van een causale relatie tussen het gebruik van levodopa en het ontstaan van een melanoom. De waarschuwing in de bijsluiter van de levodopa lijkt op basis van de hedendaagse inzichten overbodig. Gezien de verhoogde incidentie van melanomen onder parkinsonpatiënten zou screening van deze populatie op melanomen wellicht zinvol zijn. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of de kosten en baten daarbij tegen elkaar opwegen.

LITERATUUR

1. Skibba JL, Pinckley J, Gilbert EF, Johnson RO. Multiple primary melanoma following administration of levodopa. *Arch Pathol* 1972;93:556-61.
2. Weiner WJ, Singer C, Sanchez-Ramos JR, Goldenberg JN. Levodopa, melanoma, and Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:674-7.
3. Pfitzner W, Przybilla B. Malignant melanoma and levodopa: is there a relationship? Two new cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:332-6.

4. Wobbes T, Bonenkamp JJ. Ziekte van Paget van het scrotum. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1286-8.
5. Fiala KH, Whetteckey J, Manyam BV. Malignant melanoma and levodopa in Parkinson's disease: causality or coincidence? *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:321-7.
6. Zanetti R, Loria D, Rosso S. Melanoma, Parkinson's disease and levodopa: causal or spurious link? A review of the literature. *Melanoma Res* 2006;16:201-6.
7. Ferreira J, Silva JM, Freire R, Pignatelli J, Guedes LC, Feijo A, et al. Skin cancers and precancerous lesions in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2007;22:1471-5.
8. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology* 2006;17:582-7.
9. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Mellemkjaer L, Moller H. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer* 2005;92:201-5.
10. Constantinescu R, Romer M, Kiebert K. Malignant melanoma in early Parkinson's disease: the DATATOP trial. *Mov Disord* 2007;22:720-2.

SAMENVATTING

Een 64-jarige man met de ziekte van Parkinson ontwikkelt twee melanomen binnen twee jaar. Hij vraagt zich af of de Madopar® (levodopa/benserazide), die hij voor zijn parkinson gebruikt, hiervan de oorzaak zou kunnen zijn. Een causale relatie tussen levodopagebruik en het ontstaan van een melanoom werd tot op heden echter niet beschreven. Wel blijkt dat melanomen bij parkinsonpatiënten tweemaal vaker voorkomen dan in de gemiddelde populatie.

TREFWOORDEN

parkinson – levodopa – melanoom

SUMMARY

A 64-year-old man with Parkinson's disease develops two melanomas within two years. He wonders if his antiparkinson medication Madopar® (levodopa/benserazide) could be the cause. A causal relationship between the use of levodopa and the development of a melanoma was never established, but the fact is that in people with Parkinson's disease a melanoma is twice as common as in general population.

KEYWORDS

Parkinson – Levodopa – Melanoma

BELANGENVERSTRENGELING

geen

Verkorte productinformatie Enbrel - Samenstelling: Enbrel is verkrijgbaar als: 1) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, 2) 25mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie voor kinderen, 3) 25mg en 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit en 4) 50mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (MYCLIC). **Indicaties:** Reumatoïde artritis: Enbrel in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op disease-modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken. Enbrel kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren. Enbrel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Polyarticulaire **juvenile idiopathische artritis:** Behandeling van actieve polyarticulaire juvenile idiopathische artritis bij kinderen vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat. Enbrel is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 4 jaar. **Artritis psoriatica:** Behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere 'disease modifying antirheumatic drug' – therapie onvoldoende is gebleken. **Spondylitis ankylopoetica:** Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was. **Plaques psoriasis:** Behandeling van matige tot ernstige plaques psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. **Plaques psoriasis bij kinderen:** Behandeling van chronische ernstige plaques psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor andere systemische therapieën of fototherapieën. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Sepsis of een risico op sepsis. Behandeling met Enbrel mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Met Enbrel behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven. Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Enbrel op infecties te worden gecontroleerd. Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' te noteren. Bij gebruik van Enbrel zijn ernstige infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische infecties gemeld. Enkele van deze infecties zijn fataal geweest. De toediening van Enbrel dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. Tuberculose: Er zijn gevallen van actieve tuberculose (incl. miliaire- en extrapulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voordat met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op zowel actieve- als inactieve tuberculose. Hepatitis B virus-reactivering: Bij chronische dragers van dit virus is reactivering van het hepatitis B virus gemeld. Patiënten die het risico lopen op een HBV-infectie dienen gecontroleerd te worden voordat met Enbrel gestart wordt. Enbrel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij dragers van HBV. Verergering van hepatitis C: Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die Enbrel kregen. Gelijktijdige behandeling met anakinra: Gecombineerd gebruik van Enbrel en anakinra wordt afgeraden omdat gelijktijdige toediening van deze middelen in verband is gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van alleen Enbrel. Gelijktijdige behandeling met abatacept wordt niet aanbevolen. Allergische reacties: Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de Enbrel-behandeling onmiddellijk te worden gestopt en een passende behandeling te worden gestart. Immunosuppressie: Bij TNF-antagonisten, waaronder Enbrel, kan de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast, aangezien TNF ontstekingen medeert en de cellulaire immuunrespons moduleert. De veiligheid en werkzaamheid van Enbrel voor patiënten met immunosuppressie of chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens de post-marketing periode waren er meldingen van verergering van verergeren van congestief hartfalen (CHF), met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. Alcoholische hepatitis: Enbrel dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Enbrel gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben. Wegener-granulomatosis: Enbrel wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatosis. **Bijwerkingen:** Naast bijwerkingen beschreven onder waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen zijn o.a. de volgende bijwerkingen gemeld: infecties (waaronder ernstige infecties zoals tuberculose), trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, anafylactische reacties, auto-antilichaamvorming, macrofaagactivatiesyndroom, antineutrofile cytoplasmatische antistof positieve vasculitis, epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), pruritus, angio-oedeem, psoriasisforme huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe uitbraken die met pyodermie gepaard gaan, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), cutane vasculitis (inclusief leukocytoclastische vasculitis), Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, sub-acute cutane lupus erythematosus, discoidale lupus erythematosus, lupus-achtig syndroom, maligniteiten, astma, hartfalen, myocard infarct, myocard ischemie, pijn in de borst, syncope, cerebrale ischemie, hypertensie, hypotensie, cholecystitis, pancreatitis, gastro-intestinale hemorrhagie, bursitis, depressie, dyspnoe, abnormale heling, nierinsufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, leverschade, parosie, paresthesie, vertigo, allergische alveolitis, scleritis, botbreuken, lymfadenopathie, colitis ulcerosa en intestinale obstructie, reacties op de injectieplaats en koorts. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tot 17 jaar tevens varicella, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, groep A streptokokken septische shock, diabetes mellitus type I en infectie van zacht weefsel en postoperatieve wonden gemeld. Verder werden bij deze groep patiënten hoofdpijn, misselijkheid, buikpijn en braken vaker gemeld dan bij volwassenen. **Registratiehouder:** Wyeth Europa Ltd., Verenigd Koninkrijk. **U.R. Onder voorwaarden vergeod. Datum:** juli 2009

Voor de volledige IB-tekst zie www.wyeth.nl of www.enbrel.nl
Conform de gedragscode van de GGR is deze informatie alleen bestemd voor artsen en apothekers.

Referentie: 1. SmPC Enbrel, juli 2009

Wyeth Pharmaceuticals bv, Postbus 255, 2130 AG Hoofddorp. www.wyeth.nl, www.enbrel.nl

Wyeth

Enbrel
etanercept

QUIZ

J. Toonstra

*Afdeling Dermatologie, UMC Utrecht
Meander Medisch Centrum Baarn, Amersfoort*

*Correspondentieadres:
Dr. J. Toonstra,
Universitair Medisch Centrum Utrecht,
Heidelberglaan 100,
3584 CX Utrecht
E-mail: johan.toonstra@gmail.com*

Een 9-jarige jongen bezoekt uw spreekuur met het verhaal van een rode neus sinds enige tijd, verhoogde transpiratie centraal in het gelaat, vooral van de neus, en zweethanden.

Wat is uw diagnose?

Het antwoord vindt u op pagina 52.



ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Huidkanker en gynaecologische (pre)maligniteiten bij vrouwelijke nierrecipiënten

K.A.P. Meeuwis¹, M.M. van Rossum², P.C.M. van de Kerkhof³, A.J. Hoitsma⁴,
L.F.A.G. Massuger⁵, J.A. de Hullu⁶

¹ Arts-onderzoeker dermatologieafdeling Dermatologie en afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

³ Hoogleraar dermatologie, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

⁴ Hoogleraar orgaantransplantatie, afdeling Nefrologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

⁵ Hoogleraar gynaecologische oncologie, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

⁶ Gynaecologisch oncoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Correspondentieadres:

K.A.P. Meeuwis

Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen

Afdeling Dermatologie, route 370

Antwoordnummer 9101

6500 HB Nijmegen

Telefoon: 024-3610265

Fax: 024-3541184

E-mail: k.meeuwis@derma.umcn.nl

ACHTERGROND

Jaarlijks worden er in Nederland ruim 750 niertransplantaties verricht, waarna levenslange immuunsuppressie vereist is. Het is bekend dat nierrecipiënten ten minste een drie- tot vijfvoudig verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van maligniteiten in vergelijking met de normale populatie.¹

Maligniteiten van de cervix en vulva zijn sterk gerelateerd aan een infectie met hoogrisicotypes humaan papillomavirus (hrHPV) (meestal type 16 en 18).

HPV is tevens, vooral bij immuungecompromitteerden, geassocieerd met cutane plaveiselcelcarcinomen.² Dit heeft tot gevolg dat vrouwelijke nierrecipiënten een beduidend hoger risico hebben op cervicale/vulvaire intra-epitheliale neoplasie (CIN/VIN) en maligniteiten van de huid en anogenitale regio dan de algemene bevolking.

Wij onderzochten of bij vrouwelijke nierrecipiënten jaarlijks cervixuitstrijkjes werden verricht, zoals geadviseerd is door The American Society of Transplantation in 2000.³ Bovendien evalueerden wij de ontwikkeling van huid- en gynaecologische (pre)maligniteiten in deze groep.

METHODE

Vrouwelijke nierrecipiënten (n = 224) die een transplantatie ondergingen tussen 1991 en 1995 in het Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen, werden retrospectief geanalyseerd. Sociaaldemografische en medische gegevens (waaronder frequentie en resultaten van cervixuitstrijkjes en prevalentie van cutane, cervicale, vaginale en vulvaire (pre)maligniteiten) werden verzameld. Het gemiddeld aantal cervixuitstrijkjes per patiënt per jaar werd berekend door het totaal aantal cervixuitstrijkjes te delen door het totaal aantal jaren follow-up, gecorrigeerd voor kinderjaren (leeftijd < 18 jaar), incomplete follow-up en overlijden. Voor leeftijd gecorrigeerde prevalentiecijfers van het cohort werden berekend door middel van de Europese standaardpopulatie (gedefinieerd door de WHO) en werden vervolgens vergeleken met de algemene bevolking.

RESULTATEN

Een gemiddelde van 0,2 uitstrijkjes per patiënt per jaar bleek te zijn verricht. Dit is significant lager dan de aanbevolen jaarlijkse screening (p < 0,001). In de onderzoekspopulatie werden acht CIN-laesies

	Vergelijking prevalentiecijfers				
	Nierrecipiënten			Algemene bevolking	Verhoogd risico
	N	%	Prevalentie (a)	Prevalentie (a)	Relatief risico (d)
CIN	8	3,6	3454,8	600-2000 (b)	1,7-5,8
Cervixcarcinoom	1	0,4	280,0	88,9 (c)	3,2
Vulvacarcinoom	2	0,9	717,5	14,4 (c)	49,8

Tabel 1. Vergelijking van verschillende prevalentiecijfers tussen nierrecipiënten en de algemene bevolking.

a Europese standaard populatie, per 100.000

b Verkregen via literatuurreferenties^{4,6}

c Verkregen via Integrale Kankercentra Nederland

d Relatief risico is de voor leeftijd gestandaardiseerde prevalentie bij nierrecipiënten gedeeld door de prevalentie in de algemene bevolking

	Pretransplantatie	Posttransplantatie	
		Normaal ¹	Abnormaal ²
Start	0-6 maanden voor transplantatie	Ongeveer 3 jaar na transplantatie	Meteen na transplantatie
Frequentie	Eenmalig	Eens per jaar	Eens per jaar
Screening	Routine*	Routine*	Volgens huidige gynaecologische richtlijnen; daarna routine*

Tabel 2. Voorstel voor gynaecologische standaardscreening van cervix en vulva bij vrouwelijke nierrecipiënten.

¹ In geval van normale resultaten tijdens screening voorafgaand aan transplantatie

² In geval van afwijkingen tijdens screening voorafgaand aan transplantatie

* Routinescreening: anamnese, inspectie en cytologie (cervixuitstrijk)

(3,6%), één cervixcarcinoom (0,4%) en twee vulvacarcinomen (0,9%) gevonden. In tabel 1 is het sterk verhoogde risico op het ontwikkelen van gynaecologische (pre)maligniteiten weergegeven: twee- tot zesmaal voor CIN, driemaal voor cervixcarcinoom en vijftigmaal voor vulvacarcinoom. Er bestond geen significante relatie tussen het ontwikkelen van huidmaligniteiten en gynaecologische (pre)maligniteiten. (Spearman's rho = -0,044, SD ± 0,058; p = 0,508).

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Het blijkt dat cervicale screening bij vrouwelijke nierrecipiënten minder vaak werd uitgevoerd dan jaarlijks. Gezien het sterk verhoogde risico op vulvaire en cervicale (pre)maligniteiten dient vulvaire en cervicale screening bij vrouwelijke nierrecipiënten meer aandacht te krijgen. In tabel 2 staat een voorstel voor screening weergegeven. Opgemerkt dient te worden dat (nog) niet wetenschappelijk is bewezen dat dit schema ook werkelijk de incidentie van maligniteiten doet afnemen. Verder onderzoek naar de rol van humaan papillomavirus bij het ontstaan van huid- en gynaecologische (pre)maligniteiten in deze patiëntengroep zal, naast gestructureerde follow-up, kunnen leiden tot preventieve mogelijkheden.

ORIGINEEL ARTIKEL

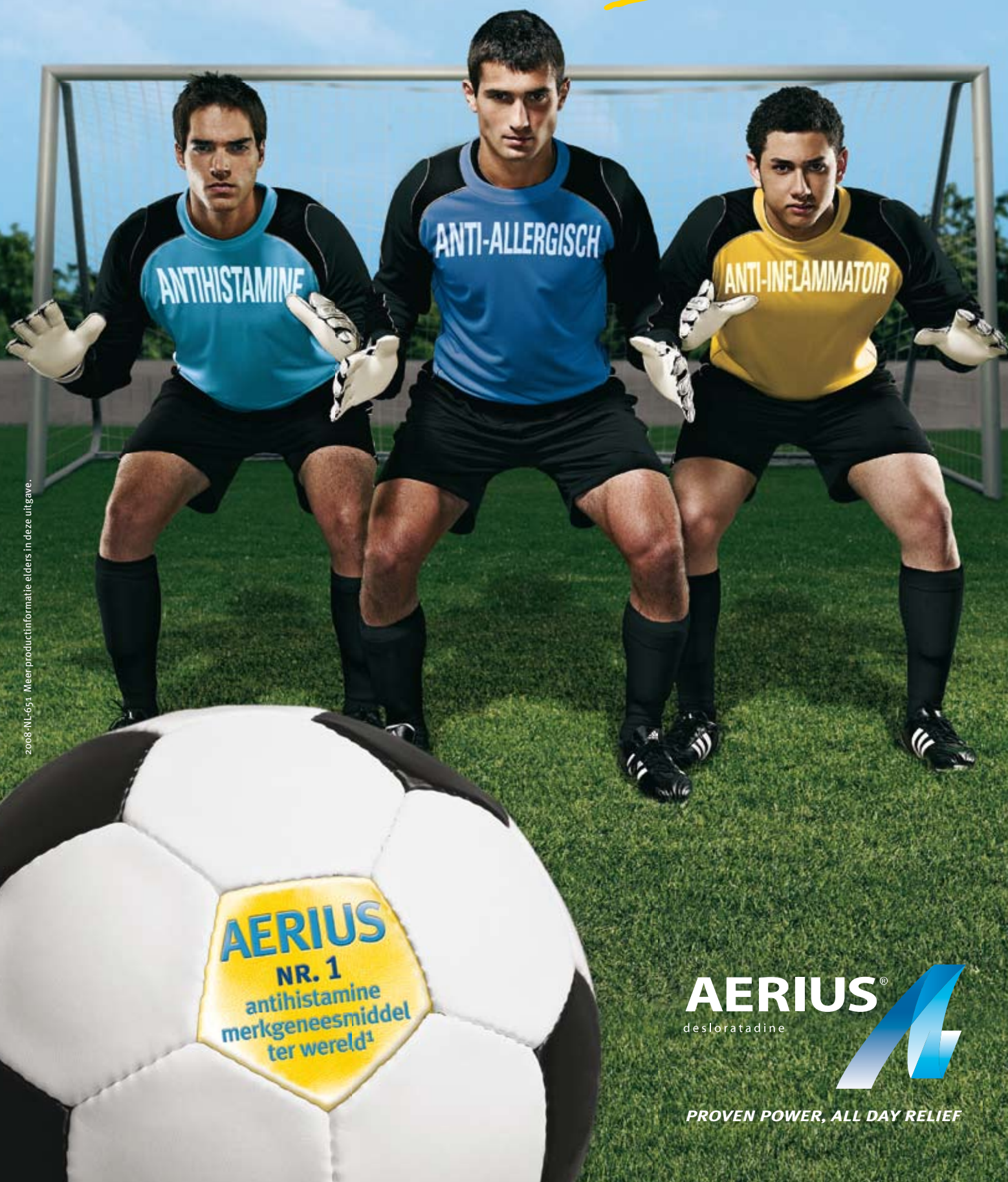
Meeuwis KAP, van Rossum MM, van de Kerkhof PCM et al. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl.Int.* 2009 [Epub ahead of print].

LITERATUUR

1. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80:S254-64.
2. Dubina M, Goldenberg G. Viral-associated non-melanoma skin cancers: a review. *Am.J.Dermatopathol* 2009;31:561-73.
3. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol* 2000;11 Suppl 15:S1-86.
4. Briggs RM, Holmes KK, Kiviat N, et al. High prevalence of cervical dysplasia in STD clinic patients warrants routine cytologic screening. *Am J Public Health* 1980;70:1212-4.
5. Halpert R, Fruchter RG, Sedlis A, et al. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet.Gynecol* 1986;68:251-8.
6. Hamont D van, Nissen LH, Siebers AG, et al. Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. *Hum Reprod* 2006;21:2359-63.

AERIUS

DRIEVOUDIGE KRACHT BIJ ALLERGISCHE RHINITIS EN URTICARIA



2008-NL-651 Meer productinformatie elders in deze uitgave.

AERIUS®
desloratadine



PROVEN POWER, ALL DAY RELIEF

DERMATOLOGIE IN BEELD

De novo ontstane, snel groeiende tumor in het gelaat

R.J. Kuppens¹, R.I.F. van der Waal²

¹ Coassistent, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Correspondentieadres:

Dr. R.I.F. van der Waal

Afdeling Dermatologie

St. Antonius Ziekenhuis

Postbus 2500

3430 EM Nieuwegein

E-mail: r.van.der.waal@antoniusziekenhuis.nl

Een 48-jarige patiënt bezocht het spreekuur in verband met een jeukende laesie in zijn rechter wenkbrauw. De laesie was in vier weken *de novo* ontstaan en groeide snel.

Dermatologisch onderzoek toonde een halfbolvormige, scherp begrensde, erythemateuze laesie met centrale verhoorning en een diameter van 8 mm (figuur 1).

Onder verdenking van keratoacanthoom werd de laesie geëxideerd. Histologisch onderzoek toonde een atypische plaveiselcelproliferatie, meest passend bij een keratoacanthoom (figuur 2), hoewel een plaveisel-

celcarcinoom niet geheel kon worden uitgesloten.

Een keratoacanthoom is een snelgroeiende, benigne huidtumor die meestal ontstaat op aan zon blootgestelde delen van het lichaam. In de ronde roze papel, die uitgaat van een haarfollikel en binnen enkele weken tot maanden een diameter van 1 à 2 centimeter kan bereiken, ontstaat centraal een inzinking waarin een keratotische massa zichtbaar wordt. Keratoacanthoom kan zowel klinisch als histologisch grote gelijkenissen vertonen met een plaveiselcelcarcinoom. De zeer snelle groei van een *de novo*-laesie pleit echter voor een keratoacanthoom.

Excochleatie of (*shave*-)excisie is aan te bevelen om de diagnose met histologisch onderzoek te bevestigen. Indien men klinisch zeker is van een keratoacanthoom, kan spontane regressie afgewacht worden die vaak binnen vier maanden optreedt. Bij twijfel dient de laesie als plaveiselcelcarcinoom te worden benaderd.

Diagnose

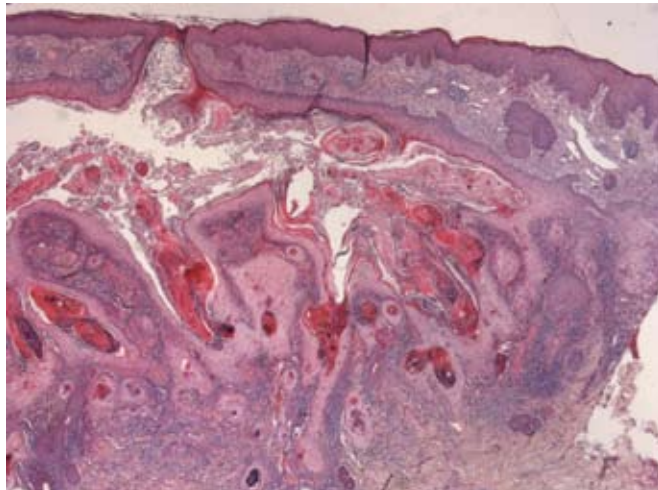
Keratoacanthoom.

Dankbetuiging

De auteurs zijn dr K.C. Kuypers, patholoog in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein, bijzonder erkentelijk voor de histopathologische afbeelding.



Figuur 1. Halfbolvormige, scherp begrensde, erythemateuze laesie met centrale verhoorning in het laterale gebied van de rechter wenkbrauw.



Figuur 2. Shave excisie met kratervormige afwijking met het karakteristieke lipping-fenomeen, ophoping van hoornmateriaal en proliferatie van atypische keratinocyten (HE kleuring, 20x).

REACTIE OP ARTIKEL EEN VROUW MET EEN KLEIN WONDJE ONDER HAAR BORST

(NTvDV, december 2009, pagina 623)

African tick bite fever

M. Appelman

Aios dermatologie, AMC, Amsterdam

Correspondentieadres:

M. Appelman

AMC

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

E-mail: m.appelman@amc.uva.nl

Er wordt door D.J.J. Hermans en dr. P.J.M. Beretty een leuke casus beschreven van een vrouw met een klein wondje onder de borst, bemerkt na thuiskomst van een vakantie in Zuid-Afrika en de diagnose fièvre boutonneuse (South African tick typhus) wordt gesteld. Dit op basis van een positieve *Rickettsia conorii* serologie. Deze *Rickettsia conorii* wordt als verwekker genoemd. Verder wordt het verspreiden van de aandoening in verband gebracht met mogelijk reizen met honden die de teken mee terug nemen naar Europa.

In mei 2008 schreef ik samen met professor Faber en Henry de Vries ter ere van het afscheid van professor Faber een stukje in het *Nederlands Tijdschrift voor*

Dermatologie en Venereologie. Het betrof een mannelijke patiënt met een vergelijkbare reisanamnese en vergelijkbare klachten. Deze patiënt had echter geen fièvre boutonneuse (ofwel Mediterranean spotted fever), maar African tick bite fever. Dit is een andere, sinds 1996 officieel erkende aandoening, veroorzaakt door *Rickettsia africae* en regelmatig (vaker dan fièvre boutonneuse) voorkomend in onder ander Zuid-Afrika en wordt verspreid door (andere) teken die veel op wild en vee voorkomen. Deze kruipen naar warmere plaatsen (bijvoorbeeld onder de borst) om daar te bijten en een eschar te veroorzaken. Soms zie je meerdere eschars, een vesiculeuze rash en ook een lymfadenitis, dit is kenmerkend voor African tick bite fever en niet zozeer voor fièvre boutonneuse. Serologisch is dit in gewone laboratoria niet te onderscheiden van *R. conorii*. Bij beide aandoeningen krijg je vaak een positieve *R. conorii* serologie. Beide aandoeningen reageren gelukkig ook goed op doxycycline. Maar de African tick bite fever zal in de toekomst nog bij vele reizigers (en komend jaar voetbalsupporters) uit Zuid-Afrika, maar ook uit die omgeving worden gezien.

REACTIE OP INGEZONDEN BRIEF VAN M. APPELMAN

Na het lezen van de reactie op het artikel gepubliceerd in het NTvDV van december 2009, wil ik de heer M. Appelman bedanken voor deze interessante aanvulling op de differentiële diagnose van deze casus.

D. Hermans

Aios dermatologie UMC St Radboud

HUID, SEKS EN CURIOSA

Inkijk

J.J.E. van Everdingen¹ en F. Meulenberg²¹ Dermatoloog en directeur NVDV, algemeen secretaris Regieraad Kwaliteit van Zorg.² Publicist en in deeltijd als onderzoeker 'ethiek en fictie' verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentieadres:

E-mail: jannesev@planet.nl

Het leven is ooit ergens in een warm meertje ontstaan, schreef Charles Darwin in 1871. Hij had daarbij niet helemaal hetzelfde voor ogen als wat wij nu voor ons zien. Hij kon geen weet hebben van DNA en eiwitten en kwam dan ook niet op het stellen van de vraag: 'Wat was er eerst, voortplanting of stofwisseling?' Laten we Darwin volgen en aannemen dat de eerste grote seksscène inderdaad in een ondiepe poel op de Afrikaanse savanne plaatsvond, dan blijft de vraag: 'Wat ging daaraan vooraf?' Daar is inmiddels wel het een en ander van bekend. Afhankelijk van de definities van huid en geslachtsorgaan (attributen van de dermatoloog), is de eerste in ieder geval ouder dan, zo niet houder van, het geslachtsorgaan.

DE OORSPRONG VAN DE WERELD

Wat was er eerder, de kip of het ei? De retorische vraag – die mensheid allang bezighoudt – verwijst naar een oorzakelijke keten in de natuur: ei leidt tot

kip leidt tot ei leidt tot kip et cetera. Het probleem is: waar ligt het begin van de keten? Plato greep terug op het beeld van een wereldbouwmeester die de oorspronkelijke chaos omzette in een geordende kosmos. En Augustinus verankerde zijn filosofie zo stevig in het christendom, dat velen vandaag de dag het woord Darwin als een vloek zien. Volgens geneticus John Brookfield (Universiteit van Nottingham) was er eerst een ei en toen een kip: 'Wij kunnen zonder enige twijfel besluiten dat de eerste levende materie, die deel uitmaakt van dat soort, een ei moet zijn. Het ei was er noodzakelijkerwijs voor de kip.' Brookfield kreeg bijval van wetenschapsfilosoof David Papineau. De eerste kip kwam onmiskenbaar uit een ei dat uitgebroed werd door een ander wezen. Maar het was wel degelijk een kippenei, omdat het ei het embryo van een kip bevatte. Dus eerst het ei, dan de kip en dan het kippenei.

Waar het leven is begonnen, weet niemand, evenmin waar het naar toe gaat. In de periode daartussen herhaalt de levenscyclus zich in een eindeloze cadans, waardoor al het gestorven leven bij elkaar opgeteld de onsterfelijkheid benadert. Eén van de meest beroemde schilderijen die onsterfelijkheid uitdrukken, is *De oorsprong van de wereld*, een liggend vrouwelijk naakt van Gustave Courbet uit 1866, in die tijd een soort porno voor keurige mensen.

KIJKEN IS EEN KUNST

Het verhaal gaat dat Courbet het schilderij maakte in opdracht van een verzamelaar van erotiek, en dat de eigenaar het werk achter een gordijntje liet ophangen om te voorkomen dat het ongewenst bekeken zou worden. Voor dit schilderij stond (lag) Johanna Hifferman model. Een naaktmodel met een rijk behaard geslacht in een rijpe en geplooid omgeving. Rijp voor bevruchting. Er is geen gezicht, wel een vergezicht: wulpsse borsten die net onder de plooiën van een deken verdwijnen. Courbet hield hoofd, armen en het grootste deel van de benen buiten beeld. Ogenschijnlijk beperkt hij zich tot de ingang van haar buik, met heupen, borsten en billen als entourage. Ogenschijnlijk, want er is zoveel meer te bekijken: de lichte kanteling van het bekken, een huidplooi bij de rechterdij. Het rechterbeen ligt in het verlengde van haar romp, maar het linker is opgetrokken als een vragende wenkbrauw, alsof het model nog even aarzelt in haar houding. Onder de huid stroomt een delta bloedvat. Achterop de buik een prachtige navelput die, als middelpunt van het





doek, meer aandacht opeist dan de tepel van haar borst. Het duurt even voordat je beseft dat het niet een momentopname was, maar dat Johanna uren zo heeft gelegen voor Courbet. En nog langer duurt het vooraleer je in het Musée D'Orsay alleen voor het schilderij komt te staan. Dat overkwam K. Schippers, nadat hij het doek tweemaal tegemoet trad. Zijn volharding werd beloond. Toen wist hij waarom dit schilderij hem niet meer losliet. Hij werd gluurder. Daarvoor had hij zich nog openlijk in bijzijn van anderen aan haar venusheuvel kunnen vergapen, maar nu hij alleen was, werd hij gluurder en liet het beeld hem niet meer los. Net als met de Mona Lisa, die je aan blijft kijken, waar je ook gaat staan, blijf je bij Johanna Hifferman naar binnen kijken. Gluren is porno, maar kijken is een kunst.

KILTEN IN DE KILTE

Wat draagt de vrouw onder haar rok of jurk? Laten wij die vraag ietsje kantelen en anders stellen opdat mannen ook in dit stuk aan bod komen. Wat dragen Schotten onder hun kilt? De Schotse whiskyfabrikant "The Famous Grouse" stelde die vraag aan achthonderd Schotten. Zeven van de tien antwoorden zonder schroom: 'Helemaal niets'. Ook niet in najaar en winter. Ondanks de kou. Volgens de onderzoekers heeft dit alles te maken met de Schotse trots. Voor de Schotse Hooglanders, die zich maar al te graag met hun kilts onderscheiden van hun Engelse medesoldaten in het Britse leger, is het zelfs obligaant dat ze niets onder hun rokken dragen. Als een Schot zegt dat hij zijn kilt 'regimental (style)' draagt dan weet men hoe de vlag erbij hangt. Bij de overdracht van de laatste Britse kolonie (Hong Kong) aan China werd de Britse vlag definitief gestreken. Omdat er een licht zeebriesje opstak, woei de kilt

van de dienstdoende militair van het Black Watch Regiment even de hoogte in. Na afloop van het ceremonieel kreeg deze korporaal een uitbrander van zijn commandant omdat zijn sokken niet goed zaten.

Merkwaardig volkje, die Schotten. Vol eigenheid, tradities en zwijgzaam als men nuchter is. Liever spreken zij via de doedelzak. Dan komen echte emoties los.

BINNENSMONDS SPREKEN

Een gedachtenexperiment: als een vagina zou kunnen praten, wat zou zij dan zeggen? Die vraag hield de Amerikaanse schrijfster Eve Ensler jarenlang bezig. Om een antwoord te krijgen, interviewde zij wereldwijd zo'n tweehonderd vrouwen en verwerkte hun persoonlijke verhalen tot tien monologen: de *Vagina Monologen*. Die werden ook in Nederland ten tonele gebracht, onder meer door Catherine Keyl, Jasperina de Jong, Marga van Praag en Hanneke Groenteman. En het succes was groot. De vagina als statement, het onbespreekbare bespreekbaar maken, dat geeft je als vrouw vertrouwen en kracht. Het vrouwelijke geslachtsdeel heeft, zeker in de filmkunst, bijna mythische proporties. Neem de felle discussie naar aanleiding van de zogenaamde beavershot van de gespreide benen, zonder slip, van Sharon Stone in de film *Basic Instinct*. Regisseur Paul Verhoeven kwam op het idee tijdens een studentenfeestje in Leiden. Toen hij tegen een studente die hem met gespreide benen aankeek, vroeg: 'Weet je dat je inkijs hebt?', antwoordde zij: 'Waarom denk je dat ik dat doe...' Dit verschijnsel heet 'flashing'. Sommige film scènes zijn zo beroemd, dat ze in andere films geciteerd worden. Neem de film *Insignificance* van Nicolas Roeg. De film toont een gefingeerde ontmoeting tussen Marilyn, Einstein, Joe DiMaggio en senator McCarty. Wij zien de luchtroosterscène met opwaaiende zomerjurk van Marilyn uit *The seven year itch*. Twee technici bedienen onder het rooster de ventilator. In eerste instantie weigert de motor en één van hen haast zich het ongemak te verhelpen. Met succes, want even later waaiert de jurk van Marilyn enkele seconden wijduit. Bij zijn terugkomst vraagt hij aan zijn collega: 'en... zag je iets?' waarop de ander met open mond stamelt: 'I saw the face of God.'

LITERATUUR

- Jeltó Drenth: *De oorsprong van de wereld: Feiten en mythen over het vrouwelijk geslacht*. Amsterdam: De Arbeiderspers, 2001.

BOEKBESPREKING

Insightful Phlebology

Insightful Phlebology

An atlas for diagnosis and treatment of venous diseases of the lower limb

Leon Thiery, Marino Neumann en

Philippe Uytterhaegen

Michael Kockaert, Wendy Koeyers, Lieve Rijckaert,

Kees-Peter de Roos, Veronique Verstraeten, Frank

Vervacke

Belvedere BV Publishing Rotterdam 2009

ISBN nummer 978-90-73459-38-0

208 pagina's

Prijs € 75,=

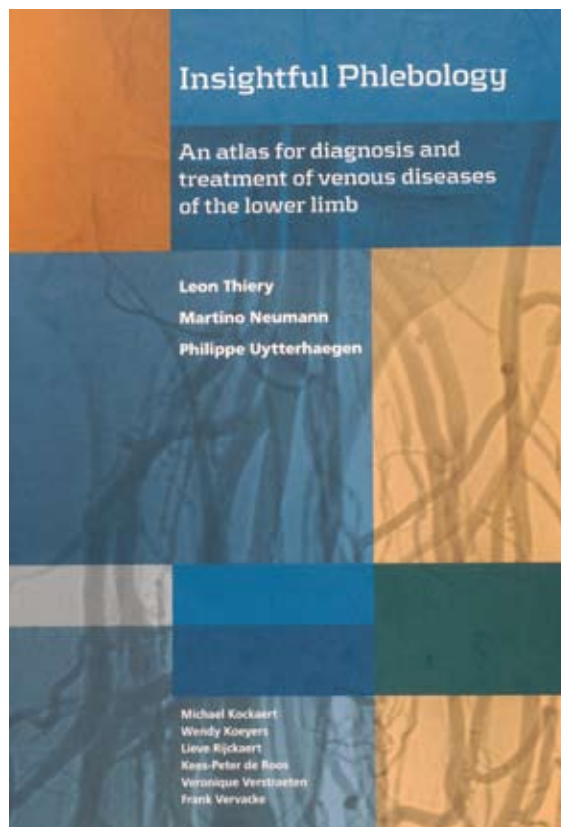
Insightful Phlebologie betreft een aantrekkelijke, Engelstalige uitgave in A4-formaat met een harde kaft. Het boek gaat over flebografie, en laat flebografieafbeeldingen zien uit de collectie van de eerste auteur. Een prachtige verzameling, opgebouwd in dertig jaar.

Het boek is in 3 delen gedeeld. Part 1 voorziet in *General considerations* waaronder een stuk fysiologie, pathofysiologie, aanvullende diagnostiek, embryologie en anatomie. Part 2 (*Atlas for diagnosis and treatment of venous pathology of the lower limb*) is in omvang het belangrijkste deel van het boek en laat aan de hand van grote flebografieafbeeldingen, schematische tekeningen en beperkte tekst een goed beeld zien van de normale veneuze anatomie van de onderste extremiteit, anatomische varianten en de veneuze pathologie. Met name ook mooie afbeeldingen van de voetvenen en pelvine venen. Part 3 omvat *Additional information* waaronder een schema voor *work up* van de flebologische patiënt zoals dit in Erasmus MC, Rotterdam wordt gebruikt.

De inhoud van het boek is erg overzichtelijk en duidelijk met mooie flebografiefoto's en duidelijke schematische tekeningen.

Jammer genoeg worden de flebografiebeelden niet altijd vergezeld door de bijbehorende duplexplaatjes, waar we op dit moment toch meer vertrouwd mee zijn. Dit is anderszins begrijpelijk omdat een deel van de flebografiefoto's van voor het duplextijdperk is. Waarschijnlijk betreffen de flebografieafbeeldingen over het algemeen ascenderende onderzoeken. Dit is echter niet altijd duidelijk aangegeven in het boek.

Het boek is een unieke verzameling en mijns inziens enig in zijn soort. Gezien de luxe uitgave, denk



ik een klassieker in de boekenkast van de fleboloog en daarmee met € 75,= geen overdreven investering. Zoals bekend is het indicatiegebied van flebografie sinds de brede toepassing van de ECHO-dopplertechniek erg versmald. Het duplexonderzoek heeft door zijn combinatie van dynamisch anatomisch en functioneel onderzoek het flebologisch denken veranderd. Hiermee verdwijnt het engagement en ook de ervaring om flebografieën te verrichten te interpreteren bij radiologen en flebologen. Dit maakt deze echt prachtige collectie van flebografieatlas niet minder waardevol en nog steeds erg interessant en actueel. De flebografie laat toch in een oogopslag de flebologische anatomie zien, en dat maakt de flebologie echt *inzichtelijk*!

Voor de fleboloog is dit plaatjesboek een aantrekkelijk kijkboek en een bijzondere aanvulling voor de boekenkast.

Dr. C. van der Vleuten
Afdeling Dermatologie
UMC St Radboud

11de wetenschappelijke jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

4 en 5 februari 2010 te Lunteren



PROGRAMMA

DONDERDAG 4 FEBRUARI

9.30 - 10.15 Registratie en ontvangst met koffie/thee

10.15 - 10.25 Opening door de voorzitter, prof. dr. E.P. Prens

10.25 - 11.50 Sessie 1: ONCOLOGIE (inleiding door sessievoorzitter)

Sessievoorzitters: M. van Steensel en M. van Rossum

1. S. Commandeur Het gedrag van maligne en onco-RAS-getransfecteerde keratinocyten in een
LUMC *in vitro* huidkankermodel
2. M.S. van Kester miRNA expressie in Mycosis fungoides
LUMC, Oxford
3. R.E.A. Musson Calcineurineremming door fotosensitisatie
LUMC
4. H.G. Rebel UV-straling op de huid remt groei van darmtumoren
LUMC
5. P. Voskamp Rapamycine vermindert het aantal mutant-p53 overexpresserende celclusters na UV
LUMC, Regensburg

12.00 - 13.00 Lunch

13.00 - 14.10 Sessie 2: ONTSTEKING (inleiding door sessievoorzitter)

Sessievoorzitters: M. Teunissen en L. van der Fits

6. Y. Y.J. Gent T cell fenotype in lesionale en niet-lesionale huid van constitutioneel eczeem en
UMCU psoriasis patiënten
7. K.L. Kroeze Chemokinen reguleren migratie en proliferatie van humane epidermale keratinocyten
VUMC
8. K. Szegedi IL-31 positieve T cellen zijn verhoogd aanwezig in chronisch atopisch eczeem
AMC
9. H.M.J. van der Velden Het aangeboren immuunsysteem van het humane nagelapparaat: De mogelijke rol van
UMCN humaan- β -defensine-2
10. H.D. de Koning Expressie van pattern recognition receptors in gezonde humane epidermis, psoriasis
UMCN en atopisch eczeem

14.25 - 16.05 POSTERSESSIE (met koffie / thee)

- P1. R.J. Schimmel DNA mutatie analyse in Nederlandse patiënten met erythropoëtische protoporfyrie
UMCU, MUMC
- P2. K.A.P. Meeuwis Huidkanker en gynaecologische (pre)maligniteiten bij vrouwelijk nierrecipiënten
UMCN
- P3. E.I. Plasmeijer Betapapillomavirus infectieprofielen in huidbiopten en wenkbrauwharen van patiënten
LUMC, Brisbane, met een cutaan plaveiselcarcinoom
Townsville, Voorburg
- P4. L.J. van den Broek CCL27 stimuleert de secretie van cytokinen betrokken in granulatiweefsel formatie
VUMC
- P5. M.E.A. de Jager Het ontstaan van psoriasis op de kinderleeftijd heeft geen invloed op de ernst van de
UMCN psoriasis, body mass en type behandeling op de volwassen leeftijd
- P6. E.M. Baerveldt Anti-p40 therapie beschermt tegen epidermale barrière verstoring
Erasmus MC
- P7. M.A. Zhdanova Zorgvuldige diagnostiek van voedselallergie reduceert dieetbeperkingen bij kinderen
UMCU met constitutioneel eczeem
- P8. H.H. van der Zee Pro-inflammatoire cytokinen, TNF-alpha en IL-1b verhoogd in Hidradenitis suppurative huid
Erasmus MC

- P9 D. Janson Veroudering in het humane huidequivalent
LUMC
- P10 V. Thakoersing Barrière-eigenschappen van humane huidequivalenten
LUMC
- P11 J.I. van der Rhee Dermatoscopie in de dagelijkse dermatologische praktijk: het effect op het medisch handelen lijkt anders dan eerdere studies doen vermoeden!
LUMC
- P12 M.C.T. Bloemen Een objectief meetinstrument voor reliëf in normale huid en littekens
Rode Kruis ZKHS
VUMC
- P13 M.M. Teussink De correlatie van in vivo reflectance confocal microscopy (RCM) met histopathologische kenmerken
UMCN
- P14 M.J. Visser Evaluatie van een nieuwe meetmethode voor sampling van dermale extracellulaire vloeistof
AMC, UMCN
- P15 I.F. Nagtzaam Een vrouw met X gebonden recessieve ichthyosis veroorzaakt door een homozygote interstitiële deletie in het X-chromosoom
MUMC
- P16 E.A. de Zwart-Storm Moleculaire analyse van connexine26 asparagine 14 mutaties geassocieerd met syndromische huid fenotypen
MUMC

15.55 - 17.05 **Sessie 3: HUIDMODELLEN (inleiding door sessievoorzitter)**

Sessievoorzitters: S. Gibbs en A. El Ghalbzouri

11. S.W. Spiekstra Ontwikkeling van Langerhans Cel bevattende humane huidmodellen in vitro
VUMC
12. T. Waaijman Ontwikkeling van een in vitro keloid model
VUMC
13. E.A.W. Wolberink In vivo reflectance confocal microscopy (RCM) bij psoriasis: correlatie met routine HE histologie
UMCN
14. G van der Wier De ultrastructuur van acantholyse in pemphigus foliaceus
UMCG

17.05 - 17.35 **Twaalfde algemene ledenvergadering NVED**

17.35 - 20.00 **Borrel / diner**

20.00 - 21.00 **Introductie: Dr. E.F. Knol (UMCU)**

Gast spreker Prof. dr. S.F. Martin (Freiburg Duitsland):

“Innate immune responses in allergic contact dermatitis – it looks like an infection”

VRIJDAG 5 FEBRUARI

9.00 - 10.25 **Sessie 4: KLINISCH ONDERZOEK (inleiding door sessievoorzitter)**

Sessievoorzitters: H. de Vries en B. Thio

15. E.M. Baerveldt Topicale cyclosporine bij nagelpsoriasis: een prospectieve, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie
Erasmus MC
16. J.J.A. Buijsrogge Epidermolysis bullosa acquisita kent vele gezichten
UMCG
17. M.M. Kleinpenning De effectiviteit van fotodynamische therapie met methylaminolevulinaat bij matige tot ernstige uitgebreidheid van actinische keratosen in het gelaat en op de scalp
UMCN
18. A.A. Meesters Fractionele laser als behandelingsoptie voor verschillende pigmentstoornissen
SNIP, AMC, NKI
19. B.S. Wind Het effect van belichting met ultraviolet A, smalspectrum ultraviolet B en 632,8 nm Helium Neon laser op uitgroei van pigment na minigrafting in vitiligo
SNIP, AMC, NKI

10.25 - 10.40 **koffie-/ theepauze**

10.40 - 11.50 Sessie 5: GENMUTATIES EN –FUNCTIONIES (inleiding door sessievoorzitter)

Sessievoorzitters: J. Frank en M. Bolling (UMCG)

- 20. P.C. van den Akker OSMR mutaties in 2 families met 'Familial Primary Localized Cutaneous Amyloidosis':
UMCG, St. John's erfelijke vorm van jeuk met grote intra-familiaire variatie in huidbeeld en histologie
- 21. M.F. Benner Translocaties waarbij het IRF4 gen locus betrokken is definiëren een subgroep van
LUMC patiënten met een primair cutaan grootcellig anaplastisch T-cel lymfoom
- 22. S. Badeloe Verlies van heterozygositeit (LOH) in zowel segmentale als diffuse leiomyomen bij
MUMC, UMCG patiënten met erfelijke leiomyomatose
- 23. T.Claessens Birt-Hogg-Dubé syndroom – Een dominant negatief effect van FLCN?
MUMC

11.50 - 13.00 Lunch

13.00 - 14.00 Introductie: Dr S. Gibbs (VUMC)

Gastpreker Prof. dr. C.L. Mummery (LUMC, Leiden)

"Cardiovascular derivatives of human pluripotent stem cells in development and disease"

14.00 - 15.10 Sessie 6: EPIDEMIOLOGIE (inleiding door sessievoorzitter)

Sessievoorzitters: P. Spuls en T. Nijsten

- 24. S.C. Flohil Vitamine D-bindende proteïne polymorfismes zijn niet geassocieerd met de ontwikkeling
Erasmus MC van basaalcelcarcinomen
- 25. K.D. Quint Serovar distributie van urogenitale *Chlamydia trachomatis* infecties in Nederland, Costa Rica,
DDL, VUMC, AMC, Uganda en Rusland
St. Petersburg
- 26. M. Wakkee Het risico op ernstige infecties bij patiënten met psoriasis: resultaten van een grote populatie
Erasmus MC gebaseerde cohort studie
- 27. C. Holterhues Melanoompatiënten frequenter opgevolgd dan geadviseerd door de richtlijn: een studie
Erasmus MC, onder 546 patiënten uit de algemene bevolking
IKC Z.Eindhoven

15.15 - 15.20 Uitreiking van de stimuleringsprijzen voor de beste voordracht en poster en afsluiting van de Wetenschappelijke Jaarvergadering.

Locatie congres:

Congreshotel "De Werelt",
Westhofflaan 2,
6741 KH Lunteren,
tel. 0318-484641

Accreditatie:

De NVDV heeft op advies van de Commissie Accreditatie 12 punten toegekend aan deze wetenschappelijke jaarvergadering

Programmacommissie:

F.R. de Gruijl, G. Elliott, M.J.P. Gerritsen, S. Gibbs, E.F. Knol, H.H. Pas, J. Frank, H. de Vries, T. Nijsten

Informatie:

Dr. M.J.P. Gerritsen (secretaris NVED)
UMC St. Radboud, Nijmegen,
m.gerritsen@derma.umcn.nl en op de website www.nved.nl

Deze bijeenkomst is mede mogelijk gemaakt door ZonMw

Het programma en de abstracts van de NVED-vergadering vallen onder de redactionele verantwoordelijkheid van de gastredacteur prof. dr. E.F. Knol.

ABSTRACTS

1. HET GEDRAG VAN MALIGN EN ONCO-RAS-GETRANSFECTEERDE KERATINOCYTEN IN EEN *IN VITRO* HUIDKANKERMODEL

S. Commandeur¹, F.R. de Gruijl¹, J.N. Bouwes Bavinck¹, H. Vrieling², C.P. Tensen¹, A. El Ghalbzouri¹, L. Hameetman²
Afdelingen Dermatologie¹ en Toxicogenetica², Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Nederland

Effectieve therapieën voor cutane plaveiselcelcarcinomen (squamous cell carcinoma, SCC) bij immuungecompromitteerde orgaantransplantatiepatiënten (organ transplant recipients; OTRs) kunnen getest worden in voor dit type huidkanker representatieve modellen. Eerder onderzoek wijst op verhoogde activatie van de RAS-signaaltransductieroute in OTR-SCC. Het doel van dit onderzoek is het functioneel valideren van consistente veranderingen in de RAS-signaaltransductieroute in huidmodellen.

Method. Met de SCC12-celijn, primaire OTR-SCC biopten of mutant H-RAS-getransfecteerde N/TERT-1 geïmmortaliseerde keratinocyten werden *in vitro* huidmodellen geconstrueerd op een collageenmatrix met humane dermale fibroblasten. Na drie tot vier weken werden de kweken gefixeerd voor morfologische en immunohistochemische analyse.

Resultaten. Alle *in vitro* huidkankermodellen laten een hyperproliferatieve en wisselend gedifferentieerde epidermis zien. Naast een verdikte epidermis is er verhoogde aanwezigheid van proliferatiemarker Ki67 en keratines K6, K16 en K17. Het basaalmembraan blijkt intact in OTR-SCC huidmodellen, licht verstoord in H-RAS-getransfecteerde huidmodellen en ernstig verstoord in modellen met SCC12-cellen. Huidmodellen gebaseerd op SCC12 en OTR-SCCs vertoonden dermale invasie, in tegenstelling tot H-RAS-getransfecteerde huidmodellen.

Discussie. Transfectie van humane geïmmortaliseerde keratinocyten met onco-H-RAS leidt niet direct tot invasief gedrag in het huidmodel, in tegenstelling tot huidmodellen gebaseerd op primaire OTR-SCCs en SCC12-cellen. Verder onderzoek kan in dit model de voor invasie essentiële (genetische) veranderingen identificeren. Dit kan enerzijds door verdere (genetische) manipulatie van onco-H-RAS getransfecteerde keratinocyten en anderzijds door manipulatie van genexpressie in primaire OTR-SCC cellen. Deze bevindingen kunnen leiden tot representatieve en reproduceerbare *in vitro* huidkankermodellen die ingezet kunnen worden in studies naar de doeltreffendheid van nieuwe therapieën zonder gebruik te maken van proefdieren.

2. MIRNA EXPRESSIE IN MYCOSIS FUNGOIDES

M.S. van Kester¹, C.H. Lawrie², R. Willemze¹, M.H. Vermeer¹, R van Doorn¹, C.P. Tensen¹

¹Afd. Huidziekten LUMC, Leiden en ²Nuffield Dept of Clinical Laboratory Sciences, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.

MicroRNAs (miRNAs), RNA moleculen van ongeveer

22 basen lang, die genexpressie moduleren door binding aan messengerRNA (mRNA) moleculen hetgeen remming van translatie en/of afbraak van het mRNA induceert. MiRNAs reguleren fundamentele celprocessen zoals proliferatie, differentiatie en apoptose. Van een groeiend aantal miRNA genen is aangetoond dat overexpressie of verlies respectievelijk als oncogen of tumor suppressor kan fungeren. Deze studie richt zich op het evalueren van miRNA expressie patronen in biopten van patiënten met tumor stadium mycosis fungoides (MF) en vergelijken hiervan met expressie in benigne inflammatoire huidziekten.

Method. Uit 13 formaline gefixeerde paraffine (FFPE) biopten van MF tumoren met meer dan 75% tumor cellen werd met behulp van nucleïnezuurextractie miRNAs geïsoleerd. Het miRNA expressie patroon werd gekarakteriseerd met in huis geproduceerde miRNA microarrays. Tevens werd uit FFPE biopten van inflammatoire huidziekten met een T-celrijk infiltraat (n=8) het miRNA patroon bepaald. Kwantitatieve PCR zal gebruikt worden ter validatie.

Resultaten. In vergelijking met inflammatoire huidziekten kenmerken miRNA profielen van MF patiënten zich door een specifiek patroon van miRNA expressie. Opvallend zijn daarin de hoge expressie van enkele miRNAs die beschreven zijn als oncomirs.

Discussie. Mycosis fungoides vertoont aberrante expressie van verschillende miRNA en enkele van de gedysreguleerde miRNAs zijn mogelijk betrokken bij de moleculaire pathogenese van dit cutane T-cel lymfoom. miRNAs zouden gebruikt kunnen worden als biomarker aangezien deze na isolatie uit FFPE biopten nog geanalyseerd kunnen worden. Verder onderzoek naar de functie van enkele in mycosis fungoides tumorcellen is aangewezen.

3. CALCINEURINEREMMING DOOR FOTOSENSITISATIE

R.E.A. Musson^{1,2}, W.P.M. Temmink¹, P.J. Hensbergen³, J. van Pelt¹ en N.P.M. Smit¹

¹Afdeling Klinische Chemie, ²Afdeling Toxicogenetica en ³Afdeling Parasitologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Bij transplantatiepatiënten die langdurig behandeld worden met calcineurineremmers zoals cyclosporine A en tacrolimus wordt een verhoogde incidentie van huidtumoren gezien. De pathofysiologie van deze maligniteiten laat veel ruimte voor een rol van UV-straling. Onlangs is aangetoond dat UVA en tacrolimus een cumulatief suppressief effect op calcineurine hebben. Opheldering van het mechanisme achter deze remming en de invloed van calcineurine-inhibitie op signaleringsroutes in huid- en immuuncellen vormt een eerste stap tot beter inzicht in het ontstaan van deze maligniteiten.

Method. Recombinant calcineurine, fibroblasten en lysaten van fibroblasten werden bestraald met UVA (tot

450 kJ/m²) in aanwezigheid van quenchers voor de diverse typen reactieve zuurstofdeeltjes (H₂O₂, OH[•], O₂^{•-} en ¹O₂). De cellen werden gelyseerd en calcineurine-activiteit werd bepaald op basis van aantoning van vrijkomend fosfaat. Een gerelateerd fosfatase, PP2A, deed dienst als controle-enzym. Tevens werd de invloed van fotosensitisatie met riboflavine en psoralenen (5-MOP en 8-MOP) op calcineurine-activiteit bekeken, waarbij de schade aan het enzym massaspectrometrisch in kaart werd gebracht.

Resultaten. Recombinant calcineurine bleek niet gevoelig voor UV-bestraling. UVA-bestraling van intacte cellen en celsyaten of in aanwezigheid van fotosensitizers resulteerde echter in een snelle en specifieke afname in calcineurine-activiteit. Quenchers voor singlet zuurstof (¹O₂) boden de beste bescherming tegen bestraling. Massaspectrometrie liet oxidatieve modificatie van diverse methionine- en cysteine-residuen zien.

Discussie. Calcineurine vervult een centrale rol op het gebied van coördinatie van de immuunrespons, apoptose, herstel van DNA-schade en cellulaire differentiatie, veelal via de transcriptiefactoren NFAT en NFκB. Onze resultaten wijzen op een bijzondere gevoeligheid van calcineurine voor fotosensitisatie. Remming van calcineurine door blootstelling aan hoge doses UVA kan resulteren in verstoring van tal van deze processen in de huid.

4. UV-STRALING OP DE HUID REMT GROEI VAN DARMTUMOREN

H.G. Rebel¹, E.C. Robanus-Maandag², F.R. de Gruijl¹
¹Dermatologie, ²Humane Genetica, LUMC, Leiden

Epidemiologische gegevens laten een omgekeerd verband zien tussen zon- (UV-) blootstelling en het risico op colorectale kanker. Dit zou samenhangen met een verhoogd vitaminD₃ (vitD₃) niveau door de UV- geïnduceerde productie in de huid. Om dit mogelijk oorzakelijke verband nader te onderzoeken stelden wij geschoren muizen met mutant-APC in het darmepitheel bloot aan fysiologische UV doses.

Methode. 42 geschoren Fabp1Cre;APC^{lox/+} muizen werden verdeeld in 3 groepen: 1) met vitamine D arm voer, geen UV, 2) met vitD₃-rijk voer, geen UV en 3) met vitD₃-arm voer + UV. UV werd dagelijks gegeven tijdens 2 tot 5 maanden leeftijd in een dosering rond de drempelwaarde voor een lichte verbranding in onbestraalde huid. In de 3^e maand werd 25OH-vitD₃ in het serum gemeten.

Resultaat. Groep 1 bleek vitD₃-deficient met 10,5 ± 1,3 (SEM) nmol/l, maar met UV bestralingen was het niveau vergelijkbaar met dat met het vitD₃-rijke dieet; 115,2 ± 28,3 en 119,0 ± 3,8 nmol in resp.groep 3 en 2. Hoewel vroegtijdige sterfte van muizen de analyse bemoeilijkt, blijkt het totale darmtumoroppervlakte per muis in de UV-groep significant lager dan in de vitD₃-arme groep zonder UV, resp. 160 ± 25 en 273 ± 39 mm². De vitD₃-rijke groep 2 liet met 215 ± 34 mm² geen significante afwijking zien.

Discussie. UV-straling remt darmtumorgroei, en verhoogt de 25(OH)-vitD₃ in Fabp1Cre;APC^{lox/+} muizen. Het effect van UV lijkt sterker dan met vitD₃ alleen, wat op een additioneel mechanisme zou kunnen duiden.

5. RAPAMYCINE VERMINDERT HET AANTAL MUTANT-P53 OVEREXPRESSERENDE CEL-CLUSTERS NA UV

P. Voskamp¹, C.A. Bodmann¹, H.G. Rebel¹, G. Koehl², E. Geissler², C.P. Tensen¹, J.N. Bouwes Bavinck¹, R. Willemze¹, F.R. de Gruijl¹.

¹Afdelingen Dermatologie¹, LUMC, Leiden en Experimentelle Chirurgie², Universitätsklinikum Regensburg, Duitsland

Het langdurige gebruik van immuunsuppressiva door orgaan transplantatiepatiënten heeft een verhoogde incidentie van plaveiselcelcarcinomen tot gevolg. Clusters van p53-mutante cellen (p53-patches) in de huid gelden als voorstadium van actinische keratose en carcinoom. We hebben aangetoond dat het nieuwe-generatie immuunsuppressivum rapamycine (Rapa) het aantal van deze clusters reduceert. Doel van het onderzoek is na te gaan of Rapa expressie van het mutant-p53 in de clusters beïnvloedt.

Methode. Haarloze muizen werden ingedeeld in twee groepen (n=10) die dagelijks werden blootgesteld aan 0.5 MED UVB. Groep 1 kreeg Rapa in het dieet tot week 10, groep 2 kreeg Rapa in het dieet vanaf week 10. Aantallen p53-patches werden bepaald in vrijgeprepareerde epidermale vellen.

Resultaten. Het aantal p53-patches in de eerste week na week 10 veranderde in beide groepen niet. Het aantal p53-patches tussen de twee groepen verschilde significant en was lager in de groep die met Rapa begon (gemiddeld 27 vs. 70 per muis, p=0.002).

Discussie. Het veranderen van Rapa in het dieet veroorzaakt geen verandering van het aantal reeds aanwezige p53-patches en beïnvloedt dus niet de expressie van mutant p53. Rapa remt klaarblijkelijk de vorming van p53-patches.

6. T CELL FENOTYPE IN LESIONALE EN NIET-LESIONALE HUID VAN CONSTITUTIONEEL ECZEEM EN PSORIASIS PATIENTEN

Y.Y.J. Gent, DJ Hijnen, S. Beijns, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, E.F. Knol

¹Afdeling dermatologie en allergologie, UMC Utrecht

Constitutioneel eczeem (CE) en psoriasis vulgaris (PV) zijn beiden T cel-gemedieerde chronische huidziekten. CE wordt gekarakteriseerd door een overwegend Th2/Th1 infiltraat (IL-13, IL-4) in tegenstelling tot PV waarin voornamelijk IFNγ-producerende T cellen worden gevonden. Naast CD4⁺ T cellen, zijn ook CD8⁺ T cellen aanwezig in epidermis en dermis.

Wij onderzochten het fenotype van T cellen aanwezig in lesionale en niet-lesionale huid van CE en PV patiënten. Hierbij werd gebruik gemaakt van kortdurende primaire T cel kweken (R.A. Clark 2006).

Methode. T cellen werden geïsoleerd uit bipten van lesionale en niet-lesionale huid van CE en PV patiënten en uit huidbipten van gezonde vrijwilligers. T cellen werden hiertoe 3 weken gekweekt in aanwezigheid van IL-2 (10 IU/ml) en IL-15 (10 ng/ml). Fenotype werd bepaald met behulp van flowcytometrisch analyse.

Resultaten. Kweken met IL-15 (10 ng/ml) veroorzaakt geen preferentiële uitgroei van CD8⁺ T cellen. In chronische CE

huid zijn meer CD4⁺IL-4⁺, CD4⁺IL-13⁺ en CD8⁺IL-13⁺ T cellen aanwezig vergeleken met PV huid. In PV huid zijn daarentegen meer CD4⁺IFN γ ⁺, CD4⁺IL-17⁺ en CD8⁺IL-17⁺ T cellen aanwezig. In niet-lesionale huid van PV was in zowel CD4 als CD8 een verhoogde expressie van IL-4 en IL-13 in vergelijking met niet-lesionale huid. In de lesionale huid van PV bevat voornamelijk IL-17 en IFN γ -producerende CD4⁺ en CD8⁺ cellen. In CE vonden wij behalve in T celaantallen tussen lesionale en niet-lesionale huid geen duidelijke verschillen in fenotypen.

Discussie. T cel fenotype van lesionale en niet-lesionale chronische eczeemhuid is niet verschillend. In niet-lesionale PV huid wordt een Th2/Tc2 fenotype gevonden in tegenstelling tot lesionale PV huid waar een Th17/Tc17 en Th1/Tc1 fenotype aanwezig is.

7. CHEMOKINEN REGULEREN MIGRATIE EN PROLIFERATIE VAN HUMANE EPIDERMAL KERATINOCYTEN

K.L. Kroeze¹, S.C. Sampat¹, R.J. Scheper², S. Gibbs¹

¹Afdeling Dermatologie¹ en Pathologie², VU Medisch Centrum, Amsterdam

Re-epithelialisatie speelt een belangrijke rol in het wondgenezingproces van de huid. Re-epithelialisatie omvat migratie en proliferatie van keratinocyten vanuit de wondranden. Chemokines zijn aanwezig in de wond doordat zij worden geproduceerd door ontstekingscellen, endotheel cellen, fibroblasten en/of keratinocyten zelf. Doel van dit onderzoek is te evalueren of chemokinen het re-epithelialisatie proces beïnvloeden via regulatie van keratinocyte migratie en/of proliferatie.

Methode. De expressie van 13 chemokine receptoren (CCR1- CCR8, CCR10, CXCR1-4) op humane epidermis is geanalyseerd met behulp van immunohistochemische kleuringen en flow cytometry. Met behulp van een transwell chemotaxis assay en een LDH proliferation assay is vervolgens gekeken naar het effect van de receptor-specifieke chemokines op de migratie en proliferatie van keratinocyten.

Resultaten. CCR1, CCR3, CCR4, CCR6, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 and CXCR4 zijn aanwezig op keratinocyten in humane huid en op gekweekte keratinocyten, CCR2, CCR5, CCR7 en CCR8 zijn afwezig. CCR1/CCL14, CCR4/CCL22, CCR10/CCL27 and CXCR3/CXCL12 induceren migratie van keratinocyten; CCR3/CCL24 and CXCR4/CXCL12 induceren proliferatie van keratinocyten; CXCR1/CXCL8 and CXCR2/CXCL1 induceren zowel keratinocyt migratie als proliferatie; CCR6/CCL20 induceert geen keratinocyt proliferatie of migratie.

Conclusie. Zowel onze eigen resultaten als de literatuur beschrijven dat liganden voor CCR1, CCR3, CCR4, CCR10 en CXCR1-4 worden geproduceerd door humane keratinocyten, dit suggereert een autocrien feedback systeem in het re-epithelialisatie proces. Alleen het ligand voor CCR6 had geen effect op keratinocyt migratie en/of proliferatie, een eventuele andere functie in het wondgenezingproces is tot op heden onbekend.

8. IL-31 POSITIEVE T CELLEN ZIJN VERHOOGD AANWEZIG IN CHRONISCH ATOPISCH ECZEEM

K.Szegedi¹, S.Kezic², N.L.H.Yau², J.D. Bos¹, R.M. Luiten¹, P.C. Res¹, M.A. Middelkamp Hup¹

¹Afdeling Dermatologie, ²Coronel Instituut, AMC Amsterdam

¹beide auteurs hebben gelijk bijgedragen aan dit onderzoek

IL-31, dat onder andere wordt geproduceerd door T cellen, lijkt een belangrijke rol te spelen in de inductie van jeuk, één van de voornaamste symptomen van atopisch eczeem (AE). Verhoogde niveaus van IL-31 mRNA zijn eerder aangetoond in AE lesies. Het doel van deze studie is na te gaan of dit mogelijk te maken heeft met een verhoogde aanwezigheid van IL-31 positieve T cellen in de lesionale huid van chronische AE patiënten. Tevens wordt er bestudeerd welke andere cytokines worden geproduceerd door IL-31 positieve T cellen.

Methode. Geïsoleerde T cellen uit chronische (langer dan 3 maanden bestaande) AE lesies en uit perifeer bloed werden *in vitro* gestimuleerd met PMA en ionomycine, waarna het cytokine productie profiel van de individuele T cellen werd bepaald met behulp van flow cytometrie. Hierbij werd naast IL-31 ook gekeken naar IFN- γ , IL-13, IL-17 en IL-22. Gezonde donorhuid werd gebruikt als controle.

Resultaten. Lesionale AE huid bevat hogere percentages IL-31 producerende T cellen dan gezonde controle huid (gemiddeld: 9,8 % vs. 0,6 %; $p < 0,04$). Het percentage IL-31 producerende T cellen in lesionale huid is ook hoger dan in perifeer bloed van AE patiënten (gemiddeld: 9,8 % vs. 1,1 %; $p < 0,05$). T cellen die IL-31 produceren zijn voor het merendeel IFN- γ en IL-17 negatief, maar voor een gedeelte wel IL-13 en IL-22 positief.

Discussie. Productie van IL-31 na *in vitro* stimulatie is voor het eerst aangetoond op eiwit niveau in T cellen van AE huid en perifeer bloed. Het percentage IL-31 positieve T cellen is verhoogd aanwezig in lesionale huid in vergelijking met perifeer bloed van dezelfde AE patiënten en met gezonde donor huid. Dit kan duiden op een specifieke expansie van IL-31 positieve T cellen in AE huid en mogelijk een verhoogd niveau van IL-31, dat een rol kan spelen bij de jeukklachten bij AE. IL-31 productie lijkt minder geassocieerd te zijn met een Th1 en Th17 cytokine profiel, maar meer met een Th2 en/of Th22 cytokine profiel.

9. HET AANGEBOREN IMMUNSYSTEEM VAN HET HUMANE NAGELAPPARAAT: DE MOGELIJKE ROL VAN HUMAAN- β -DEFENSINE-2

H.M.J. van der Velden, P.E.J. van Erp, P.C.M. van de Kerkhof, M.C. Pasch

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Het nagelapparaat wordt continue blootgesteld aan de omgeving, maar het is meestal toch in staat zich te beschermen tegen infecties. Onze kennis over het nagelimmuunsysteem (NIS) is tot op heden beperkt. We hebben de expressie van humaan- β -defensine-2 (hBD-2) in het nagelapparaat onderzocht, teneinde de mogelijke rol van dit antimicrobiële peptide in het (aangeboren) NIS te verhelderen.

Methode. Het nagelmateriaal is afkomstig van gezonde

tenen en vingers, die beschikbaar kwamen na amputatie van één van de ledematen in verband met tumoren. Het weefsel werd gefixeerd in formaline en ingebed in parafine. Op deze coupes werd een immunohistochemische kleuring met een anti-hBD-2 antilichaam verricht.

Resultaten. HBD-2 komt tot expressie in het stratum corneum van de epidermis van de normale huid van de distale phalanx. HBD-2 is niet aanwezig in de proximale nagelriem, maar wel in de cuticulus. De matrix en het nagelbed tonen geen expressie, maar hBD-2 verschijnt weer in het hyponychium. De buitenzijde van de nagelplaat laat eveneens expressie van hBD-2 zien.

Discussie. De aanwezigheid van hBD-2 in het humane nagelapparaat, exclusief op plaatsen waar potentiële portes d'entrée zijn, is een aanwijzing dat ook aangeboren immuniteit een plaats heeft in het NIS.

10. EXPRESSIE VAN PATTERN RECOGNITION RECEPTORS IN GEZONDE HUMANE EPIDERMIS, PSORIASIS EN ATOPISCH ECZEEM

H.D. de Koning¹; D. Rodijk-Olthuis¹; I.M.J.J. van Vlijmen¹; L. Joosten²; J. Schalkwijk¹; P.L.J.M. Zeeuwen¹
Afdelingen Dermatologie¹ en Algemene Interne Geneeskunde², Radboud UMC Nijmegen

Pattern recognition receptors (PRRs) zijn van vitaal belang voor de afweer tegen schadelijke exogene en endogene factoren. De keerzijde is dat verschillende PRRs in verband zijn gebracht met inflammatoire ziekten, onder andere van de huid. Het doel van deze studie was de in vivo expressie van PRRs en verscheidene signaalmoleculen in kaart te brengen in normale huid (NH), en de lesionale huid van psoriasis- (PS) en atopisch eczeem- (AD) patiënten.

Methoden. In vivo genexpressie van PRRs en signaalmoleculen in NH, PS en AD werd bepaald via kwantitatieve PCR (qPCR). Door middel van immunohistochemie is van enkele moleculen ook de eiwitexpressie bekeken. In vitro zijn primaire keratinocyten, afkomstig van normale huid, gestimuleerd met cytokines en PRR-liganden, waarna genexpressie werd gemeten met qPCR en ELISA.

Resultaten. In vivo bestaan tussen de PRRs en signaalmoleculen grote onderlinge verschillen in mRNA expressieniveaus, maar ook tussen beide huidziekten en de normale huid. CLEC7A (ook bekend als dectin-1, de beta-glucanreceptor) mRNA en eiwitexpressie zijn significant verhoogd in psoriasis. In vitro experimenten lieten zien dat de genexpressie van CLEC7A wordt geïnduceerd door interferon-gamma.

Conclusies. Veel PRRs komen tot expressie in de humane epidermis, zij het in verschillende mate. Sommige PRRs komen hoger tot expressie in PS, andere in AD. CLEC7A / dectin-1 is opgeregeleerd in PS en draagt mogelijk bij aan de pathogenese of aan de verhoogde weerstand tegen huidinfecties in PS.

P1. DNA MUTATIE ANALYSE IN NEDERLANDSE PATIËNTEN MET ERYTHROPOËTISCHE PROTOPORFYRIE

R.J. Schimmel^{1*}, A.M. van Tuyll van Serooskerken^{2,3*}, S.G.M.A. Pasmans⁴, P.M. Steijlen^{2,3}, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, R.S. Bladergroen^{2,3}, M. van Geel^{2,3}, J. Frank^{2,3}

¹Afdeling Dermatologie en Allergologie, UMC Utrecht, ²Afdeling Dermatologie en ³GROW- school voor oncology en ontwikkelingsbiologie, UMC Maastricht, ⁴Afdeling kinderdermatologie en allergologie, WKZ Utrecht

Introductie. Erythropoëtische protoporfyrie (EPP) is een erfelijke fotosensitieve aandoening. EPP is het gevolg van een genetische afwijking (mutatie) in het ferrochelatase gen. Klachten van EPP zijn onder andere een brandend gevoel, pijn in de huid, jeuk, erytheem en oedeem. In een klein percentage ontwikkelen patiënten ook levensbedreigend leverfalen (tot 5%). De diagnose van EPP kan worden gemaakt aan de hand van de kliniek en worden bevestigd door bloedonderzoek en DNA analyse. Wij hebben Nederlandse patiënten met EPP onderzocht op onderliggende genetische afwijkingen en overeenkomsten hiervan tussen de verschillende patiënten.

Materiaal en methoden. Van 22 patiënten met in het bloed bevestigde EPP is DNA analyse uitgevoerd. DNA werd geïsoleerd uit bloed en met behulp van de polymerase kettingreactie (PCR) werd het DNA geanalyseerd. Haplotypering werd uitgevoerd bij mutaties die bij meerdere patiënten voorkwamen om na te gaan of het om een gemeenschappelijke voorouder ging of niet (founder mutatie).

Resultaten. In 22 patiënten, uit 21 niet gerelateerde families, werd de diagnose EPP bevestigd met DNA onderzoek. We vonden zeven verschillende mutaties. Alle patiënten hadden ook het intron polymorfisme, die naast de mutatie nodig is om de klachten van EPP te ontwikkelen. Vier van de mutaties kwamen bij minstens drie patiënten voor. Elk van deze mutaties had een specifiek overervingspatroon binnen het gen, wat overeenkwam tussen de patiënten. Bij drie van de mutaties waren er ook overeenkomsten zichtbaar in regio's buiten het gen.

Discussie. In 22 patiënten van 21 voorafgaand ongerelateerde families vonden we zeven verschillende mutaties, waarvan vier mutaties bij meerdere patiënten aanwezig waren. In de literatuur staat beschreven dat de meeste mutaties specifiek zijn voor één familie. Er zijn maar enkele founder mutaties beschreven. Verder onderzoek gaf een indicatie dat er bij tenminste drie van de vier mutaties sprake zou zijn van een founder mutatie. Wanneer bekend is wat de overerving is binnen een familie kan dit leiden tot adequate genetische analyse van een familie, maar mogelijk ook voor preventie van potentieel levensbedreigende leverproblemen.

P2. HUIDKANKER EN GYNAECOLOGISCHE (PRE)MALIGNITEITEN BIJ VROUWELIJKE NIERRECIPIËNTEN

K.A.P. Meeuwis^{1,2}, M.M. van Rossum¹, P.C.M. van de Kerkhof¹, A.J. Hoitsma³, L.F.A.G. Massuger², J.A. de Hullu²

Afdelingen Dermatologie¹, Obstetrie en Gynaecologie² en Nefrologie³, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Immunosuppressieve therapie bij nierrecipiënten is geassocieerd met een verhoogd risico op de ontwikkeling van cutane en gynaecologische (pre)maligniteiten. Wij onderzochten of bij vrouwelijke nierrecipiënten jaarlijks cervixuitstrijkjes werden verricht en evalueerden de ontwikkeling van huidkanker en gynaecologische (pre)maligniteiten in deze risicogroep.

Methode. Vrouwelijke nierrecipiënten ($n = 224$), getransplanteerd tussen 1991 en 1995, werden retrospectief geanalyseerd. Sociaaldemografische gegevens, frequentie en resultaten van cervixuitstrijkjes en prevalentie van cutane, cervicale, vaginale en vulvaire (pre)maligniteiten werden verzameld en vergeleken met die in de algemene bevolking.

Resultaten. Een gemiddelde van 0.2 uitstrijkjes per patiënt per jaar bleek te zijn verricht. Dit is significant lager dan de aanbevolen screening van 1.0 per jaar voor vrouwelijke nierrecipiënten ($P < 0.001$). Het risico op het ontwikkelen van gynaecologische (pre)maligniteiten is verhoogd bij nierrecipiënten: twee tot zes maal voor cervicale intra-epitheliale neoplasie, drie maal voor cervixcarcinoom en 50 maal voor vulvacarcinoom.

Discussie. Cervicale screening bij vrouwelijke nierrecipiënten werd niet uitgevoerd in overeenstemming met het advies van eens per jaar. Gezien het sterk verhoogde risico op vulvaire en cervicale (pre)maligniteiten dient vulvaire en cervicale screening bij vrouwelijke nierrecipiënten meer aandacht te krijgen. Daarnaast zal verder onderzoek naar de rol van humaan papillomavirus bij het ontstaan van maligniteiten in deze patiëntengroep kunnen leiden tot preventieve mogelijkheden.

P3. BETAPAPILLOMAVIRUS INFECTIEPROFIELEN IN HUIDBIOPTEN EN WENKBRAUWHAREN VAN PATIËNTEN MET EEN CUTAAN PLAVEISELCEL-CARCINOOM

E.I. Plasmeijer¹, R.E. Neale², P.G. Buettner³, M.N.C. de Koning⁴, J. ter Schegget¹, W.G.V. Quint⁴, A.C. Green², M.C.W. Feltkamp¹

¹Medische Microbiologie, LUMC, Leiden ²Cancer and population studies, Queensland Institute of Medical Research, Brisbane, Australia. ³Skin Cancer Research Group, Townsville, Australia. ⁴DDL Diagnostic Laboratory, Voorburg

Humane papillomavirussen van de genus beta (betaPV) zijn mogelijk betrokken bij het ontstaan van het cutaan plaveiselcelcarcinoom (PCC). De rol van betaPV is niet duidelijk. Mogelijk draagt betaPV bij aan het ontstaan van 'field change', waarbij een deel van de huid een verhoogd risico op kanker heeft. Wij vergeleken de overeenkomst van betaPV infecties in huidbiopten op verschillende locaties van patiënten met PCC, en onderzochten in hoeverre wenkbrauwharen een adequate, niet-invasieve marker zijn van betaPV infecties elders op het lichaam.

Methode. Biopten van PCC, perilesionale huid, normale huid van de gespiegelde zijde van het PCC en wenkbrauwharen werden verzameld van 21 PCC patiënten uit Queensland, Australië. Viraal DNA werd uit de monsters geïsoleerd en geanalyseerd met behulp van een detectie- en typeringssysteem waarmee op de aanwezigheid van 25 betaPV-types kan worden gescreend.

Resultaten. De prevalentie van betaPV was hoog in alle monsters, 81-95%. Het mediane aantal betaPV types was significant hoger in PCC (6), perilesionale huid (5) en wenkbrauwharen (5) dan in normale huid (2). Vergelijking tussen PCC en de andere monsters binnen dezelfde patient liet 63 overlappende infecties zien met wenkbrauwharen (71%; 95% CI 60-80); 56 met perilesionale huid (63%; 95% CI 52-73) en 23 met normale huid (26%; 95% CI 17-36). De sensitiviteit van het gebruik van wenkbrauwharen voor de detectie van

betaPV in het PCC was 82% (95% CI 57-96) als de mate van overeenkomst gesteld werd op 50% overlappende PV types en 29% (95%-CI 10-56) voor 100% overeenkomst.

Discussie. De bevindingen ondersteunen het concept dat perilesionale huid een 'field change' heeft ondergaan waarbij ook het aantal betaPV infecties significant is toegenomen ten opzichte van normale huid. Wenkbrauwharen zijn gemakkelijk te verzamelen en kunnen redelijk dienen als marker van betaPV infectie in PCC in epidemiologische studies.

P4. CCL27 STIMULEERT DE SECRETIE VAN CYTOKINEN BETROKKEN IN GRANULATIE-WEFSELFORMATIE

L.J. van den Broek¹, K.L. Kroeze¹, M. Breetveld¹, S.C. Sampat¹, R.J. Scheper², S. Gibbs¹

¹Afdeling Dermatologie¹ en Pathologie², VU medisch centrum, Amsterdam

De functie van CCL27 in de wondgenezing is grotendeels onbekend. CCL27 wordt tot expressie gebracht in de basale laag van de epidermis en opgeregeerd in wonden. Uit onze resultaten blijkt dat CCL27 significant verhoogd is in wondvocht van brandwonden vergeleken met excisie wonden. Brandwonden geven in tegenstelling tot excisie wonden vaak hypertrofische littekens. Een functie voor CCL27 hier is denkbaar. Het doel van dit onderzoek is de rol van CCL27 in de wondgenezing van den huid te bestuderen.

Methode. De expressie van de receptor van CCL27, CCR10 is bepaald op keratinocyten, endotheel cellen (HMVEC), granulocyten, monocyten en stamcellen uit de dermis (DSC) en het vet (ASC) met behulp van flow cytometry. Vervolgens is bij deze cellen het effect van CCL27 bestudeerd op de migratie potentie en de secretie van granulatiweefsel stimulerende cytokinen (IL-6, IL-8, CXCL1, CCL2, CCL5 en CCL20).

Resultaten. Alle bestudeerde celtypen brengen de receptor CCR10 tot expressie. CCL27 is een chemo-attractant voor keratinocyten, maar niet voor de andere celtypen. Opvallend is dat CCL27 monocyten en ASC's stimuleert om granulatiweefsel factoren te produceren. CCL27 heeft echter geen of nauwelijks effect op de productie van deze cytokinen in granulocyten, HMVEC's en DSC's. CCL27 lijkt echter wel een positief effect te hebben op de overleving van HMVEC's.

Discussie. CCL27 lijkt een rol te hebben in wondgenezing. Het is chemo-attractant voor keratinocyten en kan doordoor de re-epithelialisatie bevorderen. Een tot nu toe onbekende functie van CCL27 is dat monocyten en ASC's kan stimuleren granulatiweefsel factoren te produceren en granulocyten, DSC's en HMVEC's niet. CCL27 heeft dus een effect op de secretie van cytokinen betrokken in granulatiweefsel formatie en indirect mogelijk op litteken formatie.

P5. HET ONTSTAAN VAN PSORIASIS OP DE KINDERLEEFTIJD HEEFT GEEN INVLOED OP DE ERNST VAN DE PSORIASIS, BODY MASS INDEX EN TYPE BEHANDELING OP DE VOLWASSEN LEEFTIJD

M.E.A. de Jager, E.M.G.J. de Jong, K.A.P. Meeuwis, P.C.M. van de Kerkhof, M.M.B. Seyger

¹Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

In meer dan één derde van de psoriasispopulatie manifesteert

teren de eerste symptomen van de ziekte zich op de kinderleeftijd. Het is niet bekend of de leeftijd waarop psoriasis ontstaat invloed heeft op het verloop ervan. Het doel van de studie was het beschrijven van de epidemiologie en het klinisch beeld van psoriasis ontstaan op de kinderleeftijd vergeleken met psoriasis ontstaan op de volwassen leeftijd. **Methode.** Een enquête werd verzonden naar 5300 patiënten met psoriasis. Respondenten werden verdeeld in 2 groepen: patiënten die psoriasis hadden vanaf de kinderleeftijd (<18 jaar) (childhood onset psoriasis (COP)) en patiënten die psoriasis hadden vanaf de volwassen leeftijd (≥18 jaar) (adult onset psoriasis (AOP)).

Resultaten. Ingevalde vragenlijsten van 1926 patiënten (36,3%) waren geschikt voor analyse. In 37,1% van de patiënten hebben de eerste tekenen van de ziekte zich voorgedaan vóór de leeftijd van 18 jaar. COP komt voornamelijk voor bij vrouwen, komt vaker familiair voor en wordt minder snel herkend. Bovendien wordt in deze groep vaker psoriasis guttata en erythroderme psoriasis gezien op volwassen leeftijd in vergelijking met de AOP groep. Het type psoriasis bij COP blijft vaak hetzelfde van de kindertijd tot de volwassenheid. COP heeft geen invloed op de ernst van de psoriasis, body mass index en type behandeling op de volwassen leeftijd.

Discussie. De leeftijd waarop de psoriasis ontstaat heeft geen duidelijke invloed op het verdere verloop van de ziekte op volwassen leeftijd.

P6. ANTI-P40 THERAPIE BESCHERMT TEGEN EPIDERMAL BARRIÈRE VERSTORING

E.M. Baerveldt¹, M. Kant¹, E.F. Florencia¹, H.B. Thio¹, J.D. Laman², E.P. Prens¹

Afdelingen Dermatologie¹ & Immunologie², Erasmus MC, Rotterdam

Psoriasis patiënten vertonen een versterkte epidermale respons op barrière verstoringen vergeleken met controle patiënten. Dit leidt o.a. tot een versterkte expressie van Nerve Growth Factor (NGF), en humaan β-defensine 2 (hBD-2). Therapie gericht tegen de p40 subunit van IL-12/IL-23 (Ustekinumab), is uitermate effectief gebleken bij de behandeling van plaque type psoriasis met een langdurige (na)werking. Wij vroegen ons af of die langdurige nawerking door ustekinumab zou kunnen berusten op afremming van de nieuwvorming van plaques. Wij hebben reeds in het psoriasis imiquimod muismodel waargenomen dat bij IL-23 deficientie muizen de NGF expressie duidelijk gereduceerd werd.

Wij onderzochten het effect van barrière verstoring middels tape-stripping als model voor psoriasis inductie vóór en tijdens ustekinumab therapie op NGF en hBD-2 mRNA expressie in niet-aangedane psoriasis huid (PN).

Methode. Bij 8 patiënten met een PASI >10 werd tape-stripping (TS) toegepast voor de start, na 4 en 16 weken tijdens ustekinumab therapie. Op diezelfde tijdstippen werden biopten van TS- en PN huid afgenomen. Epidermaal mRNA van biopten werd geanalyseerd via qPCR op o.a. NGF en hBD-2.

Resultaten. Alle 8 patiënten behaalden een PASI-reductie van >50% bij week 4 en >75% na week 16. TS vóór de start leidt tot een statistisch significante inductie van NGF mRNA. Na 4 en 16 weken ustekinumab therapie werd de

inductie van NGF mRNA door TS sterk afgeremd. Al bij week 4 was de TS-geïnduceerde opregulatie significant afgeremd ten opzichte van start. TS induceerde een sterke HBD-2 mRNA opregulatie bij start en week 4 maar dit effect was sterk afgeremd bij week 16.

Discussie. Deze studie toont aan dat de IL-23 route niet alleen van belang is bij het instand houden van psoriasis plaques, maar dat deze route ook een sterk effect heeft op differentiatie en proliferatie processen in niet aangedane psoriasis huid. Inductie van nieuwe laesies lijkt althans bij epidermale barrière verstoringen ook belemmerd te worden.

P7. ZORGVULDIGE DIAGNOSTIEK VAN VOEDSEL-ALLERGIE REDUCEERT DIEETBEPERKINGEN BIJ KINDEREN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM

M.A. Zhdanova¹, André C. Knulst¹, C. Guikers¹, Y. Meijer², M.O. Hoekstra², E. van Hoffen¹, S.G.M.A. Pasmans¹

¹Afdeling Dermatologie en Allergologie en ²Algemene Pediatie, UMC Utrecht

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische, jeukende huidaandoening die wereldwijd bij circa 10-20% kinderen voorkomt. Sensibilisatie voor voedselallergenen bij kinderen met CE wordt frequent gevonden en is vaak de aanleiding voor een eliminatiedieet zonder bewezen klinische relevantie. Het doel van het onderzoek is evalueren van eliminatiediëten bij kinderen met CE voor en na grondige diagnostiek van voedselallergie.

Methode. Gegevens van 494 kinderen met CE werden door middel van vragenlijsten, medische voorgeschiedenis, specifieke sensibilisatie en voedselprovocatie geëvalueerd op voedselallergie.

Resultaten. Van 494 patiënten met CE had 69% (342) een eliminatiedieet tijdens de intake op de polikliniek. Acute allergische symptomen werden bij 36% (124/342) van de kinderen gerapporteerd. Sensibilisatie voor voedselallergenen bij kinderen met een eliminatie dieet was significant hoger ($p < 0.001$) dan in de groep zonder een eliminatiedieet. Gegevens van 140 voedselprovoCATies werden geanalyseerd waarvan 46% (64/140) negatief waren voor acute en late symptomen van voedselallergie. Zorgvuldige evaluatie van voedselallergie resulteerde in reductie van het eliminatiedieet in 67% (230/342) van de kinderen met CE.

Discussie. Grondige diagnostiek van voedselallergie door middel van medische voorgeschiedenis, specifieke sensibilisatie en voedselprovocatie reduceert dieetbeperkingen bij kinderen met CE.

P8. PRO-INFLAMMATOIRE CYTOKINEN, TNF-ALPHA EN IL-1B VERHOOGD IN HIDRADENITIS SUPPURATIVA HUID

H.H. van der Zee¹, J. Laman², W. Dik², E.P. Prens¹

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische, recidiverende, folliculaire, ontstekingsziekte van liezen, pubis regio, oksels, perineum en billen. De ziekte wordt gekarakteriseerd door diepe ontstekingen en abscessen welke gepaard kunnen gaan met sinusvorming en verlittekening.

HS is moeilijk te behandelen. Ondanks dat anti-TNF-alpha biologics met enig succes voor deze ziekte gebruikt worden, is er voornamelijk geen goede onderbouwing voor het gebruik van de anti-TNF's. Het cytokinen expressie profiel van HS laesies is tot nu toe onbekend.

Methode. Drie, 3 mm biopten van chronisch ontstoken HS huid van 5 patiënten zijn in duplo 24 uur gekweekt in een transwell systeem in 1 ml IMDM + penicilline/streptomycine + 0,5% humaan AB serum. Door een bead multiplex array (Bender Med) werden cytokinen in de supernatant kwantitatief gemeten. Als gezonde controle werd sub-mammaire huid gebruikt. De uitkomsten werden per patiënt gecorrigeerd voor het gewicht van de genomen biopten.

Resultaten. Chronisch ontstoken HS huid heeft een relatieve verhoging tov gezonde huid van TNF-Alpha van 2,8 maal (mediaan) interquartile range 1,7-20,2, IL-1b toonde een relatieve verhoging van 83,4 maal (mediaan) interquartile range 54,3-299,1.

Discussie. Met deze studie wordt voor de eerste keer aangetoond dat TNF-alpha verhoogd aanwezig is in chronisch ontstoken HS huid. Deze bevinding verzorgt een rationale voor de behandeling met anti-TNF-alpha biologics voor deze ziekte. IL-1b is echter relatief meer verhoogd dan TNF-alpha. Inzicht in de moleculaire pathofysiologie van HS geeft richting aan nieuwe behandelingen. Meer experimenten worden gedaan naar andere cytokinen in een grotere populatie.

P9. VEROUDERING IN HET HUMANE HUIDEQUIVALENT

D. Janson, M. Rietveld, R. Willemze, A. El Ghalbzouri
Afdeling Dermatologie, Leiden Universitair Medisch Centrum

Er is veel bekend over (huid)veroudering op basis van experimenten met monolaag kweken en modelorganismen. Wij zijn geïnteresseerd of het humane huidmodel kan worden gebruikt voor het verouderingsonderzoek en wat de toegevoegde waarde is vergeleken met de genoemde methoden. Het doel van dit onderzoek is het nabootsten van veroudering in het huidmodel en dit gebruiken voor de identificatie van biomarkers voor veroudering.

Methode. Humane huidmodellen zijn gemaakt met cellen van donoren van verschillende leeftijden. Daarnaast werden replicatief *in vitro* verouderde fibroblasten ingezaaid in het huidmodel. De modellen zijn onder andere vergeleken op basis van morfologie, stress, collageen productie en potentiële verouderingsmarkers.

Resultaten. Morfologisch zijn er weinig verschillen tussen de modellen gemaakt met cellen van jonge en verouderde donoren. De artificieel verouderde fibroblasten geven wel een duidelijk afwijkende morfologie. Dit is voornamelijk te zien aan het gebrek aan matrix productie en een dunne epidermis. De epidermis vertoont meer stress en minder proliferatie.

Discussie. Het blijkt moeilijk om de morfologische verschillen die in verouderde huid aanwezig zijn *in vitro* na te bootsen op basis van alleen donor leeftijd. Replicatief verouderde fibroblasten hebben wel een duidelijk effect. Verder zal er gekeken worden naar de proliferatie en levensvatbaarheid van de fibroblasten in het model.

P10. BARRIÈRE-EIGENSCHAPPEN VAN HUMANE HUIDEQUIVALENTEN

V. Thakoersing¹, A. El Ghalbzouri², G. Gooris¹, M. Poncet¹, J.A. Bouwstra¹

¹Afdeling Drug Delivery & Technology, LACDR, Leiden Universiteit, Leiden. ²Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Humane huidequivalenten worden vaak gebruikt als *in vitro* modellen om de penetratie van geneesmiddelen door de huid te bepalen. De mate van penetratie van stoffen door de huid wordt voornamelijk bepaald door de lipiden in de bovenste laag van de huid, het stratum corneum (SC). Het doel van deze studie was om de SC barrière-eigenschappen van 3 verschillende humane huidequivalenten te onderzoeken en te vergelijken met humaan SC.

Methode. De 3 verschillende humane huidequivalenten en humane huid werden vergeleken op basis van morfologie, penetratie van benzocaïne en SC lipidenamenstelling en -organisatie.

Resultaten. De onderzochte humane huidequivalenten vertonen een vergelijkbare morfologie met humane huid. De SC lipidenamenstelling in humane huidequivalenten lijkt veel op de samenstelling in natieve huid, maar de humane huidequivalenten bevatten minder vrije vetzuren in het SC. Nader onderzoek toont aan dat het SC van de humane huidequivalenten meer lipiden bevat dan het SC van humane huid. Tevens blijkt dat de lipiden in het SC van de humane huidequivalenten minder compact gerangschikt zijn dan in humaan SC. Verder is de penetratie van benzocaïne hoger in de humane huidequivalenten dan in humaan SC.

Discussie. De relatief hogere hoeveelheid lipiden in het SC van de humane huidequivalenten kan een oorzaak zijn van de waargenomen verminderde barrièrefunctie. Bovendien is de SC lipidenamenstelling een belangrijk parameter voor de barrière-eigenschappen. Gedetailleerder onderzoek moet uitwijzen of de verminderde barrièrefunctie van de humane huidequivalenten mogelijk ook wordt veroorzaakt door een ander SC lipidenamenstelling in vergelijking met humaan SC.

P11. DERMATOSCOPIE IN DE DAGELIJKSE DERMATOLOGISCHE PRAKTIJK: HET EFFECT OP HET MEDISCH HANDELEN LIJKT ANDERS DAN EERDERE STUDIES DOEN VERMOEDEN!

J.I. van der Rhee, W. Bergman, N. Kukutsch
Afdeling dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Diverse studies hebben aangetoond dat dermatoscopie (DSC) de diagnostiek van gepigmenteerde laesies verbetert. Slechts weinig studies hebben onderzocht wat de invloed van DSC op het medisch handelen is. Verder hebben eerdere studies vooral gekeken naar DSC experts in pigmented lesion clinics en niet naar de algemene perifere dermatologische praktijk.

Methode. Er werd een prospectieve studie verricht in twee verschillende klinische settings: 1. een pigmented lesion clinic (PLC) in een universitair medisch centrum met twee DSC experts, die 146 patiënten met een verhoogd melanoom risico onderzochten en 49 suspecte laesies identificeerden 2. zeventien dermatologen met

een gemiddelde DSC expertise, in de setting van een algemene perifere dermatologische praktijk (ADP), die 209 verdachte laesies identificeerden in consecutieve patiënten. Voorkeursdiagnose en beleid voorafgaand aan en na het verrichten van DSC werden genoteerd.

Resultaten. In de PLC en ADP-setting werden respectievelijk 2 en 14 melanomen gediagnosticeerd. In de PLC-setting werden alle melanomen correct geclassificeerd als melanoom zowel voor als na DSC. In de ADP-setting werden 11 van de 14 melanomen correct geclassificeerd voor, en 12 na DSC. Het aantal excisies verminderde na DSC met 43% in de PLC-setting en met 9% in de ADP-setting. DSC had geen invloed op het beleid ten aanzien van de 16 histologisch bevestigde melanomen (in PLC en ADP setting).

Discussie. DSC resulteerde in een forse reductie van het aantal excisies in de PLC-setting en in mindere mate ook in de ADP-setting. DSC leidde echter niet tot het vervroegen van het moment van diagnose van de melanomen. Onze bevindingen suggereren dat de belangrijkste bijdrage van dermatoscopie in de dagelijkse praktijk bestaat uit het verminderen van het aantal onnodige excisies.

P12. EEN OBJECTIEF MEETINSTRUMENT VOOR RELIËF IN NORMALE HUID EN LITTEKENS

M.C.T. Bloemen^{1,2}, M.S. van Gerven¹, M.B.A. van der Wal^{1,2}, P.D.H.M. Verhaegen^{1,2,3}, E. Middelkoop^{1,2,3}

¹Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland, Beverwijk

²Brandwondencentrum, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk

³Afdeling Plastische, Reconstructieve en Hand Chirurgie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Het is van belang de effectiviteit van behandelingen voor verschillende huidaandoeningen, zoals psoriasis of littekens, te kunnen evalueren. Objectieve meetinstrumenten zijn hiervoor noodzakelijk. Een geschikt en objectief instrument voor het meten van reliëf van de huid is nog niet beschikbaar. De Phaseshift Rapid In vivo Measurement Of the Skin (PRIMOS) zou een geschikt instrument kunnen zijn. Het geeft een driedimensionaal beeld van de microtopografie van de huid en meet het reliëf non-invasief. Doel van deze studie is het onderzoeken van de betrouwbaarheid en validiteit van de PRIMOS voor de objectieve en kwantitatieve meting van reliëf in normale huid en littekens.

Methode. Bij 60 patiënten zijn door drie observers de normale huid en een brandwondenlitteken gemeten met de PRIMOS en ter vergelijking met een subjectieve litteken schaal, de 'Patient and Observer Scar Assessment Scale'. De PRIMOS reliëf parameters Sa, Sz en PC werden gebruikt voor de analyse (Sa: reliëf gemiddelde, Sz: gemiddelde van de 5 hoogste pieken en 5 laagste dalen, PC: peak count, aantal pieken). Betrouwbaarheid van de intra- en interobserver metingen werd geanalyseerd met behulp van de intraclass correlatie (IC). Een intraclass correlatie coëfficiënt (ICC) ≥ 0.7 werd beschouwd als een minimum voor betrouwbare resultaten. Validiteit werd geanalyseerd door de metingen van de PRIMOS te vergelijken met de subjectieve reliëf score (Pearson's correlation). Een Pearson's correlatie > 0.6 werd beschouwd als een sterke positieve associatie (SPSS 16.0).

Resultaten. De drie parameters van de PRIMOS toonden een goede intra- en interobserver betrouwbaarheid voor reliëf in zowel normale huid als littekens (ICC Sa > 0.85 , Sz > 0.88 ,

PC > 0.86). Daarnaast werd een sterke correlatie gezien tussen de parameter Sa en de subjectieve score (Pearson Sa 0.70 ; Sz 0.53 ; PC 0.54).

Conclusie. De PRIMOS is een betrouwbaar en valide instrument voor de objectieve evaluatie van reliëf in normale huid en brandwondenlittekens.

P13. DE CORRELATIE VAN IN VIVO REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY (RCM) MET HISTOPATHOLOGISCHE KENMERKEN

M.M. Teussink, E.A.W. Wolberink, P.E.J. van Erp, M.J.P. Gerritsen

Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

RCM is een nieuwe, non-invasieve techniek waarmee huid onderzocht kan worden. Doel van het onderzoek was de correlatie van relevante histologische parameters van diverse huidaandoeningen met RCM-kenmerken te bepalen.

Methode. Patiënten met stabiele psoriasis vulgaris (pso) werden met RCM onderzocht, waarna van lesionale en niet-lesionale huid bipten werden afgenomen. Tevens werden patiënten met actinische keratosen (AK), Morbus Bowen (MB) en kerato-acanthoom (KA) met RCM onderzocht waarna bipten werden afgenomen. Bij pso werden T-cellen (CD3), keratine-expressie (pan-keratine) en de discontinuïteit van het stratum granulosum (SG) (filaggrine) immunohistochemisch bepaald, bij MB, AK en KA alleen keratine-expressie. De RCM-kenmerken voor ontstekingsinfiltraat werden op een 5-punts schaal semikwantitatief gescoord en gecorreleerd aan CD3. De filaggrine kleuring werd kwalitatief gecorreleerd aan RCM-opnames op SG-hoogte van verschillende pso laesies. De keratine-expressie werd gekwantificeerd middels digitale beeldverwerking. Tevens is een methode onderzocht voor een gestandaardiseerde bepaling van de RCM-gevisualiseerde proliferatieve en atypische celpopulatie.

Resultaten. De RCM-kenmerken voor ontstekingsinfiltraat en SG-discontinuïteit bij pso correleerden in kwalitatieve zin met de histologie. 62% van de onderzochte patiënten toonden tevens een kwantitatieve correlatie met het infiltraat. De keratine-expressie was bij alle onderzochte aandoeningen sterk verlaagd, wat een verschillend RCM signaal kan opleveren. De fixatie van huid in transversale oriëntatie, in combinatie met azijnzuurincubatie, maakte een gestandaardiseerde kwantificatie van de proliferatieve en atypische celpopulatie mogelijk.

Discussie. De aanwezigheid van infiltraat en SG-discontinuïteit correleerden goed met de RCM-beelden bij psoriasis. Verwacht wordt dat met zowel de afgenomen keratine-expressie als met de kwantificatie van cellulaire proliferatie en atypie, verdere correlaties aangetoond kunnen worden.

P14. EVALUATIE VAN EEN NIEUWE MEETMETHODE VOOR SAMPLING VAN DERMAL EXTRACELLULAIRE VLOEISTOF

M.J. Visser¹, H. de Koning², M. Yau¹, J. Schalkwijk², S.Kezic¹

¹Coronel Instituut voor Arbeid & Gezondheid, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ²Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Informatie over de profielen van cytokinen en andere

ontstekingsmediatoren in de huid kan belangrijk inzicht verschaffen in het mechanisme van het ontstaan van inflammatoire huid aandoeningen zoals contacteczeem. Recentelijk werd een nieuwe, minimaal invasieve techniek voor het bemonsteren van interstitiële vloeistof (ISF) ontwikkeld. Oorspronkelijk werd deze techniek ontworpen voor de monitoring van glucose in diabetici. ISF wordt verkregen door vacuüm zuigen door minuscule gaatjes in de huid, die worden gemaakt met een laser. Het voordeel van deze techniek is dat ISF continu gesampled kan worden zodat de veranderingen in de cytokines levels in tijd gemeten kunnen worden. De vraag is echter in hoeverre deze methode zelf bijdraagt aan een verandering in concentratie van inflammatoire cytokinen. Verder is het van belang om te weten uit welk deel van de huid (epidermis of dermis) de ISF afkomstig is. Om dit te onderzoeken is een aantal cytokines gemeten in ISF die gesampled werd onder verschillende experimentele condities, zoals het aantal en de diepte van de gaatjes, het tijdstip en de duur van ISF collectie.

Methode. Bij 10 gezonde vrijwilligers werden in de huid van de onderarm 4 tot 8 gaatjes gemaakt. Op verschillende tijdstippen na het maken van de gaatjes (op t=0, 3 en 24 uur) werd ISF verzameld. De diepte en de diameter van de gaatjes werd onderzocht door middel van confocale *in vivo* microscopie. Concentraties van 30 cytokines werden bepaald in een Luminex assay.

Resultaten. Resultaten van de confocale microscoop geven aan dat de laser doordringt tot in de dermis (ongeveer 200 µm). Verder wordt gekeken naar inductie van inflammatoire cytokinen door de laser zelf, de variatie van deze cytokinenpatronen in de tijd en de tussen- en binnenpersoonsvariatie hierin.

Discussie. Aan de hand van de resultaten worden aanbevelingen gedaan voor een optimaal gebruik van deze methode.

P15. EEN VROUW MET X GEBONDEN RECESSIEVE ICHTHYOSIS VEROORZAAKT DOOR EEN HOMOZYGOTE INTERSTITIËLE DELETIE IN HET X-CHROMOSOM

I.F. Nagtzaam^{1,3}, P.M. Steijlen^{1,3}, S. Stegmann², J. Herbergs², M.A.M. van Steensel^{1,3}

Afdeling ¹Dermatologie en ²Cytogenetica, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Nederland; ³GROW research institute for oncology and developmental biology

X-gebonden recessieve ichthyosis wordt veroorzaakt door een mutatie in, of een deletie van het STS gen op chromosoom Xp22.32. Hierbij beschrijven we een casus van een vrouw met klinische afwijkingen passend bij X-gebonden recessieve ichthyosis en de genetische analyse daarbij.

Casus. Patiënte bezocht op achttienjarige leeftijd onze polikliniek. Ze was a terme geboren na een langdurige uitdrijving. Een paar dagen na de geboorte ontwikkelde ze een diffuus schilferende huid en milde erythrodermie. Op latere leeftijd kreeg zij diffuus ichthysiforme squamae met een "dirty neck". Haar vader is bekend met X-gebonden recessieve ichthyosis. Tevens komt ichthyosis voor bij familieleden van vader en moeder.

Methode. We verrichtten serologisch onderzoek naar steroid sulfatase. Een karyogram werd gemaakt en aanvullend

deden we fluorescent in situ hybridisatie onderzoek met probes 483M24 and 323F16. De grootte van de deletie werd met een 250K SNP bepaald. Genealogisch onderzoek werd gedaan met online databases.

Resultaten. De serum steroid sulfatase activiteit van onze patiënte was nul, en een karyogram toonde 46,XX. Bij fluorescent in situ hybridisatie zagen we een homozygote interstitiële deletie 46.ish del(X)(p22.2p22.32).ish del(X)(p22.2p22.32). In beide ouders en patiënte werd dezelfde deletie gevonden. Via genealogisch onderzoek en SNP array hebben we geen consanguïteit kunnen aantonen.

Discussie. Hierbij presenteren we een unieke casus over een vrouw met X-gebonden recessieve ichthyosis. Hoogst waarschijnlijk is er sprake van een founder effect, vanwege het feit dat via SNP array werd aangetoond dat de deletie in beide ouders en patiënte even groot is.

P16. MOLECULAIRE ANALYSE VAN CONNEXINE26 ASPARAGINE 14 MUTATIES GEASSOCIEERD MET SYNDROMISCHE HUID FENOTYPEN

E.A. de Zwart-Storm¹, R.F.M. Rosa², P.E. Martin³, R. Foelster-Holst⁴, M. van Geel¹, M.A.M. van Steensel¹

Afdelingen ¹Dermatologie MUMC+, Maastricht; ²Clinical Genetics UFCSPA, Porte Alegre, Brazil; ³Biological and Biomedical Sciences GCU, Glasgow, UK; ⁴University Clinic Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

Mutaties in connexine26, een gap junction eiwit van de huid, veroorzaakt een scala aan huid aandoeningen waaronder het keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndroom. Eerder hebben wij een van KID syndroom afwijkend fenotype beschreven, hypotrichosis-deafness syndrome, wat veroorzaakt wordt door de p.Asn14Lys mutatie in connexine26. Vreemd genoeg een mutatie op de zelfde positie, p.Asn14Tyr, veroorzaakt een KID fenotype. Hypothese: verschillende substituties op eenzelfde positie veroorzaken verschillende conformationele veranderingen aan het eiwit, welke de gevonden klinische fenotypische verschillen kunnen verklaren.

Methoden. Twee nieuwe patiënten uit verschillende families worden beschreven. Een mutatie analyse werd uitgevoerd. Met behulp van fluorescent gelabeld connexine26 beoordeelden wij de cellulaire lokalisatie van mutant eiwit. De functionaliteit van intercellulaire gap junctions werd beoordeeld met behulp van een parachute assay. De verschillende asparagine 14 mutanten werden vergeleken met de klassieke KID mutatie p.Asp50Asn.

Resultaten. We vonden de eerder beschreven connexine mutatie p.Asn14Tyr in twee nieuwe patiënten uit Brazilië en Polen. De fenotypen zijn te onderscheiden van het klassieke KID syndroom. Onze functionele analyse laat zien dat de p.Asn14Tyr, p.Asn14Lys en p.Asp50Asn mutanten verschillende effecten hebben op eiwit transport en gap junction permeabiliteit.

Discussie. Op basis van de uitgevoerde functionele experimenten kan worden aangenomen dat de verschillende asparagine 14 mutanten een verschillend effect hebben op eiwit transport en permeabiliteit. Het is dus zeer waarschijnlijk dat er verschillende conformationele veranderingen optreden. Wat echter ook opvalt is dat binnen twee patiënten zeer grote fenotypische verschillen bestaan. Die fenotypische diversiteit geassocieerd met asparagine 14

mutaties moet dus verklaard worden door andere moleculaire mechanismen.

11. ONTWIKKELING VAN LANGERHANS CEL BEVATTENDE HUMANE HUIDMODELLEN *IN VITRO*

S.W. Spiekstra¹, K. Ouwehand¹, R.J. Scheper², T.D. de Gruijl³, S. Gibbs⁴

Afdelingen ¹dermatologie, ²pathologie, ³medische oncologie, VUMC Amsterdam

Ex vivo huidmodellen bieden een unieke kans om immunologische processen van de huid tot in detail te bestuderen. Echter is de beschikbaarheid van primaire huid beperkt. Daarom beoogde deze studie *in vitro* humane huid te construeren dat naast residentiële ook afweercellen bevat. Hier rapporteren wij de succesvolle incorporatie van functionele epidermale dendritische cellen, de zogenaamde Langerhans Cellen (LC), in ons volledig huid model, welke in staat zijn om uit de epidermis te migreren na allergeen blootstelling.

Methode. Een artificiële dermis werd *in vitro* geconstrueerd middels een collageengel verrijkt met fibroblasten. Hierop werd een epidermale laag gereconstrueerd uit keratinocyten en melanocyten. Langerin⁺ LC werden gekweekt uit de acute myeloïde leukemie cellijn MUTZ-3 en gezamenlijk met de keratinocyten en melanocyten op de dermis ingezaaid en gekweekt. De zo ontstane huid werd epicutaan aan het allergeen nikkelsulfaat blootgesteld om de functionaliteit van de LC aan de hand van maturatie en CXCL12 gemedieerde migratie naar de fibroblasten te bepalen.

Resultaten. De gereconstrueerde dermis is positief voor Vimentine (fibroblasten) en een volledig gedifferentieerde epidermis met een stratum corneum en LC (Langerin⁺, CD1a⁺, HLA-DR⁺). In epidermale sheets was tevens een dicht netwerk van CD1a⁺ LC waarneembaar. Na blootstelling aan niet-toxische doses nikkelsulfaat nam de dichtheid van CD1a⁺ LC in de epidermis significant af, duidend op allergeen geïnduceerde migratie naar fibroblasten via CXCL12.

Discussie. We zijn erin geslaagd een oreganotypisch *in vitro* huidmodel te ontwikkelen dat naast residentiële huidcellen ook functionele humane LC bevat. Dit model is bij uitstek geschikt voor het bestuderen van immunologische (pathogene) processen evenals therapieën gericht op de huid, zoals contact allergie en LC-gerichte vaccinatie strategieën.

12. ONTWIKKELING VAN EEN *IN VITRO* KELOID MODEL

T. Waaijman¹, G.C. Limandjaja¹, L.J. van den Broek¹, F.B. Niessen², S. Gibbs³

Afdelingen ¹Dermatologie¹, ²Plastische Chirurgie², ³VU medisch centrum, Amsterdam

Keloid littekens zijn het resultaat van abnormaal verlopende wondgenezing waarbij een teveel aan littekenweefsel gevormd wordt dat buiten de grenzen van de originele wond groeit. Vooral nog bestaat er nog geen definitieve therapie en blijft de kans op een recidief na behandeling groot. De ontwikkeling van betere behandeling vereist adequaat inzicht in de pathogenese van keloid littekens, welke voornamelijk ontbreekt. Voor onderzoek naar de processen leidend tot keloidvorming is een goed *in vitro* keloid model essentieel.

Methode. Epidermale en dermale cellen van perifere en centrale gebieden in het keloid werden gebruikt om volledige huid en dermale substituten te maken. Hierbij dienden gezonde huid en dermale substituten als controle groep. Op basis van histologische- en immunohistochemische kleuringen, secretie van wondhelingsfactoren en mate van contractie werden de substituten met elkaar vergeleken.

Resultaten. Ons *in vitro* keloid substituuat lijkt op het originele keloid biopt op basis van histologische- en immunohistochemische kleuringen. De epidermis vertoont een normale differentiatie (keratine 10) en proliferatie (Ki-67). Daarnaast zien we duidelijke verschillen in α -SMA en stressmarker keratine 17 expressie tussen keloid en gezonde huid substituten. De secretie van wondhelingsfactoren IL-6 en IL-8 van het perifere-keloid substituuat ligt hoger dan bij de centrale-keloid en normale huid substituten, terwijl de secretie van IL-6 van het dermale substituuat van normaal huid hoger ligt dan bij keloid. Tevens vertonen dermale substituten van keloid meer contractie dan dermale substituten van normaal huid.

Discussie. We hebben een *in vitro* keloid model ontwikkeld met daarbij onderscheid in centrale en perifere gebieden binnen een keloid. De verschillen in mate van contractie en secretie van wondhelingsfactoren tussen de centrale en perifere keloid substituten bevestigen dat dit verschillende entiteiten betreffen. Daarnaast wijzen de verschillen tussen volledige huid en dermale substituten op een belangrijke rol voor keratinocyt-fibroblast interacties in keloidogenese.

13. *IN VIVO* REFLECTANCE CONFOCAL MICROSCOPY (RCM) BIJ PSORIASIS: CORRELATIE MET ROUTINE HE HISTOLOGIE

E.A.W. Wolberink, P.E.J. van Erp, M.M. Teussink, P.C.M. van de Kerkhof, M.J.P. Gerritsen

Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

In vivo reflectance confocal microscopy (RCM) is een veelbelovende nieuwe diagnostische techniek. Het geeft non-invasief, direct, de epidermis en bovenste reticulair dermis weer tot een diepte van ongeveer 250 μ m. De huid wordt 'en face' gevisualiseerd met behulp van een 830 μ m laser, tot op cel niveau, met een vergelijkbare resolutie als conventionele licht microscopie. Dit geeft ook de mogelijkheid om nieuwe kenmerken vast te stellen, die in de conventionele histopathologie niet zichtbaar zijn. Doel van het onderzoek was kenmerken van stabiele plaque psoriasis vulgaris vast te stellen met RCM, te kwantificeren en te correleren aan routine hematoxiline-eosine (HE) gekleurde 'en face' en transversale coupes.

Methode. Na desquamatie werd lesionale en niet lesionale huid van 8 psoriasis patiënten onderzocht met RCM. De beelden werden onderzocht op eventuele nieuwe kenmerken en op bekende histopathologische criteria van psoriasis. Vervolgens werden 4 mm punch biopten van beide locaties afgenomen. Coupes werden 'en face' en transversaal gesneden en gekleurd met HE.

Resultaten. Parakeratosis, verminderd of afwezig stratum granulosum, verminderde suprapapillaire plaat, verdikte papillaire dermis, papillomatosis, toegenomen aantal capillaren in dermale papillae en epidermaal ontstekingsinfiltraat konden zichtbaar gemaakt worden met RCM. Correlatie tussen RCM beelden en HE histologie was hoog.

De kenmerken verschilden aanzienlijk tussen lesionale en niet lesionale huid.

Discussie. Met RCM kunnen histopathologische kenmerken van psoriasis duidelijk zichtbaar gemaakt worden. Er is een hoge correlatie tussen de kenmerken vastgesteld met RCM en routine HE histologie

14. DE ULTRASTRUCTUUR VAN ACANTHOLYSE IN PEMPHIGUS FOLIACEUS

G. van der Wier¹, M.F. Jonkman¹, H.H. Pas¹, G.F.H. Diercks^{1,2}

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Pathologie, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Pemphigus foliaceus (PF) is een auto-immuunblaarziekte van de huid gekenmerkt door autoantistoffen tegen desmogleïne 1 (Dsg1) en subcorneale blaarvorming ten gevolge van acantholyse. Het mechanisme achter deze acantholyse is nog niet duidelijk. Vooralsnog wordt aangenomen dat de acantholyse het gevolg is van "steric hindrance". Een alternatieve hypothese is dat er door Dsg1 antilichamen intracellulaire "pathways" in gang worden gezet die leiden tot acantholyse. Wij verrichtten elektronmicroscopisch onderzoek van de huid van PF patiënten om meer duidelijkheid te bieden waar de splijting precies begint.

Methode. Zes bipten van Nikolsky-negatieve (N-) intacte huid, Nikolsky-positieve (N+) intacte huid en lesionale huid van vier patiënten met PF werden bestudeerd met behulp van lichtmicroscopie en elektronenmicroscopie.

Resultaten. Subcorneale splijting was aanwezig in lesionale en N+ huid. Lesionale en N+- huid toonde transepidermaal intercellulaire verwijding die doorliep in de basale cellaag. De N- huid toonde ook enige verwijding echter slechts tot aan de basale cellaag. Het aantal desmosomen bleek afgenomen onder de splijting, maar ook suprabasaal eronder. De desmosomen waren hypoplastisch in wisselende graad tot aan dat er gesproken kan worden van restanten. Intercellulaire scheurtjes werden in alle lagen van de epidermis aangetroffen doordat hypoplastische desmosomen met cytoplasmatische plaque uit de plasmamembraan werden getrokken (torn-off).

Discussie. De ultrastructuur van zowel lesionale huid en N+ huid van patiënten met PF toont op alle niveaus van de epidermis interdesmosomale verwijding, afname van het aantal desmosomen, hypoplasie van desmosomen en focaal afscheuring van desmosomen achter de desmosomale plaque. Dit pleit tegen "steric hindrance" als het enige mechanisme van acantholyse in PF.

15. TOPICALE CYCLOSPORINE BIJ NAGEL-PSORIASIS: EEN PROSPECTIEVE, GERANDOMISEERDE, PLACEBO-GECONTROLEERDE STUDIE

E.M. Baerveldt, M.C.H. de Jong, A.M. van Rengen, H.A.M. Neumann, E.P. Prens.

Afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Nagelafwijkingen komen voor bij >50% van de psoriasis patiënten. Ondanks de sterke groei qua therapeutische opties voor cutane psoriasis, blijft het aantal opties voor nagelpsoriasis beperkt. Kleinere niet placebo-gecontroleerde studies

meldden gunstige resultaten van topicale cyclosporine (CsA) bij nagelpsoriasis. Hierop is gestart met een prospectieve, dubbel geblindeerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie naar het effect van topicale toepassing van CsA in maisolie versus maisolie alleen, in matige tot ernstige nagelpsoriasis.

Methode. Volwassen patiënten met 6 maanden stabiele nagelpsoriasis van drie of meer nagels van beide handen en met een symmetrische overlap van minimaal twee nagels werden geïncludeerd. Vier weken voor aanvang van de studie en gedurende de studie diende er niet gestart te worden met systemische therapie voor cutane psoriasis. Per patient werd dubbel geblindeerd de linker of rechter hand voor 16 weken 2 maal daags behandeld met CsA of placebo waarbij elke patiënt als eigen controle fungeerde. Ter evaluatie van het klinisch effect werd de Nail Severity Index (NAPSI) bepaald voorafgaand en na 4, 8, en 16 weken plus tijdens eindcontrole bij week 28.

Resultaten. Gedurende studie vielen 6 patiënten uit vanwege uitblijven van compliance of overtreding van het studieprotocol of door start van systemische therapie. De resultaten van de overige 30 patiënten zijn gebruikt voor statistische analyse. Bij aanvang was gemiddelde NAPSI bij CsA groep 18.3 (SE 1.633) en bij placebo 16.9 (SE 1.556) bij een maximum score van 40. Gedurende behandeling bleef bij zowel CsA als placebo de gemiddelde NAPSI stabiel: voor CsA achtereenvolgens 15.6, 16.0 en 15.3; Placebo 16.0, 15.3 en 16.0. Bij week 28 werd in beide groepen een statistisch significante reductie ($p < 0.05$) geconstateerd; respectievelijk NAPSI van 10.8 (CsA) en 10.4. Behandeling werd goed verdragen behoudens de langdurige droogtijd na applicatie.

Discussie. In tegenstelling tot eerdere resultaten van placebo-gecontroleerde studies waarbij tussen patiënten onderling werd vergeleken, toont onze studie aan dat het toepassen van topicale CsA geen direct therapeutisch effect heeft op nagelpsoriasis. Mogelijk heeft het langdurig gebruik van maisolie of enig andere vettende substantie een gunstig effect op de, in psoriasis verstoorde, epidermale lipiden barrière.

16. EPIDERMOLYSIS BULLOSA ACQUISITA KENT VELE GEZICHTEN

J.J.A. Buijsrogge, G.F.H. Diercks, H.H. Pas, M.F. Jonkman

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum, Groningen

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA), een bulleuze dermatose met autoantilichamen tegen type VII collageen, heeft een inflammatoire (Inf) en een mechanobulleuze (MB) variant. De inflammatoire variant lijkt op vesicleus pemfigoid (VP), bulleus pemfigoid (BP), slijmvliespemfigoid (SP) of lineaire IgA dermatose. De mechanobulleuze variant omvat de klassieke mechanobulleuze presentatie (kMB) en een subtype lijkend op Brunsting Perry (BrPr) pemfigoid. Tevens bestaat er een acute variant bij SLE. Doel van de studie was het isotype van de immunodeposities te relateren aan het klinisch fenotype.

Methode. 46 patienten werden geïncludeerd in de studie o.b.v. 1) blaren of erosies op de huid of slijmvlies, 2) directe immunofluorescentie (IF) u-serratie deposities langs de epidermale basale membraan zone (BMZ) en/

of 3) bewezen autoantilichamen tegen type VII collageen met immunoblot en dermale aankleuring in 1 M NaCl-gespleten huid bij indirecte IF.

Resultaten. IgG-EBA (n=13) kon zich als MB (n=8) of als Inf (n=5) presenteren. Het IgA-EBA (n=11) was meestal Inf (n=10) en soms kMB (n=1). Het inflammatoire IgA-EBA presenteert zich meestal als VP (n=9). Het mixed IgG/IgA subtype (n=16) omvat vooral inflammatoire EBA patiënten (n=11), maar ook mechanobulleuze EBA patiënten (n=5). Bulleuze systemische lupus erythematosus was mixed IgG/IgA-gemedieerd (n=2). Bij IgM-EBA (n=6) bestond er een prurigo-achtige presentatie. IIF op 1 M NaCl-gespleten huid was positief (in de blaarbodem) in met name MB-EBA patiënten (n=11, 79%). In 22 (55%) IgA, IgG of mixed IgG/IgA EBA patiënten was er mucosa-deelname, verdeeld over MB- en Inf-EBA.

Discussie. Door het u-serratie patroon in de DIF mee te nemen wordt een relatief groot aantal (40%) EBA patiënten extra ontdekt. kMB EBA, die klinisch herkenbaar is, vormt slechts 33% van alle EBA patiënten.

17. DE EFFECTIVITEIT VAN FOTODYNAMISCHE THERAPIE MET METHYLAMINOLEVULINAAT BIJ MATIGE TOT ERNSTIGE UITGEBREIDHEID VAN ACTINISCHE KERATOSEN IN HET GELAAT EN OP DE SCALP

M.M. Kleinpenning, P.C.M. van de Kerkhof en M.J.P. Gerritsen

Afdeling Dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen

Fotodynamische therapie (PDT) kan aanzienlijke voordelen bieden bij behandeling van actinische keratosen (AKs) ten opzichte van de reguliere behandelopties, omdat AKs vaak ontstaan in gebieden met field cancerization. Doel van het onderzoek is om de klinische effectiviteit van PDT met methylaminolevulinaat (MAL-PDT) in gebieden met field cancerization te evalueren ten opzichte van het aantal AKs en de mate van actinische schade.

Methode. In totaal werden 14 patiënten met 223 AKs in het gelaat of op de scalp behandeld met MAL-PDT. Een tot twee behandelingen werden gegeven met een tijdsinterval van 3 maanden. Bij het starten van het onderzoek, voorafgaand aan de tweede behandeling en in de follow-up periode werd het aantal AKs geteld en werd de actinische schade beoordeeld op basis van de aanwezigheid van ruwheid van de huid, hyperpigmentatie, hypopigmentatie, littekens, atrofie, teleangiëctasieën en rimpels.

Resultaten. Complete clearance werd gezien bij patiënten met minder dan 12 AKs per behandelveld, terwijl een ernstig actinische beschadiging met meer dan 20 AKs per veld slechts een gedeeltelijke clearance vertoonde. De globale score voor actinische schade verbeterde significant. In de follow-up periode ontstonden de eerste recidieven, danwel nieuwe AKs na 6 maanden bij de patiënten, die complete clearance hadden bereikt.

Conclusie. MAL-PDT induceert een hoge clearance rate in de behandeling van AKs, afhankelijk van de mate van field cancerization, met een goede afname in de ernst van actinische schade en voorkomt tijdelijk de ontwikkeling van nieuwe AKs. Met name voor patiënten met ernstige field cancerization dienen meer PDT sessies gegeven te worden dan op dit moment protocollair is vastgelegd.

18. FRACTIONELE LASER ALS BEHANDELINGS-OPTIE VOOR VERSCHILLENDE PIGMENT-STOORNISSEN.

A.A. Meesters¹, B.S. Wind^{1,2}, M.W. Kroon^{1,2}, J.F. Beek³, J.P.W. van der Veen^{1,2,4}, L. Nieuweboer-Krobotová^{1,2,4}, J.D. Bos², A. Wolkerstorfer^{1,2}

¹Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP),

²Afdelingen Huidziekten en ³Biomedical Engineering and Physics, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, en ⁴Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

Bij fractionele lasertherapie (FLT) wordt per behandelings-sessie slechts een deel van de huid behandeld, waarbij meerdere microscopische kolommen in de huid gecoaguleerd (non-ablatieve vorm) dan wel verdampt (ablatieve vorm) worden, maar het grootste deel van de huid intact blijft. Er ontstaat geen zichtbare wond en het stratum corneum is binnen 24 uur intact. Histopathologische studies toonden aan dat melanine bevattend (epi)dermaal debris wordt uitgescheiden. Doel van deze studies was de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van non-ablatieve FLT bij melasma, ashy dermatose en postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH) en van ablatieve FLT bij de naevus van Becker.

Methode. In een gerandomiseerde gecontroleerde studie, geblindeerd voor de beoordelaar, werden 29 patiënten met melasma, 8 patiënten met ashy dermatose, 6 patiënten met PIH en 11 patiënten met naevus van Becker geïncludeerd. Bij patiënten met melasma werden beide gezichtshelften gerandomiseerd voor behandeling met ofwel non-ablatieve FLT, ofwel de gouden standaard, te weten triple-therapie (hydrochinson 5%, tretinoïne 0.05%, triamcinolonacetonide 0.1% in lanette II FNA). Bij de overige patiënten werden twee testgebieden van 3x3 cm gerandomiseerd voor behandeling met FLT in combinatie met triple-therapie, of met triple-therapie alleen. Verbetering van de hyperpigmentatie werd beoordeeld aan de hand van diverse objectieve meetinstrumenten en histopathologie.

Resultaten. Geen verbetering van de hyperpigmentatie werd waargenomen bij patiënten met melasma, ashy dermatose en PIH. In totaal 15 patiënten ontwikkelden PIH in het gebied behandeld met FLT (melasma: n=9, ashy dermatose: n=1, PIH: n=2, naevus van Becker: n=3). Bij zes patiënten met naevus van Becker werd een verbetering van gemiddeld 37% waargenomen in het met FLT behandelde gebied.

Discussie. Behandeling met non-ablatieve FLT met bovengenoemde instellingen resulteert niet in verbetering van hyperpigmentatie bij melasma, ashy dermatose en PIH. Bij naevus van Becker bleek ablatieve FLT bij 60% van de patiënten relatief veilig en effectief.

19. HET EFFECT VAN BELICHTING MET ULTRA-VIOLET A, SMALSPECTRUM ULTRAVIOLET B EN 632,8 NM HELIUM NEON LASER OP UITGROEI VAN PIGMENT NA MINIGRAFTING IN VITILIGO.

B.S. Wind^{1,2}, M.W. Kroon^{1,2}, J.F. Beek³, J.P.W. van der Veen^{1,2,4}, L. Nieuweboer-Krobotová^{1,2,4}, J.D. Bos², A. Wolkerstorfer^{1,2}

¹Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP),

²Afdeling Huidziekten, en ³Laser Centrum, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, en ⁴Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

Van smalspectrum 311 nm UVB en UVA is bekend dat zij repopulatie van melanocyten in vitiligo-huid stimuleren. Recent is de 632,8 Helium Neon (HeNe) laser geïntroduceerd als alternatieve behandeling bij segmentale vitiligo, met als mogelijk voordeel het ontbreken van schadelijke neveneffecten als huidveroudering en fotocarcinogenese. Ook van de HeNe laser is in vitro aangetoond dat de migratie van melanocyten wordt gestimuleerd. Doel van deze studie was het effect te onderzoeken van smalspectrum-UVB, UVA en HeNe laser op de mate van uitgroei van pigment na minigrafting bij vitiligo.

Methode. In een gerandomiseerde gecontroleerde studie, geblindeerd voor de beoordelaar, werden vijf patiënten geïncludeerd met stabiele non-segmentale vitiligo. In ieder van vier 2x2cm grote gedepigmenteerde testplaatsen uit één huidregio, werden vier 1.5 mm grote gepigmenteerde biopsies geplaatst (elk biopsie heeft een oppervlakte van 1.8mm²). Deze vier testplaatsen werden gerandomiseerd voor belichting met smalspectrum UVB, UVA, HeNe laser of geen belichting. Lichttherapie werd tweewekelijks gegeven gedurende drie maanden. Direct na de laatste behandeling en na drie en zes maanden werd de mate van uitgroei gemeten door een geblindeerde arts.

Resultaten. Tot nu toe hebben 5 patiënten de behandeling afgesloten. Uitgroei van pigment werd gezien bij testplekken behandeld met smalspectrum UVB (3.9 mm²) en UVA (4.7 mm²). Geen uitgroei werd gezien bij testplekken behandeld met de HeNe laser (1.0mm²) en die zonder nabehandeling (0.7 mm²).

Discussie. In deze eerste vijf patiënten was er duidelijke uitgroei van pigment te zien na belichting van de punchgrafts met smalspectrum-UVB en UVA.

Het veronderstelde stimulerende effect van de HeNe laser kon niet bevestigd worden. Verder blijkt dat zonder belichting ook geen uitgroei van pigment te zien was.

20. OSMR MUTATIES IN 2 FAMILIES MET 'FAMILIAL PRIMARY LOCALIZED CUTANEOUS AMYLOIDOSIS': ERFELIJKE VORM VAN JEUK MET GROTE INTRA-FAMILIAIRE VARIATIE IN HUID-BEELD EN HISTOLOGIE

P.C. van den Akker¹, G.F.H. Diercks^{2,3}, A. Tanaka⁴, J.B. Terra⁴, A.J. van Essen¹, J.A. McGrath⁴, P.C. van Voorst Vader³

Afdelingen ¹Genetica, ²Pathologie, ³Dermatologie, UMC Groningen, en ⁴St. John's Institute of Dermatology, London, UK

Familial Primary Localized Cutaneous Amyloidosis (FPLCA) is een autosomaal dominante dermatose gekenmerkt door chronische jeuk, kleine hyperkeratotische papels op een gehyperpigmenteerde huid, amyloid deposities in de papillaire dermis en verminderd aantal epidermale zenuwuiteinden. In 2008 werden in 3 FPLCA families 2 heterozygote missense mutaties gevonden in het OSMR gen dat codeert voor de oncostatine M receptor-β. Dit is een component van de OSM type II en IL-31 receptoren, die aanwezig zijn in keratinocyten, nociceptieve dorsale ganglia en dermale

zenuwuiteinden. Deze bevinding veranderde het denken over pathofysiologie en therapie bij FPLCA: de jeuk is mogelijk neurogeen van aard. De exacte pathofysiologie is echter onbekend. Doel van de studie was om in 2 families de diagnose FPLCA moleculair te bevestigen en om de mate van variatie in fenotype te bepalen.

Methode. OSMR mutatie analyse werd verricht in 2 FPLCA families. In familie 1 werden 18 personen dermatologisch onderzocht: 9 volwassenen met pruritus en 9 kinderen van wie 5 met pruritus. Histologisch en immunofluorescentie (IF) onderzoek werden verricht bij 7 volwassenen. In familie 2 werden beide aangedane zussen dermatologisch onderzocht.

Resultaten. In beide families werd bij alle personen met pruritus een OSMR mutatie (p.V631L en p.D647Y) gevonden in het 1^e extracellulaire fibronectine III domein. Het fenotype in familie 1 varieerde van klassieke tot gelokaliseerde FPLCA (3 vs. 6 patiënten). Histologisch en IF onderzoek bevestigde de diagnose bij 2 patiënten met klassieke FPLCA en bij 3 met gelokaliseerde FPLCA, en was niet conclusief bij 2 patiënten met gelokaliseerde FPLCA. Bij de kinderen met pruritus kon de diagnose FPLCA klinisch niet gesteld worden.

Discussie. In onze 2 FPLCA families werden de 3^e en 4^e OSMR mutatie ooit gevonden. Onze data laten zien dat het FPLCA fenotype sterk kan variëren. Gelokaliseerde FPLCA (onder andere bij elleboogsplooiën) is klinisch moeilijk te onderscheiden van constitutioneel eczeem. Histologisch en IF onderzoek is soms niet conclusief bij gelokaliseerde FPLCA. FPLCA als differentiaal diagnose is relevant wanneer pruritus niet reageert op standaard eczeem therapie.

21. TRANSLOCATIES WAARBIJ HET IRF4 GEN LOCUS BETROKKEN IS DEFINIËREN EEN SUBGROEP VAN PATIËNTEN MET EEN PRIMAIR CUTAAN GROOTCELLIG ANAPLASTISCH T-CEL LYMFoom

M.F. Benner¹, M.J.M. van der Burg², C.P. Tensen¹, K. Szuhai², M.H. Vermeer¹ en R. Willemze¹

Afdelingen ¹Huidziekten en ²Moleculaire celbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Het primair cutaan grootcellig anaplastisch T-cel lymfoom (C-ALCL) is een huidlymfoom met een gunstige ziekte-specifieke 5-jaarsoverleving van ongeveer 90%. Risicofactoren die een ongunstige prognose voorspellen zijn grotendeels onbekend. Recent onderzoek toonde in 8 van 14 (57%) C-ALCL patiënten translocaties aan waarbij het IRF4 gen locus op chromosoom 6 betrokken is, in tegenstelling tot 1 van 41 (2%) patiënten met een systemisch anaplastisch T-cel lymfoom (ALCL) en 3 van 114 (3%) patiënten met een ander T-cel lymfoom (Feldman *et al.* Leukemia 2009). Binnen de C-ALCL groep werd de translocatie vooral gevonden bij patiënten die extracutane afwijkingen ontwikkelden.

Doel van dit onderzoek is de aanwezigheid van deze translocatie te bevestigen in C-ALCL patiënten en na te gaan of de aanwezigheid ervan gebruikt kan worden als een prognostische marker voor het ontwikkelen van extracutane afwijkingen.

Methode. Interfase fluorescentie in-situ hybridisatie (FISH) werd ontwikkeld en toegepast op paraffinecoupes van 12 C-ALCL patiënten en twee patiënten met een ALCL in de

huid en betrokkenheid van (regionale) lymfklieren. Hiertoe werd gebruik gemaakt van fluorescent gelabelde probes aan beide zijden van het IRF4 gen. De translocatiestatus werd gecorreleerd met het ontwikkelen van extracutane afwijkingen.

Resultaten. Twee van de 4 geteste FISH probes bleken specifiek te zijn voor de betreffende sequenties rondom het IRF4 gen (RP3-416J7 en RP11-164H16). In 3 van de 12 (25%) patiënten met een C-ALCL werd een translocatie gevonden. Van de patiënten met een ALCL in de huid en lymfklierbetrokkenheid had niemand een translocatie. De aanwezigheid van een translocatie was niet geassocieerd met het ontwikkelen van extracutane afwijkingen.

Discussie. Binnen C-ALCL bestaat een subgroep van patiënten met een translocatie waarbij de IRF4 gen locus betrokken is. Met het huidige onderzoek kon geen relatie met het ontwikkelen van extracutane afwijkingen worden aangetoond. Vervolgonderzoek zal zich richten op het uitbreiden van de studiegroep en het identificeren van de translocatiepartner.

22. VERLIES VAN HETEROZYGOSITEIT (LOH) IN ZOWEL SEGMENTALE ALS DIFFUSE LEIOMYOMEN BIJ PATIËNTEN MET ERFELIJKE LEIOMYOMATOSE

S. Badeloer, M. van Geel¹, M.A.M. van Steensel¹, P.M. Steijlen¹, M.F. Jonkman², P. Poblete-Gutiérrez¹ en J. Frank¹
¹Afdelingen Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum en ²Universitair Medisch Centrum Groningen

Erfelijke leiomyomatose (OMIM, 150800) is een autosomaal dominant overervend tumorsyndroom gekenmerkt door piloleiomyomen van de huid, uterusleiomyomen en een verhoogde kans op nierkanker. De aandoening wordt veroorzaakt door heterozygote kiembaanmutaties in het *fumaraat hydratase* (FH)-gen. Opvallend is dat cutane leiomyomen bij patiënten met dit ziektebeeld zich vaak volgens een lineair-segmentaal patroon manifesteren volgens de lijnen van Blaschko. Dit zou kunnen duiden op een type 2 mozaïcisme ten gevolge van verlies van heterozygositeit (LOH) in het betreffende huidsegment. Dit concept werd enkele jaren geleden door professor Happle gepostuleerd, maar is tot op heden bij erfelijke leiomyomatosis nog niet op moleculair niveau bewezen.

Methode. Bij twee niet-verwante Nederlandse patiënten met een FH-mutatie, werden huidbiopten van segmentaal gerangschikte leiomyomen, diffuse leiomyomen en gezonde huid afgenomen. FH en het flankerende gebied werden geanalyseerd middels PCR, direct sequencing en microsatelliet-analyse.

Resultaten. Wij vonden LOH in alle segmentale leiomyomen en in één van de diffuse leiomyomen. Geen van de onderzochte leiomyomen liet een tweede somatische mutatie zien.

Discussie. Onze resultaten tonen dat LOH zowel in segmentale als diffuse leiomyomen wordt gevonden. Hierdoor kan het segmentale fenotype niet door LOH alleen worden verklaard. Daarnaast tonen wij aan dat LOH in cutane leiomyomen geen absolute voorwaarde is hun ontstaan en dat bovendien tweede somatische mutaties hierbij geen belangrijke rol spelen.

23. BIRT-HOGG-DUBÉ SYNDROOM – EEN DOMINANT NEGATIEF EFFECT VAN FLCN?

T. Claessens^{1,3}, S. Weppeler^{3,4}, M. Vernooij^{1,3}, P. Steijlen^{1,3}, M. van Geel^{1,3}, M. van Steensel^{1,3}

¹Afdeling Dermatologie en ²Maastricht Universitair Centrum voor Moleculaire Dermatologie (MUCMD), ³Onderzoeksschool GROW en ⁴Maastricht Radiation Oncology (MAASTRO) Lab, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC)

Het Birt-Hogg-Dubé syndroom is een autosomaal dominant overervend tumorsyndroom. Aangedane personen ontwikkelen goedaardige haarfollikel-tumoren (fibrofolliculomen) en hebben een verhoogde kans op klaplongen en niertumoren. Het FLCN gen is geassocieerd met deze ziekte en codeert voor het eiwit folliculine (FLCN), een vermeend tumorsuppressor. In fibrofolliculomen wordt geen loss of heterozygositeit gevonden, wat duidt op een dominant effect van mutant FLCN. In FLCN knockout cellijnen is aangetoond dat de mTOR pathway ontregeld is. Door middel van expressie van mutant FLCN proberen wij te achterhalen of mutant FLCN ook de mTOR activiteit ontregelt, dus een dominant negatief effect heeft.

Methode. HEK293 cellen werden getransfecteerd met wildtype FLCN en mutant FLCN of een combinatie van wildtype en mutant FLCN. Door te blotten op gefosforyleerd S6, een indirect target van mTOR, wordt de mTOR activiteit gemeten.

Resultaten. Cellen getransfecteerd met mutant FLCN of de combinatie van wildtype en mutant FLCN laten een verhoogde phosphorylatie van S6 zien in vergelijking met cellen getransfecteerd met alleen wildtype FLCN of met de lege vector.

Discussie. De functie van FLCN in de cel is nog onduidelijk. Door de binding met AMPK denken wij dat FLCN een rol speelt in de sensing van energie en nutriëntenstatus van de cel. Mutant FLCN lijkt mTOR activiteit te stimuleren in vergelijking met wildtype FLCN. Co-expressie van wildtype met mutant FLCN verhindert niet de upregulatie van mTOR activiteit, wat duidt op een dominant negatief effect van mutant FLCN.

24. VITAMINE D-BINDENDE PROTEÏNE POLYMORFISMES ZIJN NIET GEASSOCIEERD MET DE ONTWIKKELING VAN BASAALCELCARCINOMEN

S.C. Flohil^{1,2}, E. de Vries¹, J.B.J. van Meurs³, Y. Fang³, B.H.Ch. Stricker^{2,4}, A.G. Uitterlinden^{2,3}, T. Nijsten¹

Afdelingen ¹Dermatologie, ²Epidemiologie, ³Interne geneeskunde en ⁴Medische informatica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Vitamine D en zijn receptor functie hebben waarschijnlijk invloed op de ontwikkeling van huidkanker. De rol van vitamine D-bindende proteïne (VDBP) single nucleotide polymorphisms (SNP) in huidkanker, is nog niet bestudeerd. Doel van het onderzoek is om te analyseren of er een relatie bestaat tussen 2 functionele vitamine D-bindende SNPs en de ontwikkeling van basaalcelcarcinomen (BCC) in een populatie gebonden cohort studie.

Methode. Van de 7,893 cohort deelnemers werden er 5,790 (72.5%) en 5,823 (72.9%) deelnemers genototypeerd voor respectievelijk de SNPs rs7041 en rs4588. Daarnaast werden er 3 haplotypes (Gc1s, Gc2, Gc1f) geanalyseerd.

Resultaten. 233 personen ontwikkelden een BCC waarvan 122 (52.4%) deelnemers er meer dan één ontwikkelden. Cox proportional hazards en Andersen-Gill analyses werden gebruikt. Er werd geen associatie gevonden tussen de VDBP genotypes en de ontwikkeling van (multiple) BCCs. In verband met significante interactie werden de analyses gestratificeerd voor leeftijdsgroepen. In de jongste leeftijdscategorie (55-65 jaar) was de A/T variant van *rs7041* geassocieerd met een hoger risico op BCC ontwikkeling (adjusted HR=1.88 [95% CI 1.10-3.20]). Dit in tegenstelling tot homozygote G/G dragers die een significant lager risico hadden op het ontstaan van een BCC (adjusted HR=0.53 [95% CI 0.31-0.91]).

Discussie. Globaal gezien lijkt het VDBP genotype niet geassocieerd met de ontwikkeling van een BCC. De resultaten suggereren wel dat jonge personen met het variant type van SNP *rs7041* een hoger risico hebben op het krijgen van een BCC. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de bijdrage van de genetische predispositie van de patiënten op latere leeftijd verminderd of te niet wordt gedaan door de accumulatie van andere risicofactoren, waaronder UV blootstelling.

25. SEROVAR DISTRIBUTIE VAN UROGENITALE CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTIES IN NEDERLAND, COSTA RICA, UGANDA EN RUSLAND

K.D. Quint¹, S.A. Morré², V. Smelov³, W.G.V. Quint¹, H.J.C. de Vries⁴

¹DDL Diagnostic laboratory, Voorburg, ²Pathologie, VU Medisch Centrum Amsterdam, ³Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, ⁴Dermatologie, AMC Universiteit van Amsterdam

Chlamydia trachomatis (Ct) kan worden onderverdeeld in 19 serovars. Deze onderverdeling is gebaseerd op de aminozuurvolgorde van de Major Outer Membrane Proteïne (MOMP). Urogenitale Ct infecties worden hoofdzakelijk veroorzaakt door de serovars D t/m K. Een recent ontwikkelde PCR test maakt het mogelijk om het *Omp1* gen, dat codeert voor de MOMP, te amplificeren en te genotypen. Het doel van dit onderzoek was om met behulp van deze nieuwe PCR gebaseerde genotyperingstest de serovardistributie te bepalen in 4 verschillende landen. Voor de ontwikkeling van Ct vaccins zal namelijk de Ct serovar distributie van belang zijn.

Methode. In 1499 Ct positieve DNA isolaten werd de diagnose bevestigd door middel van de Ct-DT amplificatie en detectie assay (Labo Biomedical Products, Rijswijk, Nederland). De DNA isolaten uit Nederland (n=460) en Rusland (n=180) zijn afkomstig van zowel mannen als vrouwen. De DNA isolaten uit Costa Rica (n=806) en Uganda (n=53) zijn uit cervicale uitstrijken geïsoleerd. Alle 1499 samples werden verder geanalyseerd met de Ct-DT genotypingsassay.

Resultaten. Serovar E (33%) was in Nederland de meest voorkomende serovar gevolgd door F (20%), G/Ga (11%). De frequentie van serovars in Rusland waren de serovars E (31%), serovar G/Ga (24%) en serovar J (9%). In Costa Rica was serovar E (34%) ook het frequentst aanwezig gevolgd door F (21%) en D/Da (21%). In Uganda werd Serovar G/Ga (45%) het meest gedetecteerd, gevolgd door Serovar E (24%) en Serovar F (9%). Het aantal infecties met meerder serovars was 4% in Uganda en Rusland en 2% in Costa Rica en Nederland.

Discussie. Met deze studie wordt aangetoond dat serovar E

de meest voorkomende serovar is in Nederland, Rusland, Costa Rica maar niet in Uganda. De Ct-DT assay is uitermate geschikt voor het bepalen van serovar distributies. Een toekomstige studie zal het percentage van multiple Ct infecties in Ct-LGV positieve mannen onderzoeken.

26. HET RISICO OP ERNSTIGE INFECTIES BIJ PATIËNTEN MET PSORIASIS: RESULTATEN VAN EEN GROTE POPULATIE GEBASEERDE COHORT STUDIE

M. Wakkee¹, E. de Vries² en T. Nijsten¹

¹Afdelingen Dermatologie en ²Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam

Immunologische veranderingen geassocieerd met psoriasis of de toegepaste therapieën beïnvloeden mogelijk het risico op infecties. Doel van dit onderzoek is het bepalen van het risico op ernstige infecties bij psoriasis patiënten in een populatie gebaseerde cohort studie.

Methode. Het vergelijken van de incidentie van ziekenhuisopnames voor infecties tussen een cohort psoriasis patiënten en een willekeurig controle cohort (ratio 1:5) met behulp van gekoppelde Landelijke Medische Registratie (LMR) en apothekersdata. De data zijn verzameld tussen 1997 en 2008 en omvatten gegevens van 2,5 miljoen Nederlanders. Eerste en multiple gehospitaliseerde infecties zijn gedefinieerd en ingedeeld in 20 groepen op basis van primaire ICD-9 ontslagdiagnoses. Multivariate Cox regressie en Poisson event-count modellen zijn gebruikt om het risico op ernstige infecties te vergelijken tussen de twee cohorten.

Resultaten. In totaal zijn 25,742 psoriasis patiënten en 128,710 controle patiënten voor gemiddeld zes jaar gevolgd. Psoriasis patiënten hadden een twee keer zo hoog risico op een infectie waarvoor opname noodzakelijk was vergeleken met de referentiepopulatie (908 versus 438 events per 100,000 persoonsjaren, ongecorrigeerde hazard ratio[HR]=2.08, 95% confidentie interval [CI]=1.96-2.22). In het multivariate model nam de HR af tot 1.54 (95% CI 1.44-1.65). Patiënten met ernstige psoriasis hadden de het hoogste risico op een ernstige infectie (gecorrigeerde HR=1.81, 95%CI 1.57-2.08), maar er was geen associatie tussen recent gebruik van systemische medicatie voor psoriasis en het optreden van ernstige infecties. Analyses van multiple infecties per persoon toonde vergelijkbare resultaten.

Discussie. Psoriasis patiënten hebben een significant hoger risico op ernstige infecties die onafhankelijk lijkt te zijn van het gebruik van systemische therapieën of geassocieerde comorbiditeiten.

27. MELANOOMPATIËNTEN FREQUENTER OPGEVOLGD DAN GEADVISEERD DOOR DE RICHTLIJN: EEN STUDIE ONDER 546 PATIËNTEN UIT DE ALGEMENE BEVOLKING

C. Holterhues¹, L.V. van de Poll-Franse², E. de Vries¹, T. Nijsten¹

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Maatschappelijke gezondheidszorg Erasmus MC Rotterdam, ³Integraal Kankercentrum Zuid Eindhoven

De follow-up van melanoompatiënten staat de laatste jaren sterk ter discussie, omdat er geen eenduidigheid bestaat

QUIZ

ANTWOORDEN

Casus 11

Antwoorden: 1 A, 2 A, 3 B, 4 A, 5 I

Hemorragie/hematoom

Melanocyttaire kenmerken zijn afwezig. De parallelle roodbruine structuren met soms kleine satellieten zijn kenmerkend voor een hemorragie/hematoom. Het pigment ligt rond de cristae superficiales, zoals ook bij melanomen kan worden gezien. De roodbruine kleur met satellieten en spontane regressie na enkele weken pleiten tegen een melanoom.

Casus 12

Antwoorden: 1 A, 2 A, 3 B, 4 A, 5 A

(Black lamella) naevus

Als melanocyttaire kenmerken zijn streaks en globules in clusters zichtbaar. Volgens de ABCD-methode zijn Asymmetrie in één as, onscherpe Begrenzing, vier kleuren/Colors (zwart, grijsblauw, bruin en lichtbruin) en als Differentiële structuren: streaks, globules en dots zichtbaar, passend bij een score van 4,8.

In het stratum corneum, centraal in deze laesie, liggen de donkere resten van melanocyttaire nesten of andere melaninehoudende cellen, zoals macrofagen, die je met plakbandstripping kunt verwijderen. Dit heeft de naam black lamella opgeleverd.

De ABCD-methode: A [score 0 tot 2 x factor 1,3], B [score 0 tot 8 x factor 0,1], C [score 1 tot 6 x factor 0,5], D [score 1 tot 5 x factor 0,5]. Een score < 4,75 past bij een benigne laesie, een score van 4,8 tot 5,45 past bij een verdachte laesie (klinisch atypische naevus); hierbij moet worden gekeken of er additionele criteria zijn die kunnen duiden op een melanoom, zoals vascularisatie, regressie of pseudopods. Bij een score > 5,45 wordt aan een melanoom gedacht.

Quiz pagina 24

De diagnose luidt: granulositis rubra nasi.

Dit is een zeldzame en tamelijk onbekende aandoening van de eccrine zweetklieren, voor het eerst beschreven in 1901 door Jadassohn. Het begint op kinderleeftijd tussen de 6 maanden en 15 jaar. Diffuus erytheem verschijnt op de neus en soms ook op de wangen, kin en bovenlip. In het erytheem kan men zweetdruppeltjes vinden of papeltjes en vesikeltjes, en pusteltjes ter plaatse van de zweetklieruitvoergangen. Deze verschijnselen worden vaak, soms jarenlang, vooraf gegaan door hyperhidrose centraal in het gelaat, vooral op de punt van de neus. Acrocyanose en hyperhidrose van handpalmen en voetzolen zijn bijkomende verschijnselen. De histologie is aspecifiek. De pathogenese is onbekend. Toegenomen zweetproductie lijkt verantwoordelijk voor de symptomen. Familiaire gevallen zijn beschreven. De aandoening heeft de neiging spontaan te verdwijnen rond de puberteit maar kan ook persisteren.

Differentiaaldiagnostisch kan men denken aan rosacea op kinderleeftijd of dermatitis perioralis.

Literatuur:

Akhdari N. Granulositis rubra nasi. *Int J Dermatol* 2007; 46: 396.