

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
Dr. C.J.W. van Ginkel, dr. A.C. de Groot

ARTIKELN

Dr. R.C. Beljaards, dr. J.J.E. van Everdingen, 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. A.Y. Goedkoop, dr. E.M. van der Snoek, dr. T.J. Stooft, dr. H.B. Thio

RUBRIEK VERENIGING

Dr. D. de Hoop

RUBRIEK ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Dr. H. 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

Dr. J.J.E. van Everdingen, dr. A.C. de Groot, F. Meulenberg

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: redactiesecretariaat@derma.umcn.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
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Telefoon: 023 5514888
www.dchg.nl
E-mail: laura.fritschy@dchg.nl/derma@dchg.nl

OPLAGE

1200 exemplaren, 10 x per jaar.

COPYRIGHT

©2008 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ABONNEMENTEN

Standaard € 180,- per jaar. Studenten € 80,50 per jaar.
Buitenland € 275,- per jaar. Losse nummers € 25,-.
Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
DCHG Partner in medische communicatie,
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Telefoon: 023 5514888,
Fax: 023 5515522,
E-mail: derma@dchg.nl.

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

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.huidarts.info

AFBEELDING OMSLAG

De afbeelding is van een onbekende Nederlandse schilder,
die signeerde met I.S. Het is geschilderd tussen 1645 en 1658.

ISSN

0925-8604

INHOUDSOPGAVE

Van de hoofdredacteur 2

ARTIKELN

Necrotiserende fasciitis. Ziektegeschiedenissen 4

Bullae bij Henoch-Schönlein purpura

Indicatie voor systemische behandeling met prednison 10

Hypertrichosis lanuginosa acquisita als paraneoplastische

manifestatie: minder zeldzaam dan gedacht 16

QUIZ

22

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Mijn kind heeft bulten onder de voeten! 23

Ecthyma gangraenosum 24

HUID, SEKS EN CURIOSA

Omslagkunde 26

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een 70-jarige man met huiduitslag na afronding
van capecitabinekuur 29

Huidlaesies door capecitabine: ongewenste
geneesmiddelreactie? 30

REFERATEN

Naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom unilateraal en bilateraal 31

JAARVERGADERING NVED

34

Programma 34

Abstracts 38

VAN DE HOOFDREDACTEUR

Een nieuwe uitgever

Per 1 januari 2009 liep het contract af met Reed Business, de uitgever van het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie*.

Na overleg met en instemming van het bestuur van de NVDV is besloten een viertal uitgevers te vragen een offerte uit te brengen. De keuze is gevallen op het Haarlemse bedrijf 'DCHG', dat ook voor een aantal andere wetenschappelijke verenigingen een tijdschrift uitbrengt. De heer Hans Groen is de uitgever van dit bedrijf en zal ons het komende jaar persoonlijk begeleiden.

Ik hoop dat met deze keuze de kwaliteit van het tijdschrift zo goed mogelijk is gediend en dat er een optimale samenwerking tot stand komt wat betreft de communicatie tussen redactie en uitgever enerzijds en auteurs anderzijds. Bij een nieuwe uitgever hoort een 'nieuw jasje'. Daar wordt u nu mee ver-rast.

Ik kijk verlangend uit naar bijdragen 'uit het veld'. Deze dienen per 1 januari 2009 naar het reeds in gebruik zijnde e-mailadres redactiesecretariaat@derma.umcn.nl te worden gestuurd.

De rubrieksindeling zal grotendeels worden gehandhaafd. Voor alle rubrieken kunt u bijdragen indienen. De rubriek 'Verbeelding van de Huid', die per 1 januari onder de naam 'Huid, Seks en Curiosa' zal verschijnen, wordt gevuld met bijdragen van Frans Meulenberg en Jannes van Everdingen.

De rubriek 'Onderzoek van eigen bodem' wordt

nieuw leven ingeblazen. Jorn Bovenschen, gepromoveerd en binnenkort 'jonge klare' zal de redactie op zich nemen samen met collega Jürgen Smit. Het is de bedoeling dat in ieder regulier nummer een bijdrage verschijnt uit veelal, maar niet uitsluitend, een van de academische klinieken. In deze bijdragen zal recent Nederlands onderzoek voor het voetlicht worden gebracht.

Verder wijs ik u graag op de rubriek 'Verenigingsnieuws'. Deze rubriek besteedt aandacht aan niet-commerciële evenementen of gebeurtenissen, zoals promoties en verschaft tevens informatie vanuit het bestuur, domeingroepen et cetera. In de rubriek 'Ingezonden brieven' kunt u uw commentaar of informatie kwijt in de vorm van een brief. In het colofon kunt u lezen wie de rubrieksredacteurs zijn.

Wellicht ten overvloede: op de website van de NVDV (www.huidarts.info) kunt u de richtlijn voor auteurs vinden en andere informatie. Ook de oude nummers zijn daar te vinden. Het is de ambitie van Milan Tjioe (webmaster) en ondergetekende om alle oude nummers te digitaliseren, voor zover nog niet digitaal beschikbaar, en om de zoekfunctie te verbeteren. Daarover later meer.

Ik wens u veel leesplezier toe.

Pieter van der Valk

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



JANSSEN-CILAG_{B.V.}

ARTIKELN

Necrotiserende fasciitis. Ziektegeschiedenissen

A. de Groot¹, T. van Meurs², P. de Jager³, J. Bosma⁴, T. Stoof⁵

¹ Arts, Wapserveen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maasstad Ziekenhuis, locatie Clara, Rotterdam

³ Intensivist, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

⁴ Aios Heelkunde, afdeling Heelkunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam, thans chirurg, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. A.C. de Groot, arts

Schipslootweg 5

8351 HV Wapserveen

tél. 0521 320332

Email: antondegroot@planet.nl

INLEIDING

Necrotiserende fasciitis (NF) is een potentieel dodelijke, vaak verraderlijk snel voortschrijdende bacteriële infectie met progressieve necrose van de cutis, superficiële (subcutane) fascie, de subcutis en soms de diepe fascie en spieren. Het beeld kan in het begin sterk lijken op cellulitis of erysipelas, zodat sommige patiënten met NF bij de dermatoloog terecht zullen komen. Door vertraging in het stellen van de diagnose en in het obligate chirurgische ingrijpen neemt het risico op mortaliteit sterk toe. Hier worden vijf patiënten met necrotiserende fasciitis beschreven, van wie er twee eerst het beeld van erysipelas hadden.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

CASUS 1

Anamnese

In de polikliniek dermatologie zagen wij op verzoek van de huisarts een 92-jarige man. Sinds ongeveer acht dagen had hij klachten van een rood en pijnlijk rechteronderbeen. Eerdere behandeling met feneticilline per os door de huisarts had weinig verbetering gegeven. Patiënt gebruikte ipratropiumbromide-inhalatiemedicatie en triamteren. De voorgeschiedenis vermeldde COPD, rectumcarcinoom, blaascarcinoom en niet-kleincellig bronchuscarcinoom.

Lichamelijk onderzoek

Wij zagen een matig zieke, cachectische man met enige dyspnoe. Bij opname was de temperatuur 37,7°C en de bloeddruk 150/70 mmHg. Bij dermatologisch onderzoek zagen wij een matig scherp begrensd erytheem en enkele hemorrhagische bullae lateraal op het rechteronderbeen. De sensibiliteit in het centrum van dit gebied was verminderd. Er was interdigitale maceratie aan de rechervoet (mogelijke porte d'entrée).

Aanvullend onderzoek

Bloedonderzoek bij opname: BSE 80 mm/uur (0-10), CRP 300 mg/l (0-8), leukocyten 11,9 x 10⁹/l (3-10) met in de differentiatie 92% segmentkernigen (45-75) en 4% lymfocyten (20-35), creatinine 106



Afbeeldingen 1 en 2. Erytheem, ulceratie, pus en necrose van het rechteronderbeen (casus 1).

$\mu\text{mol/l}$ (60-110), ureum 18,2 mmol/l (3-7,5) en LDH 165 U/l (150-400).

Bacteriële kweek van pus: *Acinetobacter calcoaceticus anitratus* 3+ (onder andere gevoelig voor ciprofloxacine en co-trimoxazol) en *S. aureus* 3+ (gevoelig voor onder andere cloxacilline en clindamycine).

Beeldvormend onderzoek: echo rechterbeen gaf geen aanwijzingen voor diepe veneuze trombose.

Functieonderzoek: dopplersonderzoek van de arteria dorsalis pedis en vena saphena magna rechts leverde geen afwijkingen op.

Diagnose bij opname

Erysipelas bullosa.

Therapie en Beloop

Er werd gestart met benzylpenicilline 6 x 1 miljoen IE i.v. en flucloxacilline 6 x 1000 mg i.v. Na enkele dagen knapte de patiënt op. Het erytheem en de zwelling verminderden en de infectieparameters waren genormaliseerd (BSE 8 mm/uur, CRP 4 mg/l, leukocyten $8,7 \times 10^9/\text{l}$). Op de zesde dag van de opname zagen we echter een groot ulcus distaal lateraal op het rechter onderbeen tot op de spierlaag met vervloeiende necrose (afbeeldingen 1 en 2). De diagnose werd daarop gewijzigd in necrotiserende fasciitis.

Herziene diagnose: fasciitis necroticans.

In overleg met de microbioloog werd het antibiotisch regime gewijzigd in tweemaal daags 960 mg co-trimoxazol oraal en driemaal daags 600 mg clindamycine i.v. Het ulcus breidde zich echter snel uit en de patiënt werd zieker. De chirurg werd in consult geroepen en er vond een uitgebreide excisie van de avitale delen van de huid en de subcutis plaats. Er werd een uitgebreide vetnecrose gevonden. De diepe fascie leek vitaal (afbeeldingen 3 en 4).

Postoperatief werd patiënt overgeplaatst naar de afdeling chirurgie. De volgende dag werd opnieuw een debridement verricht. Tijdens de verdere opname kreeg hij progressieve dyspnoe, boezemfibrilleren en uitgebreide wondinfecties. De patiënt gaf meerdere malen aan niet verder te willen leven. Derhalve werd een abstinierend beleid afgesproken en patiënt is daarna in het ziekenhuis overleden.

CASUS 2

Anamnese/voorgeschiedenis

Een 42-jarige man, bekend met psoriasis, werd op de spoedeisende hulp gezien wegens een sinds 2 dagen bestaande roodheid van en toenemende pijn in het linkeronderbeen die zich uitbreidde naar het bovenbeen. Er was geen sprake geweest van een duidelijke wond, wel speelde zijn psoriasis de laatste tijd op.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek werden grote polymorfe, deels wegdrukbare erythemateuze en later niet-wegdrukbare paarse laesies over het gehele linkeronderbeen gezien met uitbreiding naar het bovenbeen, de heup en de onderrug (afbeeldingen 5 en 6). Tevens waren er uitgebreide psoriasis-nummularislaesies zichtbaar. Bij presentatie was er sprake van een ern-



Afbeeldingen 3 en 4. Rechteronderbeen na debridement van necrotische gebieden (casus 1).



Afbeelding 5. Erytheem van de linkerheup en het bovenbeen. Tevens multipale nummulaire psoriasislaesies (casus 2).



Afbeelding 6. Vlekkerige paarse verkleuring van het onderbeen met beginnende blaarvorming (casus 2).

stige septische shock met orgaanfalen (respiratoir, circulatoir, renaal, diffuse intravasale stolling).

Aanvullend onderzoek

Klinisch chemisch onderzoek toonde een hemoglobine van 7 mmol/l (8,5-11,0), een leukocytose van $10,8 \times 10^9/l$ (4-10), CRP van 532 mg/l (0-6), creatinefosfokinase (CK) 4121 U/l (0-170), PT 20 sec (12-15), APTT 43 sec (26-36), fibrinogeen 7,3 g/l (1,5-3,0) en trombocyten $96 \times 10^9/l$ (150-400). De verlengde stollingstijden alsook het verlaagd aantal trombocyten duidt op een consumptiecoagulopathie in het kader van een diffuse intravasale stolling. De X-thorax bij opname liet een beeld zien passend bij een beginnend *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).

Therapie

Direct bij opname werd gestart met antibiotica en hemodynamische ondersteuning. Patiënt werd geïntubeerd. Bij chirurgische exploratie werd het vermoeden van een necrotiserende fasciitis bevestigd waarbij er necrotiserende laesies in alle spiercompartimenten van het linkeronderbeen werden aangetroffen. Amputatie van het gehele linkerbeen was noodzakelijk.

Antibiotische behandeling bestond initieel op de spoedeisende hulp uit cefuroxim en tobramycine, hetgeen direct na het stellen van de diagnose fasciitis werd gewijzigd in penicilline en clindamycine. Aanvullend werd hooggedoseerd immuunglobuline toegediend, steroïden (4 x 50 mg hydrocortison i.v.) en geactiveerd proteïne C (een natuurlijk anticoagulans).

Aanvullend onderzoek tijdens opname

Uit het bloed werd een *Streptococcus haemolyticus* lancefieldgroep A gekweekt. Bij histopathologisch onderzoek van het amputatiepreparaat toonde de huid een normale geplooidde epidermis. In het subcutane weefsel werden diffuse ontstekingsinfiltraten aangetroffen in het fascieweefsel rond de spieren. Hierin werden diffuse granulocyttaire infiltraten gezien met uitgesproken oedeem en bloedingen, ook in het vetweefsel. Het microscopisch beeld paste bij een necrotiserende fasciitis.

Diagnose

De klinisch gestelde waarschijnlijkheidsdiagnose necrotiserende fasciitis werd bevestigd door het pathologisch en microbiologisch onderzoek.

Beloop

De fasciitis liet helaas een progressief beloop zien. Een dag na de amputatie van het linkerbovenbeen werd exarticulatie verricht van het linkerbeen ter hoogte van het acetabulum in een poging de progressieve necrose te stoppen. Er werd een derde ingreep verricht op de tiende dag om het acetabulumkraakbeen te verwijderen.

Geleidelijk aan herstelde het orgaanfalen. Op de veertiende dag werd een colostoma aangelegd in een poging om infectie van de chirurgische wonden te voorkomen. Na een langdurig verblijf in het zieken-

huis en in een revalidatieziekenhuis werd patiënt ontslagen..

CASUS 3

Anamnese

Een 43-jarige patiënte van Aziatische origine presenteerde zich op verzoek van haar huisarts op de spoedeisende hulp. Haar voorgeschiedenis vermeldde astma, maar was verder blanco. Zij had sinds anderhalve week klachten van griep gehad, maar ontwikkelde daarna een hematurie, hetgeen de directe aanleiding vormde voor de verwijzing naar het ziekenhuis.

Lichamelijk onderzoek

Bij opname maakte patiënte een ernstig zieke indruk, waarbij er sprake was van een hypotensie met een bloeddruk 90/50 mmHg, een tachycardie met een pols van 110 slagen per minuut en een temperatuur van 37° C. Onderzoek van de buik toonde een zeer pijnlijke linkernierloge en linkeronderbuik. Op de spoedeisende hulp waren geen huidafwijkingen opgevallen. Tijdens haar verblijf op de eerste hulp ontwikkelde patiënte tekenen van een snel progressieve sepsis, waarna zij werd opgenomen op de intensive care.

Aanvullend onderzoek

Laboratoriumonderzoek toonde een metabole acidose met een pH van 7,02 en een *base excess* van -20. CRP 174 mg/l (0-8), leukocyten $4,7 \times 10^9/l$ (3-10). Differentiatie: segmentkernigen 45% (50-70) en 18% staven (1-4)*. Creatinine 351 µmol/l (60-110), ASAT 555 IU/l (< 35), ALAT 257 IU/l (< 30), LDH 1800 U/l (150-400), creatininekinase 2279 U/l (20-90), APTT 94 sec (23-30). INR (*international normalised ratio*) 3,71 (duidt op ernstige stollingsstoornis). CT-scan van de buik liet uitgebreide infiltratie van het perirenale vet links zien met aanzienlijke zwelling van de psoas links en infiltratie van het gehele retroperitoneum.

Beloop

Er werd gestart met een brede antibiotische therapie, bestaande uit amoxicilline/clavulaanzuur en gentamicine en later ceftriaxon, alles intraveneus. Patiënte ontwikkelde een respiratoire insufficiëntie, waarop ze werd geïntubeerd. Herbeoordeling van patiënte in de loop van de avond bracht een acuut progressieve vlekkerige blauwverkleuring van het linkerbovenbeen aan het licht, waarbij eveneens blaarvorming en loslating van de huid waren opgetreden.

Hierdoor ontstond er klinisch een sterke verdenking op necrotiserende fasciitis. In een biopt uit het linkerbovenbeen waren macroscopisch necrotische veranderingen te zien in het vetweefsel. In een grampreparaat van het biopt werden grampositieve kokken gezien.

Later werden uit pus en weefsel bètahemolytische

*Een (schijnbaar) laag normaal aantal leukocyten en de differentiatie met een sterk verhoogd percentage staafkernigen (zeer jonge leukocyten) is het gevolg van een door diepe sepsis geïnduceerde verbruiksleukopenie.

streptokokken lancefieldgroep A gekweekt, waarna de waarschijnlijkheidsdiagnose necrotiserende fasciitis was bevestigd.

Er werd besloten tot chirurgische excisie van het aangedane weefsel onder een antibiotisch scherm van penicilline en clindamycine. Bij operatie werden de huid, subcutis en de necrotische diepe fascie vanaf de knie tot aan de lies verwijderd. De spieren waren niet aangetast. Bij exploratie van het retroperitoneum konden aanzienlijke hoeveelheden débris en necrose worden verwijderd. Ofschoon patiënte zich postoperatief in eerste instantie leek te stabiliseren, bleek de infectie zich niettemin in de loop van enkele uren uit te breiden naar de linkerthoraxhelft en schouder, met een toename van hemodynamische instabiliteit. Tevens ontwikkelde patiënte oligurie en een shocklever. Er werd besloten tot abstineren, waarna patiënte binnen korte tijd overleed aan de onomkeerbare gevolgen van een septische shock als gevolg van een fulminant verlopende necrotiserende fasciitis. Er werd geen obductie verricht. Aangenomen werd dat er in eerste instantie sprake is geweest van een nefritis met streptokokken, die zich in de omgeving heeft uitgebreid en leidde tot fasciitis.

CASUS 4

Anamnese

Een 44-jarige man was in een portiek gevonden waar hij al enkele uren gelegen zou hebben. Vanwege alcoholintoxicatie was de anamnese moeizaam. Patiënt zou sinds enkele dagen een rood en pijnlijk linkerbeen hebben gehad. Intoxicaties: 2-3 gram cocaïne en 5 liter bier per dag. Als medicatie gebruikte hij levothyroxine alsmede ciclosporine in verband met hyperkeratotisch hand- en voeteuzeem. Er werd getwijfeld aan de therapietrouw van patiënt. Zijn voorgeschiedenis bestond uit appendectomie, subtotaal strumectomie in verband met de ziekte van Graves, tentamen suicidii en leverfunctiestoornissen bij alcoholabusus.

Lichamelijk onderzoek

Wij zagen een zieke man met een exophthalmus beiderzijds. Bij opname was de temperatuur 38,0° C en de bloeddruk 111/76 mmHg. Bij dermatologisch onderzoek zagen we op de mediale zijde van het linkeronder- en -bovenbeen onscherp begrensd erytheem en enkele bullae. De sensibiliteit was intact. Op handpalmen en voetzolen waren forse hyperkeratose en ragaden.

Aanvullend onderzoek

BSE 50 mm/uur (0-10), CRP 433 mg/l (0-8), leukocyten $15 \times 10^9/l$ (3-10), creatinine 245 $\mu\text{mol/l}$ (60-110), LDH 197 U/l (150-400), CK 5199 U/l (20-190) (sterke verhoging veroorzaakt door cocaïnegebruik).

Bloedkweken waren negatief. Pusweek van het rechterbeen: bètahemolytische streptokokken groep A 3+, gevoelig voor penicilline, clindamycine en erytromycine en *Staphylococcus aureus* 3+, gevoelig voor cloxacilline en fusidinezuur.

Beeldvormend onderzoek: echo van het linkerbeen leverde geen aanwijzingen voor diepe veneuze trombose.

Funcieonderzoek: dopplersonderzoek van a. dorsalis pedis en vena saphena magna rechts gaf geen afwijkingen.

Pathologisch onderzoek (nadat verdenking op necrotiserende fasciitis was ontstaan): in het excisiepreparaat van het linkerbeen met geïlcereerd oppervlak bleken de onderliggende dermis en subcutis vrijwel geheel necrotisch met infiltratie van veel neutrofielen en macrofagen. In de gramkleuring werden streptokokken gezien.

Diagnose bij opname

Erysipelas bullosa.

Beloop

Patiënt werd opgenomen en kreeg intraveneus viermaal daags 1 gram flucloxacilline en zesmaal daags 1 miljoen IE benzylpenicilline. Enkele uren later werd het been opnieuw geïnspecteerd. Het erytheem greep inmiddels over op de laterale zijde van het been en tevens werden er erosies en enkele zwartdoorschijnende gebieden gezien. Op dat moment werd de mogelijkheid van necrotiserende fasciitis overwogen. De histopathologie, waarin necrose van de gehele dermis en subcutis werd gezien, ondersteunde de waarschijnlijkheidsdiagnose.

Herziene diagnose: necrotiserende fasciitis.

Patiënt werd steeds zieker (tachypnoe, hypotensie, temperatuur 40,3° C en leukocyten $2,8 \times 10^9/l$). De geconsulteerde chirurg adviseerde een uitgebreid chirurgisch debridement. Aan het antibiotisch regime werd driemaal daags 600 mg clindamycine i.v. toegevoegd voor eventuele anaerobe gramnegatieve bacteriën. Er werd een uitgebreid debridement van necrotische gedeelten van het onderbeen en bovenbeen verricht. De diepe fascie was intact. Postoperatief ontwikkelde hij multiorgaanfalen. Patiënt werd beademd en kreeg continu venoveneuze hemodialyse. De wonden werden eerst behandeld met een VAC-pomp waarna er split-skinhuidtransplantaten werden aangebracht. Er was een goede wondgenezing. Patiënt knapte na enkele weken op en werd aangemeld bij een revalidatiecentrum.

CASUS 5

Anamnese /voorgeschiedenis

Een 69-jarige man werd op de eerste hulp gepresenteerd met een septische shock en heftige progressieve pijn in zijn gehele linkerarm. Behalve een keelontsteking zes weken voor presentatie had patiënt een blanco voorgeschiedenis. De pijn in zijn arm was twee dagen voor opname zonder duidelijke aanleiding ontstaan en ging gepaard met hoge koorts tot 40° C met koude rillingen, algemene malaise en diarree.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek was er sprake van respiratoire insufficiëntie en shock. De ademhalingsfrequentie was 44/minuut, de perifeer gemeten zuur-



Afbeelding 7. Oedeem, erytheem, vlekkerige paarse verkleuring en de wond van het excisiepreparaat (casus 5).

stofsaturatie 89%, de bloeddruk was 79/45 mmHg en de polsfrequentie was 144/min. De linkerarm was gezwollen vanaf de pols tot aan het schoudergewricht. De arm was eerst diffuus erythemateus, maar na enkele uren werden progressief onscherp begrensde paarse verkleuringen gezien (afbeelding 7). Een duidelijke porte d'entree werd niet gevonden.

Aanvullend onderzoek bij presentatie

Klinisch chemisch onderzoek bij opname toonde verhoogde infectieparameters: CRP 364 mg/l (0-6), procalcitonine >10 ng/ml (< 0,2), leukocyten $17,3 \times 10^9/l$ (4,0-10,0) met extreme linksverschuiving in de differentiatie. Er was een beginnende diffuse intravasale stolling (trombocyten $123 \times 10^9/l$ (150-400), PTT 17 seconden (12-15), fibrinogeen 6,6 g/l (1,5-3,0) en een acute nierinsufficiëntie (ureum 22,3 mmol/l (2,5-6,5) en creatinine 553 $\mu\text{mol/l}$ (60-110 $\mu\text{mol/l}$). Het creatinekinase was fors verhoogd: 6132 u/l (0-170 u/l), evenals het LDH: 768 u/l (0-20 u/l). Er was sprake van een respiratoir gecompenseerde metabole acidose passend bij de sepsis en perifere hypoperfusie. De X-thorax toonde diffuus infiltratieve afwijkingen geduid als passend bij een beginnende acute respiratory distress syndrome.

Therapie

Er werd direct gestart met antibiotica (penicilline en clindamycine) en hemodynamische ondersteuning. Patiënt werd geïntubeerd voor mechanische ventilatie. In een diagnostisch biopst werden grampositieve kokken in duplo aangetoond. Aansluitend hierop vond chirurgische exploratie plaats waarbij uitgebreide necrose werd aangetroffen in alle spiercompartimenten van de linkerbovenarm. Aanvullend werd hooggedoseerd immuunglobuline toegediend, steroïden (4 x 50 mg hydrocortison i.v.) en geactiveerd proteïne C gedurende 96 uur.

Aanvullend onderzoek tijdens opname

Zowel uit het weefselbiopst als uit bloed werd *Streptococcus haemolyticus* lancefieldgroep A gekweekt.

Diagnose

De klinisch gestelde waarschijnlijkheidsdiagnose necrotiserende fasciitis werd bevestigd door het pathologisch en microbiologisch onderzoek.



Afbeelding 8. De arm moest hoog worden geamputeerd (casus 5).

Beloop

Aanvankelijk was er sprake van een zeer ernstige septische shock met fulminant multiorgaanfalen (respiratoir, circulatoir, nierfalen, diffuse intravasale stolling) dat maar zeer langzaam herstelde. Ongeveer zes uur na opname werd de arm van patiënt geamputeerd. Na een week stabiliseerde de hemodynamische conditie van patiënt. De amputatiewond (afbeelding 8) werd behandeld met VAC-therapie en later plastisch chirurgisch gecorrigeerd. Uiteindelijk werd patiënt in klinisch goede conditie ontslagen.

BESPREKING¹⁻⁴

Necrotiserende fasciitis (NF) is een (vrijwel altijd bacteriële) infectie van de weke delen. De meeste patiënten met NF hebben een – vaak triviaal – trauma in de anamnese, zoals een insectensteek, krabwond, beet van een huisdier of schaafwond, die als porte d'entrée voor de bacteriën fungeren, maar NF ontstaat ook vaak in aansluiting op een operatie. Veel patiënten hebben pre-existente aandoeningen die hen gevoelig maken voor infecties. Met name ziekten en omstandigheden die resulteren in immunosuppressie, zoals ouderdom (patiënt 1), chronisch nierfalen, perifere vaatziekten, diabetes mellitus en drugsmisbruik (patiënt 4) lijken risicofactoren te zijn.

Necrotiserende fasciitis is een zeldzame aandoening. De incidentie is geschat op 0,4 gevallen per 100.000 mensjaren. Dit zou overeenkomen met ongeveer 60 gevallen per jaar in Nederland. De aandoening wordt bij volwassenen doorgaans polymicrobieel veroorzaakt; de meeste kweken laten een gecombineerde infectie met aerobe en anaerobe organismen zien. In ongeveer 20% van de gevallen wordt NF veroorzaakt door slechts één pathogeen. Streptokokken zijn de meest frequente oorzakelijke organismen. Groep A- β tahemolytische streptokokken ('vleesetende bacteriën') kunnen aanleiding geven tot NF met het toxischeshocksyndroom, een ernstig beeld van hypotensie en multiorgaanfalen (patiënten 2, 3 en 5). NF kan op alle delen van het lichaam ontstaan, maar de extremiteiten, de perineale regio – NF van het perineale, genitale en/of perianale gebied wordt ook wel aangeduid met de term 'gangreen van Fournier' – en de buikwand zijn het meest frequent aangedaan. De symptomen kunnen zich in een periode van uren tot enkele dagen ontwikkelen en de presen-

tatie verschilt sterk.

Ongeveer 80% van de patiënten presenteert zich met op cellulitis gelijkende verschijnselen van ontsteking – cellulitis of erysipelas is ook vaak de initiële diagnose – zoals erytheem, zwelling, warmte en heftige pijn op het aangedane lichaamsdeel die ten opzichte van het klinisch beeld schijnbaar disproportioneel is. Later wordt de huid in toenemende mate gezwollen, pijnlijk en kan blauw-zwart verkleuren, waarbij ook blaren en necrose ontstaan. De huid is dan anesthesisch wat wijst op destructie van zenuwen. Bij de overige 20% van de patiënten, zoals ook bij onze patiënte 3, kan NF zich initieel manifesteren als een influenza-achtig ziektebeeld met koorts en koude rillingen, myalgie, misselijkheid en braken, diarree en verwardheid. In een vergevorderd stadium hebben sommige patiënten een ernstige sepsis of septische shock (patiënten 2, 3 en 5) en kunnen zij verward en geagiteerd zijn of een verminderd bewustzijn hebben.

De diagnose NF wordt vermoed op klinische gronden, ondersteund door laboratoriumonderzoek, microbiologisch onderzoek, histopathologisch onderzoek en eventueel beeldvormend onderzoek, en wordt met zekerheid gesteld tijdens de chirurgische exploratie, die bij vermoeden van NF direct dient plaats te vinden.

SAMENVATTING

In dit artikel worden vijf patiënten beschreven die leden aan necrotiserende fasciitis. In twee gevallen werd eerst de diagnose erysipelas gesteld. De derde patiënte had aanvankelijk alleen griepachtige verschijnselen en was al ernstig ziek voordat huidafwijkingen zichtbaar werden. Zij overleed aan de gevolgen van een septische shock. De twee overige patiënten waren ernstig ziek en hadden een dermate snelle progressie van necrose dat amputatie van het aangedane been bij de ene patiënt en de getroffen arm bij de andere patiënt noodzakelijk was.

Necrotiserende fasciitis is een zeldzame maar ernstige infectieuze aandoening met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Op de mogelijkheid van deze wekedeleninfectie moet men bij alle patiënten met het klinische beeld van cellulitis of erysipelas bedacht zijn.

SUMMARY

Five patients suffering from necrotizing fasciitis are presented. In two, the initial diagnosis was

De behandeling bestaat uit opname op de intensive care, agressief (herhaald) debridement en intraveneuze toediening van breed spectrumantibiotica. Ten minste 25% van de patiënten overlijdt aan de gevolgen van necrotiserende fasciitis.

In het tweede deel van dit artikel, dat in een volgend nummer van dit Tijdschrift zal verschijnen, wordt uitgebreider ingegaan op de etiologie, epidemiologie, bacteriologie, kliniek, diagnostiek, behandeling en prognose van deze ernstige infectie van het wekedelencompartiment.

LITERATUUR

1. Hasham S, Matteucci P, Stanley PRW, Hart NB. Necrotizing fasciitis. *BMJ* 2005;330:830-3.
2. Klein Nagelvoort RW, Hulstaert PF, Kon M, Schuurman AH. Necrotiserende fasciitis en myositis als ernstige complicaties na liposuctie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2430-5.
3. Kihiczak GG, Schwartz RA, Kapila R. Necrotizing fasciitis: a deadly infection. *JEADV* 2006;20:365-9.
4. Salcido R, Erdman W. Necrotizing fasciitis: Reviewing the causes and treatment strategies. *Adv Skin Wound Care* 2007;20:288-93.

erysipelas. The third patient presented with flu-like symptoms, and she was already severely ill before skin manifestations had developed. She died from toxic shock syndrome. The other two patients were severely ill and had a very rapid progression of necrosis necessitating amputation of the affected leg and arm.

Necrotizing fasciitis is a rare but serious infectious disease with high morbidity and mortality. In all patients presenting with the clinical picture of cellulitis or erysipelas the possibility of this necrotizing soft tissue infection should be considered.

TREFWOORDEN

Necrotiserende fasciitis – fasciitis necroticans – wekedeleninfectie – necrotiserende infectie – bètahemolytische streptokokken

KEYWORDS

Necrotizing fasciitis – necrotizing soft tissue infection – group A β -haemolytic streptococci

Bullae bij Henoch-Schönlein purpura

Indicatie voor systemische behandeling met prednison

S.L. den Boer¹, N.L. Ramakers-van Woerden², S.G.M.A. Pasmans³, N.M. Wulffraat⁴,

J.H. Lagendijk⁵, M.T. Bousema⁶

¹ Co-assistent, afdeling dermatologie, Meander Medisch Centrum locatie Elisabeth ziekenhuis, Amersfoort

² Kinderarts, afdeling kindergeneeskunde, Meander Medisch Centrum locatie Elisabeth ziekenhuis, Amersfoort

³ Kinderdermatoloog, afdeling kinderdermatologie, allergologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁴ Kinderimmunoloog, afdeling kinderimmunologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁵ Patholoog, afdeling pathologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

⁶ Dermatoloog, afdeling dermatologie, Meander Medisch Centrum locatie Elisabeth ziekenhuis, Amersfoort

Correspondentieadres:

Hr. M.T. Bousema, Afdeling dermatologie,
Meander Medisch Centrum Amersfoort,
locatie Elisabeth Ziekenhuis
Postbus 1502, 3800 BM Amersfoort
E-mail: MT.Bousema@meandermc.nl

INLEIDING

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is de meest voorkomende vasculitis bij kinderen, met een piekincidentie in de leeftijd van vier tot acht jaar. De incidentie ligt tussen de 6 en 21 per 100.000 kinderen per jaar.^{1,3} HSP is een systemische IgA-gemedieerde vasculitis van de kleine bloedvaten, waarbij arteriolen, venules en capillairen kunnen zijn aangedaan. De belangrijkste klinische kenmerken zijn palpabele purpura, buikpijn, nierafwijkingen en artritis. Over het algemeen verloopt de ziekte mild, behoeft het geen behandeling en heeft het een goede prognose.^{1,4-6} Echter, in 1-8% van de gevallen brengt HSP ernstige complicaties met zich mee.^{7,8} Buikpijn is meestal een mild symptoom, maar complicaties als bloedingen, obstructie en invaginatie van de darm zijn beschreven. Vaak zijn nierafwijkingen van voorbijgaande aard, maar in ongeveer 2% van de gevallen wordt het eindstadium van nierfalen bereikt. De purpura zijn vooral op de onderste extremiteiten gelokaliseerd en genezen spontaan na 10-14 dagen.

In ongeveer 2% van de gevallen ontstaat er een bulleuze huidafwijking, welke zich soms verspreidt over het gehele lichaam met necrose en ulceratie tot gevolg.^{5,8-10}

Vanwege twijfel over de effectiviteit is prednison als behandeling voor HSP al jaren een controversieel onderwerp. De laatste jaren is het gebruikelijk prednison voor te schrijven voor gevorderde HSP-nefropathie en buikpijn, waarbij in beide gevallen een therapeutisch effect is aangetoond.^{2,7-31} Over de toepassing van prednison bij dermatologische complicaties, zoals bullae, is weinig geschreven. Aan de hand van de volgende ziektegeschiedenissen adviseren wij met prednison te starten bij het ontstaan van een bulleuze manifestatie van HSP.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een jongen van zes jaar, werd op de kinderafdeling van een algemeen ziekenhuis opgenomen met sinds vijf dagen bestaande progressieve huidafwijkingen en milde buikpijn. Bij lichamelijk onderzoek werden erythemateuze, livide, bulleuze afwijkingen gezien, gelokaliseerd op de onderbenen en armen (afbeelding 1). De bullae waren twee dagen voor opname ontstaan. Bij aanvullend onderzoek werden >1000 erythrocyten per microliter in het urinesediment gevonden; eiwit was negatief. De diagnose HSP werd vermoed en er werden huidbiopten afgenomen. Lichtmicroscopisch onderzoek



Afbeelding 1: Onderbenen van patiënt A bij binnenkomst. Erythemateuze, livide, bulleuze afwijkingen.



Afbeelding 2. Linkervoet van patiënt A bij heropname. Multipole bulleuze afwijkingen met crusteuzе gebieden, centrale necrose en ulcera.



Afbeelding 3. Rechterhand van patiënt A bij heropname. Multipole erythemateuze, livide, bulleuze afwijkingen op de handen en enkele crusteuzе gebieden op de polsen.

toonde een uitgebreide leukocytoclastische vasculitis en immunofluorescentie toonde IgA-deposities, hetgeen de diagnose HSP bevestigde. Patiënt ging met ondersteunende therapie, fusidinezuurcrème, betamethasoncrème en paracetamol, naar huis. Vier dagen later werd patiënt heropgenomen, omdat de situatie thuis onhoudbaar was door toenemende pijn en jeuk aan de huid. Er werd behandeling met naproxen en hydroxyzine gestart. De urineafwijkingen waren geheel genormaliseerd. De huidafwijkingen waren sterk uitgebreid; multipole bullae waren aanwezig op de armen en benen met ulcera, necrose en crusteuzе gebieden (afbeelding 2 en 3). Negen dagen na het ontstaan van de blaren werd besloten om prednison in een dosis van 1 mg/kg/dag te starten. In verband met heftige pijn tijdens de verbandwisseling kreeg patiënt voorafgaand lora-zepam 0,5 mg en tramadol 25 mg. Drie dagen na start van de prednison verbeterde de huidafwijking.



Afbeelding 4. Linkervoet van patiënt A. Anderhalve maand na het begin van Henoch-Schönlein purpura. Multipole erythemateuze littekens.

Huidkweken werden verricht en waren positief voor een groep-A- β tahemolytische streptokok. Behandeling werd gestart met feneticilline. De prednison werd opgebouwd op basis van de kliniek, bij verbetering in een schema van 5 mg dosisverlaging per 5 dagen. Na 21 dagen werd patiënt ontslagen. Anderhalve maand na opname waren littekens zichtbaar (afbeelding 4).

Patiënt B, een jongen van 10 jaar, werd op de afdeling kindergeneeskunde van een algemeen ziekenhuis opgenomen met sinds acht dagen bestaande petechiën en purpura. De huidafwijkingen waren op de onderbenen begonnen en in de loop van de dagen toegenomen en uitgebreid naar de armen en liezen. De dag voor opname ontstonden er ook hemorragische bullae op de onderbenen en voeten



Afbeelding 5. Linkervoet van patiënt B bij binnenkomst. Hemorragische, bulleuze afwijkingen op de voet.



Afbeelding 6. Linkervoet van patiënt B. Anderhalve maand na het begin van Henoch-Schönlein purpura. Bijna volledig herstelde huid met nog enkele littekens.

(afbeelding 5). Patiënt had veel pijn aan de benen; er waren geen andere klachten. Bij lichamelijk onderzoek werd behalve de huidafwijking, een muzikale ejectiesouffle graad I/VI en een iets verhoogde bloeddruk gevonden. Aanvullend onderzoek toonde 81 erythrocyten per microliter en een spoor eiwit in de urine. Er werden huidbiopten afgenomen met verdenking van HSP met bulleuze afwijkingen. Het microscopisch onderzoek van de huid toonde een uitgebreide leukocytoclastische vasculitis passend bij een HSP; bij immunofluorescentie kon echter geen immuuncomplexgemedieerde vasculitis worden vastgesteld.

Op de eerste dag van de opname werd gestart met intraveneus prednison, 1 mg/kg/dag. De huidlaesies werden met fusidinezuurcrème behandeld. Als pijnstilling kreeg patiënt zowel paracetamol als naproxen en tegen de jeuk werd hydroxyzine gestart. Na start van de prednison knapte de huid snel op. Na drie dagen werd de prednison omgezet in 1 mg/kg/dag oraal en op basis van de kliniek geleidelijk afgebouwd. Na acht dagen werd patiënt ontslagen en poliklinisch vervolgd voor persisterende hematurie en proteïnurie. Na anderhalve maand was de huid bijna volledig hersteld met nog enkele littekens (afbeelding 6). Na drie maanden waren ook de urinafwijkingen genormaliseerd.

BULLEUZE HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA

In bovenstaande ziektegeschiedenissen worden patiënten beschreven met een bulleuze uiting van HSP. In de literatuur is weinig beschreven over deze dermatologische complicatie. Het is onduidelijk waarom sommige patiënten zich met bullae presenteren, maar verondersteld wordt dat het een ernstige cutane uiting van de vasculitis is.¹⁰ Kobayashi et al. onderzochten de uit de bullae afkomstige vloeistof. Hierin werden gelatinases gevonden, ook bekend als MMP-9, welke collageen type VII kunnen afbreken. Gelatinases worden onder andere uitgescheiden door polymorf nucleaire leukocyten (PMN's) die bij ernstige vasculitis aanwezig zijn aan de dermale zijde van de dermo-epidermale overgang. Door vernietiging van componenten uit

het basaalmembraan, zoals collageen type VII, kunnen blaren ontstaan.¹¹ De ernst van de vasculitis in de huid blijkt geen voorspellende waarde te hebben voor de ernst van de vasculitis elders in het lichaam.¹²

ETIOLOGIE

De etiologie van HSP is onduidelijk. Aangezien er bij HSP vaak sprake is van een verhoogde CRP-waarde, leukocytose en trombocytose, wordt verondersteld dat het wordt uitgelokt door een infectie. De stijging van C3, C4 en IgA in het serum toont de betrokkenheid van het immuunsysteem bij deze reactie.¹³ De neerslag van immuuncomplexen in de weefsels brengt een ontstekingsproces op gang met weefschade tot gevolg. In verschillende epidemiologische onderzoeken werd in 40-70% van de gevallen een bovensteluchtweginfectie als initiator voor HSP beschreven, met in de meeste gevallen de groep-A- β tahemolytische streptokok als verwekker. Ook andere micro-organismen, medicijnen en voedsel werden als etiologische factor aangewezen.^{4,6,8,13} Voor de indeling van vasculitiden worden verschillende classificatieschema's gebruikt. Volgens de *Chapel Hill Consensus Conference* (CHCC) is HSP een vasculitis van de kleine vaten met IgA-dominante immuundeposities.¹⁴ Doordat IgA zou moeten worden aangetoond met een biop, is deze classificatie minder bruikbaar in de kliniek. De criteria van het *American College of Rheumatology* (ACR) zijn ouder, maar bevatten zowel klinische als histologische informatie, waardoor de criteria beter bruikbaar zijn in de kliniek.¹⁵ Bovendien heeft later onderzoek aangetoond dat IgA in een biop de diagnose wel bevestigt, maar dit geen vereiste is.^{1,6} Het aantonen van IgA met immunofluorescentie is sterk afhankelijk van de leeftijd van de laesie. Een laesie jonger dan 24 uur heeft de grootste kans positief te zijn. Laesies ouder dan 24 uur zijn vaak negatief, aangezien immuundeposities snel worden afgebroken.¹ Dit kan verklaren waarom er bij patiënt B geen immuundeposities werden gevonden.

PATHOGENESE

De oorzaak van IgA-deposities is nog onbekend, maar de betrokkenheid in de pathogenese staat vast. Er zijn twee subklassen van IgA, IgA1 en IgA2; alleen IgA1 is betrokken bij HSP. Door problemen in de glycolysatiezone fuseren de IgA1-moleculen tot macromoleculaire complexen die neerslaan in de vaatwanden. De klinische manifestaties van HSP zijn het gevolg van uitgebreide deposities van IgA1 in voornamelijk de huid, gastro-intestinaal weefsel en het mesangium in de nieren. De neergeslagen complexen activeren de complementcascade, waardoor neutrofielen worden aangetrokken en lysosomale enzymen worden geactiveerd, met weefschade tot gevolg.^{5,16-18}

DISCUSSIE

In principe is HSP een ziekte die vanzelf overgaat en na enkele weken tot maanden geheel geneest. Door de ernstige complicaties die met HSP gepaard kunnen gaan, wordt er binnen de literatuur veelvuldig gediscussieerd over een behandeling voor HSP, waarbij prednison de meest besproken therapie is. Er zijn voornamelijk onderzoeken gedaan naar de behandeling van abdominale en renale complicaties. Wel beschreven Ronkainen et al. dat in de groep behandeld met prednison de petechiën na 7-10 dagen opvallend minder aanwezig waren.²⁷ Zij rapporteerden geen patiënten met bulleuze afwijkingen. Dit onderzoek beschreef geen meetmethode voor de huidafwijking. De behandeling van de dermatologische complicatie, de bulleuze huidafwijking, is voor zover wij hebben kunnen vinden, niet onderzocht. Bovendien komen bullae bij minder dan 2% van de kinderen met HSP voor, hetgeen de uitvoering van een gecontroleerd onderzoek naar een behandeling hiervoor ingewikkeld maakt.^{5,8,10}

In een aantal artikelen werd de bulleuze vorm van HSP en de therapie met prednison beschreven.^{10,11,19-24} Liu et al. beschreven twee patiënten bij wie na toediening van corticosteroiden na enkele dagen 'de klinische symptomen sterk verbeterden'.¹⁹ Ishii et al. gaven prednison in een dosis van 1 mg/kg/dag en verhoogden dit tot 2 mg/kg/dag. Omdat de bullae en gastro-intestinale complicaties niet verbeterden, werd prednisonpuls therapie gestart. Hierna trad spoedig verbetering op.²¹ Saulsbury beschreef twee patiënten met bullae die beiden met prednison, 1 mg/kg/dag, werden behandeld. Binnen 48 uur verbeterden de huidafwijkingen en werd geen uitbreiding van de necrose van de huid gezien.²² Ook Wananukul et al. behandelden de patiënt met bullae met prednison (2 mg/kg/dag) en beschreven complete remissie na vijf dagen.²³ Chan et al. kozen colchicine in plaats van prednison in verband met hepatitis-B-dragerschap van de patiënt.¹⁹ In de overige drie artikelen werd geen behandeling beschreven.^{10,11,24}

De pathogenese van HSP, waarbij neergeslagen immuuncomplexen een grote rol spelen, veroorzaakt naast afwijkingen in de huid, ook complicaties in de nieren en de buik.

Het effect van prednison op renale complicaties werd wel met prospectieve onderzoeken onderzocht.²⁵⁻²⁷ In het grootste en meest recente onderzoek bleek prednison in een dosis van 1 mg/kg/dag gedurende twee weken met een afbouwperiode van twee weken de ontwikkeling van nefritis niet te voorkomen, maar wel significant sneller te genezen. In de leeftijdsgroep ouder dan zes jaar was dit resultaat het duidelijkst aanwezig.²⁷ Weiss et al. vergeleken de prospectieve onderzoeken in een meta-analyse.²⁸ Een vroege behandeling met corticosteroiden (start bij het stellen van de diagnose) bleek het risico op de ontwikkeling van persistente nieraf-

wijkingen significant te verminderen. Bovendien bleek in een ander onderzoek een behandeling met prednisonpuls therapie het risico op progressie van gevorderde IgA-nefropathie significant te verminderen.²⁹ Gezien de histologische overeenkomst tussen IgA-nefropathie en HSP-nefropathie werd geadviseerd gevorderde HSP-nefropathie te behandelen met prednisonpuls therapie.³⁰

Ook de behandeling met prednison van gastro-intestinale complicaties werd in de literatuur beschreven en samengevat in 2005.³¹ Daaruit bleek een gunstige werking van prednison op de buikpijn, dat met een prospectief onderzoek onderbouwd moest worden. In 2006 werd een prospectief onderzoek verricht met 171 patiënten.²⁷ In de groep behandeld met 1 mg/kg/dag prednison was de buikpijn significant minder ernstig en korter aanwezig. Ook Weiss et al. beschreven in een meta-analyse een positief effect van corticosteroiden op de duur van de buikpijn.²⁸ Samengevat is gebruik van prednison effectief voor de behandeling van ernstige buikpijn.

Ronkainen et al. onderzochten de effectiviteit van prednison op gewrichtspijn die optreedt bij HSP. In een dagboek scoorden patiënten de hevigheid van de pijn. Binnen twee weken na diagnose bleek de gewrichtspijn significant minder ernstig te zijn bij de patiënten behandeld met prednison.²⁷

Uit bovenbeschreven ziektegeschiedenissen blijkt dat de vaak jonge patiënten met bullae over het algemeen veel pijnklachten ondervinden. Een hoge dosering van alleen paracetamol was niet voldoende. Patiënt A kreeg naast paracetamol, NSAID's en opioïden (tramadol en zelfs eenmalig morfine) toegediend. Bij patiënt B werd een NSAID (naproxen) toegevoegd. Dit zijn medicamenten die met name vanwege gastro-intestinale bijwerkingen, niet langdurig voorgeschreven dienen te worden aan kinderen. In alle bovengenoemde onderzoeken werden geen ernstige bijwerkingen van prednison beschreven.²⁵⁻²⁸ Ook dient er extra aandacht te worden besteed aan de wondverzorging zodra er bullae ontstaan. HSP geldt in geval van bullae als een blarenziekte, waarbij gespecialiseerde dermatologisch verpleegkundige blarenverzorging geïndiceerd is. Er is een duidelijk verschil in het moment waarop de behandeling met prednison bij patiënt A en B gestart werd. Bij patiënt A waren de bullae ongeveer negen dagen aanwezig. De bullae waren inmiddels kapotgegaan, met erosies en ulcera met necrose als gevolg. Dit geeft een hoog risico op infectie. Bij patiënt B werd binnen 48 uur na het ontstaan van de bullae gestart met prednison, waarop het huidbeeld snel verbeterde. Bij patiënt B werd alleen zeer oppervlakkige necrose gezien. Door de bullae in een vroeg stadium met prednison te behandelen, kunnen naar ons idee de ernst, de uitgebreidheid en de complicaties zo veel mogelijk beperkt blijven.

LITERATUUR

1. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-40.
2. Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Rodrigues Pereira R, Davin JC. Henoch-Schönlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criterias. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1648-50.
3. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197-202.
4. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch Schonlein purpura in Childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:143-53.
5. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children: report of 100 patients and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:395-409.
6. Baselga E, Drolet BA, Esterly NB. Purpura in infants and children. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:673-705.
7. Robson WL, Leung AK. Henoch-Schönlein purpura. *Adv Pediatr* 1994;41:163-94.
8. Abdel-Al Y, Hejaji Z, Majeed HA. Henoch Schonlein purpura in Arab children: analysis of 52 cases. *Trop Geogr med* 1990; 42:52-7.
9. Glasier CM, Siegel MJ, McAlister WH, Shackelford GD. Henoch-Schönlein syndrome in children: gastrointestinal manifestations. *Am J Roentgenol* 1981;136:1081-5.
10. Leung AKC, Robson WLM. Hemorrhagic bullous lesions in a child with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol* 2006;23:139-41.
11. Kobayashi T, Sakuraoaka K, Iwamoto M, Kiruhara S. A case of anaphylactoid purpura with multiple blister formation: possible pathophysiological role of gelatinase (MMP-9). *Dermatology* 1998;197:62-4.
12. Cribier B, Couilliet D, Meyer P, Grosshans E. The severity of the histopathological changes of leukocytoclastic vasculitis is not predictive of extracutaneous involvement. *Am J Dermatopathol* 1999;21:532-6.
13. Yang YH, Huang MT, Lin SC, Lin YT, Tsai MJ, Chiang BL. Increased transforming growth factor-beta (TGF- β)-secreting T cells and IgA anticardiolipin antibody levels during acute stage of childhood Henoch-Schoenlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2000;122:285-90.
14. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
15. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065-7.
16. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Paediatr* 2002;12:575-80.
17. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein Purpura. *Lancet* 2007;369:976-8.
18. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmun Rev* 2008;7:179-84.
19. Chan KHN, Tang WYM. Bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol* 2007;24:325-6.
20. Liu PM, Bong CN, Chen HH, et al. Henoch-Schönlein purpura with hemorrhagic bullae in children: report of two cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:375-8.
21. Ishii Y, Takizawa T, Arakawa H, et al. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int* 2005;47:694-7.
22. Saulsbury FT. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Dermatol* 1998;15:357-9.
23. Wanankul S, Pongprasit P, Korkij W. Henoch-Schönlein purpura presenting as hemorrhagic vesicles and bullae: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1995;12:314-7.
24. Korver AMH, Moons P. Diagnose in beeld (329). Een meisje met hemorragische bullae. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1403.
25. Mollica F, Volti SL, Garozzo R, Russo G. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr* 1992;151:140-4.
26. Huber AM, King J, McLIne P, Klassen T, Pothos M. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura. *BMC Medicine* 2004;2:7.
27. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:241-7.
28. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics* 2007;120:1079-87.
29. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;15:157-63.
30. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001;59:823-34.
31. Haroon M. Should children with Henoch-Schönlein purpura and abdominal pain be treated with steroids? *Arch Dis Child* 2005;90:1196-8.

SAMENVATTING

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is de meest voorkomende vasculitis bij kinderen. De ziekte verloopt meestal mild en heeft een goede prognose. Echter, in sommige gevallen gaat het gepaard met ernstige complicaties. Behandeling van HSP is al jaren een controversieel onderwerp. Tegenwoordig wordt prednison regelmatig voorgeschreven bij renale complicaties en ernstige buikpijn. Maar over het gebruik van prednison bij de dermatologische complicatie, de bulleuze huidafwijking, is weinig bekend. In dit artikel beschrijven we twee patiënten met een bulleuze huidafwijking als complicatie van HSP. De eerste patiënt, een jongen van zes jaar oud, presenteerde zich met HSP en sinds enkele dagen bulleuze afwijkingen op armen en benen. Dit resulteerde na enkele dagen in ulcererende laesies met necrose. Dit veroorzaakte ernstige pijn en werd behandeld met analgetica. Hij ontwikkelde een secundaire huidinfectie waarvoor behandeling met antibiotica werd gestart. Na negen dagen werd begonnen met een behandeling van 1 mg/kg/dag prednison. Hierna herstelde patiënt langzaam. De tweede patiënt, een jongen van 10 jaar, presenteerde zich met HSP en bullae. Binnen 48 uur werd intraveneus prednison in een dosis van 1 mg/kg/dag gestart. Hij herstelde spoedig. Er traden geen complicaties op. Wij adviseren om bij deze zeldzame complicatie van HSP, naast de speciale blarenverzorging en pijnstilling, te starten met 1 mg/kg/dag prednison zodra de bullae ontstaan.

SUMMARY

Henoch-Schönlein Purpura (HSP) is the most

common systemic vasculitis in childhood. HSP has a mild and self-limiting character with a good prognosis. However, it may be accompanied by severe complications. For years, treatment of HSP has been controversial. Existing data show a beneficial effect of therapy with prednisone for abdominal and renal complications, though the use of prednisone in cutaneous complications (bullous lesions) is not well established. In this article two patients with HSP with bullous lesions are described. One boy, six years old, presented with since several days progressive bullous lesions distributed on his upper and lower limbs. These resulted in ulcers and necrosis causing severe pain that needed to be treated with analgesics. He developed a secondary skin infection, which was treated with antibiotic treatment. After nine days he received 1 mg/kg/day prednisone. The other patient, a 10-year-old boy, presented with HSP and bullous lesions and received intravenous prednisone 1 mg/kg/day within 48 hours. He recovered rapidly without any complications. In conclusion, bullous lesions are a severe but rare complication of HSP. We recommend, besides analgesics and special care for the bullae to start prednisone 1 mg/kg/day as soon as bullae appear.

TREFWOORDEN NEDERLANDS

Henoch-Schönlein purpura – bullae – bulleuze huidafwijking – prednison – corticosteroiden

TREFWOORDEN ENGELS

Henoch-Schönlein Purpura – bullous lesions – hemorrhagic bullous lesions – prednisone – corticosteroids

Verkorte productinformatie Enbrel - Samenstelling: Enbrel is in de volgende verpakkingsvormen verkrijgbaar: 1) poeder voor oplossing voor injectie: 4 flacons met 25 mg etanercept en 4 voorgevulde injectiespuiten met water voor injecties en 2) oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit: 4 voorgevulde injectiespuiten met 25 of 50 mg etanercept. **Indicaties: Reumatoïde artritis:** Enbrel in combinatie met methotrexaat, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige reumatoïde artritis, waarbij de respons op disease-modifying antirheumatic drugs, waaronder methotrexaat (tenzij contra-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. Het is gebleken dat Enbrel, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressie van gewrichtsschade, zoals deze door middel van röntgen gemeten wordt, reduceert en de fysieke functie verbetert. **Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis:** Behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen van 4 – 17 jaar die een ontoereikend 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. **Plaque psoriasis:** Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. **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 extra-pulmonaire tuberculose) gemeld bij patiënten die met Enbrel werden behandeld. Patiënten dienen voordat met Enbrel gestart wordt, gecontroleerd te worden op 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 Enbrel en 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 van Enbrel en 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 verschillende maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfoma). In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfomen waargenomen in de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten. **Vaccinatie:** Levende vaccins dienen niet samen met Enbrel te worden gegeven. **Behandeling met Enbrel** zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuun antilichamen. **Hematologische reacties:** Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie (sommige met een fatale afloop) zijn gemeld bij patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met Enbrel. **Voorzichtigheid** dient te worden betracht bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van bloedzwaarteisem. **Centraal zenuwstelsel:** Ook zeer zelden zijn demyeliniserende aandoeningen van het CZS gemeld na behandeling met Enbrel. **Congestief hartfalen:** Er zijn postmarketing meldingen geweest van verergeren van congestief hartfalen (CHF), met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die Enbrel gebruikten. **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-antilichamen, macrofaagactiveringsyndroom, antineutrofile cytoplastische antistof, positieve vasculitis, epileptische aanvallen, demyelinisatie van het CZS, interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose), pruritus, angio-oedeem, psoriasisiforme huiduitslag, psoriasis (inclusief nieuwe uitbraken die met pydermie 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 lymfom erythematosis, discoidale lupus erythematosis, lupus-achtig syndroom, maligniteiten, astma, hartfalen, myocard infarct, myocard ischemie, pijn in de borst, syncope, cerebrale ischämie, hypertensie, hypotensie, cholecystitis, pancreatitis, gastro-intestinale hemorrhagie, bursitis, depressie, dyspnoe, abnormale heeling, niernisufficiëntie, nierstenen, diepe veneuze trombose, longembolie, membraneuze glomerulonefropatie, polymyositis, tromboflebitis, lever schade, parese, 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 sepsische shock, diabetes mellitus type 1 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 vergoed.** **Datum:** September 2008

Referenties: 1. SmPC Enbrel, januari 2008 2. van der Heijde D, Klareskog L, et al. Disease Remission and Sustained Halting of Radiographic Progression With Combination Etanercept and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheum* dec2007;56:3928-3939 3. Wyeth DOF, Investigational New Drug Application (INDA) filing letter re: initiation BB-IND, submitted May 28, 1992, p1 (A) 4. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1557-1562. 5. PCM van de Kerkhof et al. Etanercept 50 mg once weekly in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Jul 31 6. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712-721 7. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1987-1994.

Voor de volledige SmPC tekst zie www.wyeth.nl. Conform de gedragscode van de CGR is dit promatiemateriaal alleen bestemd voor artsen en apothekers.

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

08.ena.6.3/sep08



Hypertrichosis lanuginosa acquisita als paraneoplastische manifestatie: minder zeldzaam dan gedacht

R.I.F. van der Waal,¹ P.H.T.J. Slee,² I.A. Eland,² J.H. Schagen van Leeuwen,³ R. Timmer,⁴

F.M.N.H. Schramel,⁵ A.Y. Goedkoop,¹ S. Veersema,³ M. Los,² P.C. de Jong²

*Afdelingen Dermatologie,¹ Inwendige Geneeskunde,²
Gynaecologie,³ Maag-Darm-Lever Geneeskunde⁴ &
Longziekten⁵
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.waal@antonius.net*

INLEIDING HYPERTRICHOSE

Hypertrichose, ofwel overmatige beharing, komt voor in twee typen: hirsutisme en lanugo.¹ Hirsutisme behelst overbeharing volgens het volwassen mannelijk patroon bij vrouwen of kinderen. Het haar is daarbij van het volwassen type: dik, medulla bevattend en gepigmenteerd. Daarbij verschijnt deze beharing voornamelijk op de lichaamsgebieden die androgeengevoelige follikels bevatten, zoals de baard- en snorregio en de borst. Hirsutisme ontstaat door androgene activiteit, hetzij als gevolg van hogere androgeenspiegels in de circulatie dan wel door lokaal verhoogde gevoeligheid voor mannelijke hormonen of door een combinatie van deze twee pathofysiologische mechanismen. Lanugoharen zijn lange, geen medulla bevattende, ongepigmenteerde haren, die *in utero* groeien en die verloren gaan tijdens de laatste maanden van de zwangerschap en de eerste maanden postpartum.¹ In tegenstelling tot hirsutisme, laat het lanugotype hypertrichose geen seksespecifiek of ander verdeelpatroon zien; lanugohaar kan op ieder willekeurig lichaamsdeel optreden.

Hypertrichose kan beperkt blijven tot een bepaald gebied, doch ook nagenoeg gegeneraliseerd manifest zijn. Lanugotype hypertrichose komt meestal

voor in het gelaat, inclusief de wenkbrauwen, wimpers, het voorhoofd en de neus alsmede op de oren. De palmoplantaire, suprapubische en genitale gebieden zijn hierbij zelden betrokken.²

HYPERTRICHOSIS LANUGINOSA

Lanugotype hypertrichose kan zowel congenitaal als verworven voorkomen. Congenitale lanugohypertrichose kan normaal voorkomen bij prematuren die door vroeggeboorte niet vanaf de achtste maand in utero het fysiologisch verlies van de lanugobeharing doormaken.

Bij à terme neonaten komt congenitale hypertrichose zelden voor. Soms treedt extra lanugobeharing gedurende de eerste levensweken op. Dit kan zowel een sporadische casus betreffen als een autosomaal dominante vorm in een aantal families.^{1,3}

HYPERTRICHOSIS LANUGINOSA ACQUISITA

Verworven lanugotype hypertrichose, hypertrichosis lanuginosa acquisita (HLA), kan optreden bij metabole en endocriene aandoeningen, zoals porfyrie, hypo- en hyperthyreoïdie.

HLA kan ook door bepaalde geneesmiddelen worden geïnduceerd. Ciclosporine, glucocorticosteroiden, diazoxide, interferon, minoxidil, fenytoïne en cetuximab zijn voorbeelden van geneesmiddelen die HLA als bijwerking kunnen geven.

HLA komt ook voor in associatie met neoplasmata. Hieronder willen we stap voor stap nader ingaan op de maligniteitgeassocieerde HLA.

PARANEOPLASTISCHE MUCOCUTANE MANIFESTATIE

Zoals bekend, kunnen neoplasmata diverse klachten en symptomen induceren. Paraneoplastische mucocutane syndromen betreffen de huid- en slijmvlieksklachten en verschijnselen die geassocieerd zijn met

ie auteur (jaar)	Sexe	Lft	Ziekteproces	Primaire tumorlokalisatie	Tumortype
Turner (1865) ⁵	V	42	M	mamma	carcinoom
Lyell (1951) ⁶	V	35	M	blaas	overgangsepitheelcarcinoom
Dingley (1957) ⁷	V	56	M	ovarium	adenocarcinoom
Fretzin (1967) ⁸	M	69	M	long	anaplastisch carcinoom
Herzberg (1969) ⁹	M	65	M	galblaas	adenocarcinoom
Hensley (1969) ¹⁰	M	41	M	long	kleincellig carcinoom
Chadfield (1970) ¹¹	V	78	M	rectum	adenocarcinoom
Djajadiningrat (1970) ¹²	V	43	M	rectum	adenocarcinoom
Hegedus (1972) ¹³	V	45	M	colon	adenocarcinoom
	V	56	M	colon	adenocarcinoom
Van der Lugt (1973) ¹⁴	V	73	M	colon	adenocarcinoom
Anderson (1973) ¹⁵	M	63	M	long	plaveiselcelcarcinoom
Reinhold (1974) ¹⁶	V	60	M	colon	adenocarcinoom
Samson (1975) ¹⁷	V	66	M	endometrium	adenocarcinoom
	V	35	M	mediastinum	histiocytair lymfoom
Rzempoluch (1976) ¹⁸	V	44	M	long	anaplastisch carcinoom
Kaiser (1976) ¹⁹	V	46	M	endometrium	adenocarcinoom
Wadskow (1976) ²⁰	V	54	L	mamma	carcinoom
McLean (1977) ²¹	V	19	L	pancreas	eilandcelcarcinoom
Ikeya (1978) ²²	M	69	L	long	ongedifferentieerd carcinoom
Davies (1978) ²³	V	59	L	colon	carcinoïd
Ricken (1979) ²⁴	V	24	M	leukemie	chronisch lymfocytair
Goodfellow (1980) ²⁵	M	61	L	long	polygonaalcelcarcinoom
González (1980) ²⁶	M	71	M	blaas	overgangsepitheelcarcinoom
Shee (1981) ²⁷	M	57	M	long	adenocarcinoom
Knowling (1982) ²⁸	M	62	M	long	adenocarcinoom
	V	51	M	long	adenocarcinoom
Sindhuphak (1982) ²⁹	V	32	M	unknown primary	adenocarcinoom
Ulrich (1983) ³⁰	V	34	M	long	carcinoom
George (1983) ³¹	V	46	M	mamma	ductaal carcinoom
Price (1985) ³²	V	63	M	colon	adenocarcinoom
Kassis (1985) ³³	V	54	L	endometrium & long*	anaplastisch adenocarcinoom
Jemec (1986) ³⁴	V	48	M	lymfoom	folliculair
Skaf (1986) ³⁵	V	62	M	colon	adenocarcinoom
Hovenden (1987) ³⁶	V	76	M	long	heldercellig carcinoom
Dyall-Smith (1987) ³⁷	M	48	M	colon	adenocarcinoom
Carratalá (1987) ³⁸	V	69	M	long	adenocarcinoom
Mengori (1989) ³⁹	M	69	M	colon	adenocarcinoom
Rodriguez (1990) ⁴⁰	V	30	M	long	carcinoom
Salazar (1990) ⁴¹	M	50	M	long	ongedifferentieerd carcinoom
De Clercq (1990) ⁴²	V	58	M	mamma	ductaalcarcinoom
McKenna (1992) ⁴³	V	65	M	endometrium	adenocarcinoom
Begany (1992) ⁴⁴	V	32	M	huid	melanoom
Brinkmann (1992) ⁴⁵	M	30	L	colon	adenocarcinoom
Duncan (1994) ⁴⁶	M	69	M	nier	niercelcarcinoom
Toyoki (1998) ⁴⁷	M	75	M	rectum	adenocarcinoom
Fariña (1998) ⁴⁸	V	66	M	mamma	ductaalcarcinoom
Maier (1999) ⁴⁹	V	27	M	parotis	plaveiselcelcarcinoom
Pérez-Losada (2001) ⁵⁰	V	62	L	sarcoom	extraskeletaal Ewing sarcoom
Bauer (2001) ⁵¹	M	70	M	leukemie	acuut myeloid
Sanchez-Estella (2005) ⁵²	V	50	L	cervix	plaveiselcelcarcinoom
Lorette (2006) ⁵³	V	68	L	rectum	adenocarcinoom
Pruijm (2007) ⁵⁴	V	58	M	unknown primary	adenocarcinoom
Saad (2007) ⁵⁵	V	51	L	maag	adenocarcinoom
Wyatt (2007) ⁵⁶	M	93	M	prostaat	adenocarcinoom
Vulink (2007) ⁵⁷	V	57	M	mamma	adenocarcinoom

Lft = leeftijd in jaren; V = vrouw; M = man; L = gelokaliseerd; M = gemetastaseerd cq vergevorderd; unknown primary = onbekende primaire tumorlokalisatie; * Longcarcinoom is 4 maanden na het endometrium carcinoom gediagnostiseerd.

Tabel 1. Overzicht van alle gerapporteerde casus tot 2007.

Patiënt	Sexe	Lft	Ziekteproces	Primaire tumor lokalisatie	Tumor type
1	V	53	M	long	niet-kleincelligcarcinoom
2	V	62	M	colon	adenocarcinoom
3	V	27	M	colon	adenocarcinoom
4	V	61	M	colon	adenocarcinoom
5	V	60	L	endometrium	adenocarcinoom
6	V	56	M	mamma	adenocarcinoom
7	V	38	M	mamma	neuro-endocrien
8	V	80	L	ovarium	sex cord stroma
9	V	53	M	ovarium	sex cord stroma
10	V	63	M	bijnier	adrenocorticaal

Lft = leeftijd in jaren; V = vrouw; L = gelokaliseerd; M = gemetastaseerd cq vergevorderd

Tabel 2. Patiënten serie uit het St Antonius Ziekenhuis.⁶⁵



Afbeelding 1. Hypertrichose bij patiënt 2.⁶⁵

een onderliggend neoplasma. Voor een paraneoplastisch syndroom gelden twee criteria: 1) mucocutane afwijking en neoplasma treden ongeveer tegelijkertijd op; 2) mucocutane afwijking en neoplasma hebben ongeveer een parallel beloop.^{3,4}

HLA ALS PARANEOPLASTISCHE MANIFESTATIE

In 1865 beschreef Turner voor het eerst de associatie van HLA met een maligniteit: lanugotype hypertrichose bij een vrouw met mammacarcinoom.⁵ Sindsdien waren in de literatuur tot vorig jaar 56 patiënten gerapporteerd -zowel mannen als vrouwen- met HLA als paraneoplastisch syndroom (tabel 1).⁵⁻³⁷ Naast de associatie met maligniteiten, met gerelateerde verschijnselen als gewichtsverlies en lymfadenopathie, kan HLA daarbij vergezeld gaan van klinische verschijnselen als acanthosis nigricans, hypertrofie van de tongpapillen en glossitis.¹

HLA werd in associatie met tumoren tot recent steeds beschouwd een zeldzame paraneoplastische manifestatie te zijn, ook in onze ervaring (afbeelding 1).⁶⁴ Echter, de afgelopen drie jaren hebben wij in ons ziekenhuis tien patiënten -allen vrouwelijk- met HLA als paraneoplastische manifestatie gediagnostiseerd (tabel 2).⁶⁵ Daarmee is het totaal aantal gerapporteerde casus relatief sterk gestegen tot 66.^{5,57,65}

Opvallend is dat HLA veel vaker bij vrouwen dan bij mannen is beschreven (49:17); man:vrouw ratio (2,9:1).^{5,57,65} HLA lijkt voornamelijk op te treden in de leeftijdscategorie van 40 tot 70 jaar (gemiddelde leeftijd 53 jaar).^{5,57,65} Bij vrouwen is de meest beschreven geassocieerde maligniteit het colorectaal carcinoom, gevolgd door mammacarcinoom en longkanker (tabel 3).^{5,57,65} Bij mannen met HLA is

Primaire tumor	V	M	cum
colorectaal	13	4	17
long	8*	8	16
mamma	8	-	8
uterus	5*	-	5
ovarium	3	-	3
lymfoom	2	0	2
blaas	1	1	2
unknown primary	2	0	2
chronisch lymfocytair leukemie	1	0	1
acute myeloïde leukemie	0	1	1
pancreas	1	0	1
galblaas	0	1	1
melanoom	1	0	1
nier	0	1	1
parotis	1	0	1
Ewing sarcoom	1	0	1
cervix	1	-	1
maag	1	0	1
prostaat	-	1	1
bijnier	1	0	1
Totaal	49	17	66

V = vrouw; M = man; cum = cumulatief; * Longcarcinoom is vier maanden na het endometriumcarcinoom gediagnostiseerd,³³ beide in overzicht separaat vermeld, doch betreft uiteraard één casus in totaal.

Tabel 3. Cumulatief overzicht paraneoplastische HLA tot 2008, incl. n = 10 uit het St. Antonius Ziekenhuis (2004-2007).⁶⁵

longkanker de frequentst gerapporteerde maligniteit, gevolgd door het colorectaal carcinoom.^{5-57,65}

Dit correspondeert grosso modo met de WHO-incidentiecijfers voor maligniteiten.

De oorzaak van HLA als paraneoplastisch syndroom is vooralsnog niet opgehelderd. Hypothetisch kan gedacht worden, dat door tumoren geproduceerde cytokines niet alleen tumorgroei induceren, doch tevens aanleiding geven tot stimulatie van andere delende cellen, inclusief die in de haarfollikels. Het tegelijkertijd optreden van acanthosis nigricans zou in de richting van een insulineachtige groeifactor kunnen wijzen.⁵⁸

Ook zouden groeifactoren mogelijk in spel kunnen zijn. Fibroblast groeifactoren (FGFs) zijn beschreven in de regulatie en differentiatie van haargroei^{59,60} en aangetoond bij longtumoren. Maligne epitheliale tumoren kunnen andere groeifactoren produceren, bijvoorbeeld Wingless-eiwitten en β -catenine. Laatstgenoemd eiwit kan *de novo* haargroei bij volwassen muizen initiëren.⁶¹ Epidermale groeifactor (EGF) speelt een rol bij de regulatie van groei en ontwikkeling van de haarfollikel.⁶² Recent is voorts gebleken dat epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-antagonisten hypertrichose kunnen induceren.⁶³ Nu tevens is aangetoond, dat EGF signaalfactor is in diverse solide tumoren, zoals longkanker, zou tumorproductie van EGFR-liganden een verklaring kunnen zijn voor het optreden van HLA als paraneoplastisch fenomeen.

Tot op heden is echter geen specifieke hormonale of biochemische stoornis als pathofysiologische factor geïdentificeerd.

Paraneoplastische mucocutane aandoeningen kunnen vaak als venster fungeren voor het zicht op onderliggende interne maligniteiten. Daarbij bieden ze theoretisch tevens de mogelijkheid van vroege(re) herkenning van en interventie met betrekking tot de maligniteiten. HLA kan optreden vanaf 2,5 jaar

voorafgaand aan tot 5 jaar na diagnostiseren van de tumor. Helaas is ons bij de literatuurstudie en uit eigen ervaring opgevallen, dat de in geval van HLA gedetecteerde maligniteiten nagenoeg steeds reeds gemetastaseerd bleken ten tijde van optreden van de hypertrichose.^{5-57,65}

Succesvolle behandeling van de tumor kan echter wel tot regressie van de lanugobeharing leiden. In onze patiëntenserie verdween de HLA bij patiënte 5 (tabel 2) twee jaar na verwijdering van de primaire tumor. Bij de gemetastaseerde patiënten was de afname minder duidelijk, maar de hypertrichose verdween nooit volledig.

Het subacuuut optreden van lanugotype hypertrichose op lichaamsdelen die voorheen als 'haarloos' werden beschouwd, dient als indicator te worden opgevat voor onderliggende interne maligniteiten. Daarbij breidt het lanugohaar zich -om nog onbekende reden- meestal in craniocaudale richting uit. In de serie van tien patiënten die wij detecteerden als paraneoplastische HLA, viel ons een tot nu toe niet beschreven nieuw type paraneoplastische hypertrichose op, waarbij een zogenaamde mixed type hypertrichose bleek te bestaan.⁶⁵ Bij drie patiënten -patiënten 8,9 en 10- zagen wij namelijk een combinatie van zowel lanugohypertrichose als hirsutisme (afbeelding 2).⁶⁵ Bij deze drie vrouwelijke patiënten -met respectievelijk twee sex cord stroma tumoren van het ovarium en een adrenocorticale tumor van de bijnier als geassocieerde maligne tumor- was sprake van androgeenproducerende tumoren, die dit mixed-type hypertrichose kan hebben geïnduceerd. Zoals uit de tabellen duidelijk is, kan HLA de paraneoplastische manifestatie zijn van vele soorten kanker, maar is dit voornamelijk beschreven bij colorectale- en longmaligniteiten alsook mammacarcinoom. Bij verdenking op maligniteit geassocieerde HLA dient bij patiënten die niet bekend zijn met een neoplasma dan ook primair aan occulte maligniteiten op deze gebieden te worden gedacht. Naast een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek zijn volledig bloedbeeld, bepalingen van lever- en nierfuncties, een X-thorax, mammogram bij vrouwen, en coloscopie veelal de eerste stappen in dit kader.³

We vermoeden dat er sprake is van sterke onder-rapportage, vooral op basis van onbekendheid met dit paraneoplastisch syndroom.⁶⁵ Daar het zoals blijkt uit de literatuur voornamelijk vrouwelijke patiënten betreft, mist de clinicus practicus dit beeld in de praktijk wellicht gemakkelijk als gevolg van de beschikbaarheid voor patiënten van diverse mogelijkheden van haarverwijdering. Bestaande technieken omvatten onder andere epilieren, harsen, scheren, intense pulsed light en lasertherapie. In extenso wordt dan ook benadrukt dat, zeker bij actieve verwijdering van de hypertrichose door patiënten zelf, een grondige anamnese uiteraard van het grootste belang blijft -in combinatie met de bovengenoemde aanvullende onderzoeken- wanneer aan de diagnose HLA wordt gedacht.⁶⁵



Afbeelding 2. Mixed type hypertrichose bij patiënt 9.⁶⁵

LITERATUUR

1. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:161-79.
2. Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy. II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:147-64.
3. Cohen PR, Kurzrock R. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24:334-59.
4. McLean DI. Toward a definition of cutaneous paraneoplastic syndrome. *Clin Dermatol* 1993;11:11-3.
5. Turner M. Case of a woman whose face and body in two or three weeks' time became covered with a thick crop of short and white downy hair. *Med Time Gaz* 1865;2:507.
6. Lyell A, Whittle CH. Hypertrichosis lanuginosa, acquired type. *Proc R Soc Med* 1951;44:576-7.
7. Dingley ER, Marten RH. Adenocarcinoma of the ovary presenting as acanthosis nigricans. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1957;64:898-900.
8. Fretzin DF. Malignant down. *Arch Dermatol* 1967;95:294-7.
9. Herzberg JJ, Potjan K, Gebauer D. Acquired hypertrichosis lanuginosa: a new cutaneous paraneoplastic syndrome. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 1969;96:129-34.
10. Hensley GT, Glynn KP. Hypertrichosis lanuginosa as a sign of internal malignancy. *Cancer* 1969;24:1051-6.
11. Chadfield HW, Khan AV. Acquired hypertrichosis lanuginosa. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1970;56:30-4.
12. Djajadiningrat AP, van der Lugt L, van Gilse HA, Siddre WJ. Acquired hypertrichosis lanuginosa. *Ned Tijdschr Geneesk* 1970;114:639-41.
13. Hegedus SI, Schorr WF. Acquired hypertrichosis lanuginosa and malignancy. A clinical review and histopathologic evaluation with special attention to the 'mantle' hair of Pinkus. *Arch Dermatol* 1972;106:84-8.
14. van der Lugt L, Dudok de Wit C. Hypertrichosis lanuginosa acquisita. *Dermatologica* 1973;146:46-54.
15. Anderson G. *Paramalignant Syndromes in Lung Cancer*. London: Heinemann Books, 1973;79-86.
16. Reinhold HM, Schlüter E, Schlaak M. Hypertrichosis lanuginosa acquisita in colon carcinoma. *Inn Med* 1974;4:281-4.
17. Samson MK, Buroker TR, Henderson MD et al. Acquired hypertrichosis lanuginosa. Report of two new cases and a review of the literature. *Cancer* 1975;36:1519-21.
18. Rzepoluch E, Szczurek Z, Osiecki Z. Hypertrichosis lanuginosa acquisita in the course of bronchial cancer. *Przegl Dermatol* 1976;63:199-203.
19. Kaiser IH, Perry G, Yoonessi M. Acquired hypertrichosis lanuginosa associated with endometrial malignancy. *Obstet Gynecol* 1976;47:479-82.
20. Wadskow S, Bro-Jørgensen A, Søndergaard J. Acquired hypertrichosis lanuginosa. A skin marker of internal malignancy. *Arch Dermatol* 1976;112:1442-4.
21. McLean DI, Macaulay JC. Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with pancreatic carcinoma. *Br J Dermatol* 1977;96:313-16.
22. Ikeya T, Izumi A, Suzuki M. Acquired hypertrichosis lanuginosa. *Dermatologica* 1978;156:274-82.
23. Davies RA, Newman DM, Phillips MJ et al. Acquired hypertrichosis lanuginosa as a sign of internal malignant disease. *Can Med Assoc J* 1978;118:1090,1095-6.
24. Ricken KH. Hypertrichosis lanuginosa et terminalis acquisita and pseudo-ichthyosis acquisita as paraneoplastic syndrome in chronic lymphatic leukemia (CLL). *Z Hautkr* 1979;54:869-72.
25. Goodfellow A, Calvert H, Bohn G. Hypertrichosis lanuginosa acquisita. *Br J Dermatol* 1980;103:431-3.
26. González JJ, Ungaro PC, Hooper JW, Werk EE Jr. Acquired hypertrichosis lanuginosa: a rare manifestation of urinary bladder carcinoma. *Arch Intern Med* 1980;140:969-70.
27. Shee CD, Graham VA. Acquired hypertrichosis lanuginosa and carcinoma of the bronchus. *Thorax* 1981;36:153-4.
28. Knowling MA, Meakin JW, Hradsky NS, Pringle JF. Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with adenocarcinoma of the lung. *Can Med Assoc J* 1982;126:1308-10.
29. Sindhuphak W, Vibhagool A. Acquired hypertrichosis lanuginosa. *Int J Dermatol* 1982;21:599-601.
30. Ulrich LG, Munk-Jensen N. Acquired hypertrichosis lanuginosa. Review of literature and description of a case. *Ugeskr Laeger* 1983;145:2586-7.
31. George SL, Whitton A, Plowman PN. Hair regrowth after cancer therapy. *Hum Toxicol* 1983;2:465-72.
32. Price ML, Hall-Smith SP. Hypertrichosis lanuginosa acquisita. *Clin Exp Dermatol* 1985;10:255-7.
33. Kassis V, Kassis E, Keiding L, Thomsen HK. Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with multiple malignancies. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:1106-7.
34. Jemec GB. Hypertrichosis lanuginosa acquisita. Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1986;122:805-8.
35. Skaf RA, Anthony MM. Acquired hypertrichosis lanuginosa: a case report. *J Reprod Med* 1986;31:629-32.
36. Hovenden AL. Acquired hypertrichosis lanuginosa associated with malignancy. *Arch Intern Med* 1987;147:2013-18.
37. Dyall-Smith D, Varigos G, Thomas R. Hypertrichosis lanuginosa acquisita and adenocarcinoma of the colon. *Australas J Dermatol* 1987;28:1-6.
38. Carratalá J, Ribera M, Martin A, Niubo R. Hipertrichosis lanuginosa adquirida y cancer diseminado. *Med Clin (Barc)* 1987;88:564.
39. Mengori P, Rosales O. Hypertrichosis lanuginosa in a man with colon adenocarcinoma. *Arch Intern Med* 1989;149:471.
40. Rodriguez LV, Velasco JT, Vasconcellos R. Hypertrichose lanuginose acquise parané oplastique associée à une sclérodemie. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:605-10.
41. Salazar FM, Perez ES, Albroch JRC et al.

- Carcinoma indiferenciado bronchopulmonar asociado a esclerodermia e hipertrichosis lanuginosa. *An Med Intern (Madrid)* 1990;7:258–60.
42. De Clercq D, Iriarte Ortae JI, Reyhler M. Manifestations buccofaciales de l'hypertrichosis lanuginosa. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1990;91:465–8.
 43. McKenna KE, Hayes D, McMillan JC. Subacute cutaneous lupus erythematosus-like gyrate erythema and hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with uterine adenocarcinoma. *Br J Dermatol* 1992;127:443–4.
 44. Begany A, Nagy-Vezekenyi K. Hypertrichosis lanuginosa acquisita. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:18–19.
 45. Brinkmann J, Breier B, Goos M. Hypertrichosis lanuginosa acquisita in ulcerative colitis with colon cancer. *Hautarzt* 1992;43:714–16.
 46. Duncan LE, Hemming JD. Renal cell carcinoma of the kidney and hypertrichosis lanuginosa acquisita. *Br J Urol* 1994;74:678–9.
 47. Toyoki Y, Satoh S, Morioka G et al. Rectal cancer associated with acquired hypertrichosis lanuginosa as a possible cutaneous marker of internal malignancy. *J Gastroenterol* 1998;33:575–7.
 48. Fariña MC, Tarín N, Grilli R et al. Acquired hypertrichosis lanuginosa: case report and review of the literature. *Surg Oncol* 1998;68:199–203.
 49. Maier S, Arlt W, Wiebecke S et al. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa et terminalis in a 27-year old woman with parotid carcinoma. *Internist (Berl)* 1999;40:1323–6.
 50. Pérez-Losada E, Pujol RM, Domingo P et al. Hypertrichosis lanuginosa acquisita preceding extraskeletal Ewing's sarcoma. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:182–3.
 51. Bauer HI, Kaatz M, Elsner P. Circumscribed hypertrichosis lanuginosa in acute myeloid leukaemia. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:845–6.
 52. Sanchez-Estella J, Yuste M, Santos JC, Alonso MT. Acquired paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:459–61.
 53. Lorette G, Maruani A. Images in clinical medicine. Acquired hypertrichosis lanuginosa. *N Engl J Med* 2006;354:2696.
 54. Pruijm MC, van Houtum WH. An unusual cause of hypertrichosis. *Neth J Med* 2007;65:42,45.
 55. Saad N, Hot A, Ninet J et al. Acquired hypertrichosis lanuginosa and gastric adenocarcinoma. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:55–8.
 56. Wyatt JP, Anderson HF, Greer KE, Cordoro KM. Acquired hypertrichosis lanuginosa as a presenting sign of metastatic prostate cancer with rapid resolution after treatment. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:S45–7.
 57. Vulink AJ, ten Bokkel Huinink D. Acquired hypertrichosis lanuginosa: a rare cutaneous paraneoplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2007;25:1625–6.
 58. Cruz PDJ, Hud JAJ. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 1992;98:S82–91.
 59. Fuchs E. Beauty is skin deep: the fascinating biology of the epidermis and its appendages. *Harvey Lect* 1998–99;94:47–77.
 60. Soutter AD, Ngyen M, Watanabe H, Folkman J. Basic fibroblast growth factor secreted by an animal tumor is detectable in urine. *Cancer Res* 1993;53:5297–9.
 61. Gat U, DasGupta R, Degenstein L, Fuchs E. De novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell* 1998;95:605–14.
 62. Du X, Tabeta K, Hoebe K et al. Velvet, a dominant EGFR mutation that causes wavy hair and defective eyelid development in mice. *Genetics* 2004;166:331–40.
 63. Kerob D, Dupuy A, Reygagne P et al. Facial hypertrichosis induced by cetuximab, an anti-EGFR monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2006;142:1656–7.
 64. Slee PHTJ, Verzijlbergen FJ, Schagen van Leeuwen JH, van der Waal RIF. Acquired hypertrichosis: a rare paraneoplastic syndrome in various cancers. *J Clin Oncol* 2006;20:523–4.
 65. Slee PHTJ, van der Waal RIF, Schagen van Leeuwen JH, Timmer R, Seldenrijk CA, van Steensel MAM. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked? *Br J Dermatol* 2007;157:1087–92.

Dit artikel betreft een bewerking van het artikel *Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked?* *Br J Dermatol* 2007; 157:1087–92. Dit is akkoord conform de regelgeving en toestemming die de *British Journal of Dermatology* hieromtrent hanteert.

QUIZ



Deze persoon werd eerder gezien met diverse wratten aan de vingers, inclusief rond de nagels. Hiervoor werd therapie voorgeschreven maar patiënt klaagt nu over nagelafwijkingen welke er niet waren vóór de behandeling (afbeelding 1). Wat kan hiervoor de verklaring zijn?

Zie antwoord op pagina 28

Verkorte productinformatie Humira® (16 september 2008). Naam en samenstelling: Humira® 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / in voorgevulde pen. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab. Indications: Reumatoïde Artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op antireumatische geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, ontoereikend is gebleken en voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige en progressieve reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Polycyclaire juveniele idiopathische artritis Humira® is in combinatie met methotrexaat (of als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is) bestemd voor de behandeling van actieve polycyclaire juveniele idiopathische artritis, bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere antireumatische middelen. Artritis psoriatica Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken. Het is aangestaan dat Humira® de progressie van perifere gewrichtsschade remt zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polycyclaire symmetrische subtype van de aandoening en dat Humira® het lichamelijke functioneren verbetert. Spondylitis ankylopoetica Humira® is ook geregistreerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie. Ziekte van Crohn Daarnaast is Humira® geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn, bij patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroid en/of een immunosuppressivum; die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor inductiebehandeling zou Humira® in combinatie met corticosteroiden gegeven moeten worden. Humira® kan als monotherapie worden gegeven indien corticosteroiden niet worden verdragen of wanneer doorgaan met de behandeling met corticosteroiden niet aan de orde is. Psoriasis Humira® is tevens geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA. Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties. Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV). Waarschuwingen: Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder zowel actieve als latente tuberculose, voor, tijdens en gedurende 5 maanden na de behandeling met Humira®. De behandeling met Humira® mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Voorzichtigheid is geboden bij recidiverende infecties of predispositie voor infecties. Bij optreden van een nieuwe ernstige infectie tijdens de behandeling, dient toediening van Humira te worden stopgezet tot de infectie onder controle is. Er blijft een verhoogd risico te bestaan op ernstige infecties, waaronder pneumonie, nierbekkenontsteking, sepsis en sepsis, bij patiënten die Humira® gebruiken. In geval van vermoede latente tuberculose dient een arts met expertise op dit gebied te worden geraadpleegd. In geval van (vermoede) latente tuberculose moeten voorden en risico's van de behandeling met Humira® zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Bij latente tuberculose dient antituberculeuze therapie te worden gestart vóór de start van de Humira®-behandeling. In geval van belangrijke en/of meerdere risicofactoren voor latente tuberculose, maar een negatieve test ervoor, dient antituberculeuze therapie ook overwogen te worden; dit geldt ook voor patiënten bij wie niet zeker is of ze adequaat zijn behandeld voor een eerder geconstateerde latente of actieve tuberculose-infectie. Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira® tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie. Bij tekenen van aanhoudende/atypische symptomen van infecties of algemene zwakte, moet rekening gehouden worden met opportunistische condities. Patiënten met risico op hepatitis B infectie dienen onderzocht te worden op aanwijzingen voor een eerder doorgemaakte hepatitis B infectie voor aanvang van de behandeling met Humira®. Dragere van het hepatitis B virus dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Bij reactivering van hepatitis B, dient Humira® te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij het gebruik van Humira® bij patiënten met bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Humira® onmiddellijk te worden gestaakt. De dop van de naald bevat plantaardig rubber (latex); dit kan ernstige allergische reacties veroorzaken bij patiënten die gevoelig zijn voor latex. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten in patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten. Na het in de handel brengen zijn er zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met Humira®; enkele van deze gevallen deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor de ziekte van Crohn gekijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om patiënten met een achtergrond van maligniteiten met Humira® te behandelen en bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten en zwaar rokende patiënten. Alle patiënten dienen vóór en tijdens de behandeling te worden onderzocht op niet-melanoom huidkanker. Patiënten die Humira® gebruiken dient geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te krijgen indien zij symptomen ontwikkelen die duiden op bloedyscrasie. Stopzetten van het gebruik van Humira® dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen. Patiënten die Humira® gebruiken kunnen gekijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Bij polycyclaire juveniele idiopathische artritis indien mogelijk vóór starten van Humira benodigde vaccinaties toedienen. Bij het gebruik van Humira® bij patiënten met mild hartfalen (NYHA klasse I/II) is voorzichtigheid geboden; bij nieuwe of verslechterende symptomen van congestief hartfalen dient de behandeling met Humira® te worden gestaakt. Als een patiënt na behandeling met Humira® symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupsachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Humira® niet langer gegeven worden. De combinatie van Humira met ankinra wordt niet aanbevolen. De combinatie van Humira met abatacept wordt niet aanbevolen. Er dient rekening gehouden te worden met de halfwaardetijd van adalimumab (≈ 14 dagen) als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Humira® gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Bijwerkingen: Zeer vaak ($\geq 1/10$) komen voor: injectieplaatsreacties. Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): duizeligheid, hoofdpijn, neurologische gewaarwordingsstoornissen, hoest, nasofaryngeale pijn, diarree, buikpijn, stomatitis en monculera, misselijkheid, uitstap, pruritus, skeletspierpijn, lage luchtweginfecties, virale infecties, candidiasis, bacteriële infecties, bovenste luchtweginfectie, pyrexie, vermoeidheid, verhoogde leverenzymen. Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) komen voor: verhoogd bloedcreatininefosfatasie, verlengde geactiveerde gedeeltelijke tromboplastinetijd, aanwezigheid van autoantilichamen, artmieën, tachycardie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, lymfadenopathie, leukocytose, lymfopenie, syncope, migraine, tremor, slaapproblemen, visusstoornissen, blaas- en urinewegsymptomen, urticaria, psoriasis, ecchymose en toegenomen blauwe plekken, purpura, dermatitis en eczeem, haaruitval, hypokaliëmie, toegenomen lipiden, verstoorde eetlust, hyperurkemie, opportunistische infecties, sepsis, absces, gewrichtsontsteking, huidinfectie, oppervlakkige schimmelinfecties, toevallige verwonding, verslechterde genezing, benigne huidspilheeltumor, hypertensie, blozen, hematoom, pijn op de borst, oedeem, griepachtige aandoening, systemische lupus erythematosus, angio-oedeem, geneesmiddelovergevoeligheid, stoornissen in de menstruatyclus en uterine bloedingstoornissen, stemmingswisselingen, angst. Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) komen voor: hartstilstand, kranslagaderinsufficiëntie, angina pectoris, pericarditis, congestief hartfalen, palpities, pancytopenie, purpura die verband houdt met idiopathische trombocytopenie, multipale sclerose, gelaatsparalyse, panofthalmie, iritis, glaucoom, gehoerverlies, linnitus, longoedeem, faryngeaal oedeem, pleurale effusie, pleuritis, pancreatitis, darmstenose, colitis, enteritis, oesofagitis, gastritis, procturie, nierpijn, erythema multiforme, panniculitis, rhadomyolyse, schildklier-aandoening, hypercalcëmie, hypocalcëmie, fasciitis necroticans, virale meningitis, diverticulitis, wondinfectie, lymfoom, organumoren, maligne melanoom, pleuropleuriscarcinoom van de huid, bloedvatafsluiting, aortastenose, tromboflebitis, aneurysma aortae, seruziekte, hooikoorts, levernecrose, hepatitis, leververvetting, cholelithiasis, verhoogd bilirubine in het bloed. Verder zijn gemeld: dampfermatie, reactiviteit van hepatitis B, demyelinisatie (waaronder oogzenuwontsteking en syndroom van Guillain-Barre), interstitiële longziekte, inclusief longfibrose, cutaneuze vasculitis, anafylaxie, hepatosplenisch T-cellymfoom. Zie voor volledige productinformatie de goedgekeurde SmPC. Farmacotherapeutische groep: selectieve immunosuppressiva. Alleverstatus: U.R. Registratienummers: EU/1/03/256/001-10 Vergoeding: Humira® wordt, onder bepaalde voorwaarden, volledig vergoed in het kader van het GVS voor de indicaties reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ziekte van Crohn, visusbedreigende uveïtis, spondylitis ankylopoetica en plaque psoriasis. Registratiehouder: Abbott Laboratories Ltd. Queenborough, Kent ME11 5EL, Verenigd Koninkrijk. Neem voor vragen contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder: Abbott B.V., Siriusdreef 51, 2132 WT Hoofddorp. Telefoonnummer: 088 - 82 22 688.

HUMIRA
adalimumab

Abbott
Immunology

LEERZAME ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Mijn kind heeft bulten onder de voeten!

I.J.A. de Bruin¹, R.W.A Janssens², M.M.B. Seyger³

¹ Co-assistente, afdeling Dermatologie UMC St. Radboud, Nijmegen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch/Boxtel

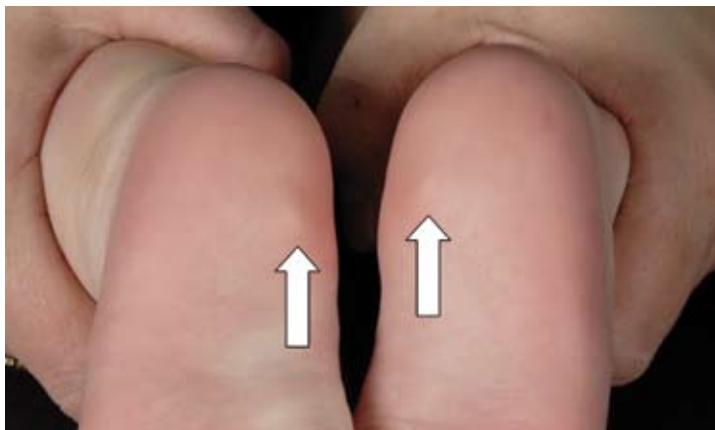
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie UMC St. Radboud, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. M.M.B. Seyger,
Afdeling Dermatologie, UMC St. Radboud,
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
E-mail: M.Seyger@derma.umcn.nl



Afbeelding 1. Vlak voor de hiel bilaterale, symmetrische, subcutane, huidkleurige nodi.



Afbeelding 2. Vlak voor de hiel bilaterale, symmetrische, subcutane, huidkleurige nodi.

CASUS

Een meisje van tien maanden heeft sinds de geboorte symptomloze onderhuidse bulten ter hoogte van beide voetzolen. De plekken zijn sinds de geboorte niet veranderd. Ze is overigens gezond en ontwikkelt zich normaal. De ouders zijn ongerust en vragen zich af of een operatie noodzakelijk is.

Bij lichamelijk onderzoek werd aan de mediale zijde van de voetzool, vlak voor de hiel, aan beide zijden een symmetrische subcutane huidkleurige, zachte, mobiele nodus gezien met een diameter van ongeveer 1 cm. Dit beeld past bij *precalcaneal congenital fibrolipomatous hamartoma* (PCFH).

PCFH is een benigne aandoening die bij de geboorte aanwezig is of in de eerste maanden ontstaat. Het zijn meestal bilaterale, symmetrische nodi, gelokaliseerd in het mediale posterieure deel van de voetzool. Vaak zijn het zachte, mobiele, huidkleurige, niet-jeukende en niet-pijnlijke nodi. Er zijn geen associaties met andere afwijkingen bekend. Mogelijk speelt een genetische component een rol. De literatuur vermeldt dat de laesies persisteren en weinig groeien of veranderen. Behandeling is niet noodzakelijk. Herkenning van dit beeld voorkomt onnodige onderzoeken en onrust bij ouders.

Diagnose

Precalcaneal congenital fibrolipomatous hamartoma.

SUMMARY

My child has lumps under her feet! A 10-month old girl presented with bilateral nodules under her feet. The diagnosis was precalcaneal congenital fibrolipomatous hamartoma.

Ecthyma gangraenosum

M.W.H. Timmermans¹, T.J. Stoof²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

VU Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Drs. M.W.H. Timmermans, aios dermatologie,

VU Medisch Centrum

De Boelelaan 1117,

1081 HV Amsterdam,

E-mail: mwh.timmermans@vumc.nl



Afbeelding 1: klinisch beeld, dag 1.



Afbeelding 2: klinisch beeld, dag 2.

INLEIDING

Ecthyma gangraenosum betreft een huidaandoening waarbij occlusie van subcutane vaten ontstaat ten gevolge van proliferatie en infiltratie van opportunistische organismen (veelal *Pseudomonas aeruginosa*).¹⁻⁶ Uiteindelijk kan dit leiden tot necrose van de huid. Snelle herkenning van dit beeld kan uitbreiding en fatale afloop voorkomen. Wij zullen voor u een casus beschrijven en vervolgens de pathogenese en literatuur bespreken.

ANAMNESE

Een Grieks jongetje van 15 maanden, immuuncompromitteerd na chemotherapie in verband met recent gediagnosticeerde hemofagocyttaire lymfocytose, werd behandeld met meropenem intraveneus (breedspectrum- β -lactamantibioticum) vanwege koorts e.c.i. Tijdens opname ontwikkelde hij pijnlijke oppervlakkige wondjes op de billen. Een wondkweek liet *Pseudomonas aeruginosa* zien. Enkele dagen later bleek er forse uitbreiding van de wonden en zagen wij patiëntje in consult tijdens opname op de kinderintensivereafdeling alhier (afbeelding 1). Sinds één dag had hij een *Pseudomonas-aeruginosasepsis* ontwikkeld. Na het ontwikkelen van de sepsis en het bekend worden van de multiresistente verwekker, werd gewicht naar de combinatie tobramycine, vancomycine en ciprofoxacin.

Dermatologisch onderzoek (afbeelding 1, 2)

Bij dermatologisch onderzoek zagen wij hemorrhagische oppervlakkige ontvellingen en dreigende necrose op de nates (afbeelding 1); binnen twee dagen ontwikkelde zich volledige, sterk gedemarkeerde necrose (afbeelding 2).

Histologisch onderzoek

Forse dermale necrose en zeer veel bacteriën. Er waren geen aanwijzingen voor schimmels. Het beeld zou kunnen passen bij een septische dan wel hemorrhagische vasculitis.

Aanvullend microbiologisch onderzoek

Uit een huidbiopt werd een multiresistente *pseudomonas-aeruginosa*-bacterie gekweekt.

Diagnose

Ecthyma gangraenosum

Therapie en beloop

Gezien de immuungecompromitteerde status van patiënt, de onderliggende comorbiditeit en nauwelijks uitbreiding na diagnosestelling werd, ondanks aanbevelingen voor excisie in de literatuur, toch gekozen voor een expectatief beleid. Uiteraard werd wel uitgebreid antibiotisch behandeld. Na een succesvolle stamceltransplantatie elders ter behandeling van zijn hemofagocyttaire lymfocytose gaat het momenteel relatief goed met patiënt, de gedemarkeerde wonden op de nates worden langzaam kleiner.

Bespreking

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een necrotiserende fasciitis, mucormycose of ecthyma gangraenosum. Ecthyma gangraenosum betreft klassiek een huidmanifestatie van een pseudomonasinfectie al dan niet met sepsis. In de literatuur worden de perianale regio en de extremiteiten als voorkeursplaatsen beschreven, voornamelijk bij immuungecompromitteerde kinderen.^{1,4} De mortaliteit van pseudomonas-aeruginosasepsis bij immuungecompromitteerden bedraagt 10-20%.³ Klassieke verwekker is *Pseudomonas aeruginosa*, maar ecthyma gangraenosum is ook beschreven bij andere pseudomonaspecies en bij bijvoorbeeld *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Candida albicans*, mucormycose en aspergilluspecies.

Vasculaire occlusie op basis van vaso-invasieve micro-organismen zoals hierboven beschreven is een microvasculair occlusiesyndroom. Van dit syndroom bestaan vele vormen; op basis van pathofysiologische mechanismen kan men de volgende 'subtypen' onderscheiden:³ occlusie van vaten door vasoinvasieve micro-organismen (onder andere ecthyma gangraenosum), occlusie op basis van trombo-cytenplugs (onder andere heparinenecrose), koude gerelateerde agglutinatie (onder andere cryoglobulinemie), systemische trombo-embolievorming (onder meer lupus anticoagulans, antifosfolipidenantili-chaam), vasculaire coagulopathie, embolisatie- of kristaldepositie (bijvoorbeeld cholesterolembolie), rodebloedcelocclusiesyndromen (onder andere sikkelcelziekte) en ten slotte zijn er niet nader te specificeren subtypen (bijvoorbeeld cutane calciphylaxis).

LITERATUUR

1. Khalil BA, Baillie CT, Kenny SE, Lamont GC, Turnock RR, Pizer BL, van Saene HT, Losty PD. Surgical strategies in the management of ecthyma gangrenosum in paediatric oncology patients. *Pediatr Surg Int* 2008; 24(7):793-7.
2. Chan YH, Chong CY, Puthuchery J, Loh TF. Ecthyma gangrenosum: a manifestation of *Pseudomonas sepsis* in three paediatric patients. *Singapore Med J* 2006; 47(12):1080-3.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology, 2nd edition*. Elsevier Limited, 2008: 323,331,336,1093.
4. Boisseau AM, Sarlangue J, Perel Y. Perineal ecthyma gangrenosum in infancy and early childhood: septicemic and nonsepticemic forms. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:415-18.
5. Duman M, Ozdemir D, Yis U, Koroglu TF, Oren O, Berktaş S. Multiple erythematous nodules and ecthyma gangrenosum as a manifestation of *Pseudomonas aeruginosa sepsis* in a previously healthy infant. *Pediatric Dermatology* 2006;23(3):243-6.
6. Reich HL, Williams Fadely W, Naik NS, Honig PJ, Yan AC. Nonpseudomonal ecthyma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:S114-7.

SAMENVATTING

Ecthyma gangraenosum, een cutane uiting van pseudomonasinfectie of -sepsis, kan snel uitbreiden en is potentieel fataal indien het niet direct herkend en behandeld wordt. Volledige chirurgische excisie gecombineerd met antibiotische behandeling wordt aanbevolen.

SUMMARY

Ecthyma gangrenosum, a known cutaneous manifestation of *Pseudomonas* infection or sepsis, is a rapidly spreading and potentially fatal condition if not recognized promptly. Complete surgical excision with antibiotic treatment is recommended.

TREFWOORDEN

Immuungecompromitteerd, *Pseudomonas aeruginosa*, necrose

KEYWORDS

Immunocompromised, *Pseudomonas aeruginosa*, necrosis

HUID, SEKS EN CURIOSA

Omslagkunde

Door F. Meulenberg¹ en J.J.E. van Everdingen²

¹ *Publicist en in deeltijd als onderzoeker 'ethiek en fictie' verbonden aan de afdeling Medische ethiek en filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.*

² *Dermatoloog en directeur NVDV*

Correspondentieadres:
f.meulenberg@erasmusmc.nl

De NVDV lanceert een nieuw gezicht. De website en het tijdschrift ondergingen een facelift. Omslag na omslag werd ontworpen, totdat er uiteindelijk twee overbleven (zie illustraties). Eén ding stond van meet af aan vast: voortaan komt er een illustratie op het omslag en die moet iets met kunst zijn. De achterliggende gedachte was tweeledig: een foto moet de relatie met de dermatologie tot uitdrukking brengen, en studenten, assistenten en dermatologen moeten altijd op verschillende manieren naar de huid kunnen kijken. Een combinatie van kunst en kunde. Wat lelijk is, kan ook mooi zijn. Wat weerstand oproept, kan ook aantrekken. Het is een aanzet tot of verdieping van leren omgaan met 'coping'. Hoofdredacteur Pieter van der Valk en uitgever Hans Groen gingen niet over één nacht ijs, en vroegen om onze expert opinion. Op onze beurt hielden we een mini-enquête onder 25 dermatologen. Hier volgt een geanonimiseerd verslag van onze bevindingen. Maar eerst kijken we naar de twee illustraties die overbleven; een portret van een oude man die vele dermatosen meezeult en een masker waar veel dermatosen achter schuil gaan.

VERDER NEUZEN

In het eerste kunstwerk neemt de neus een prominente plaats in. Laten wij ons daarop concentreren. Mensen communiceren met elkaar primair via de huid. Het eerste contact is het huidcontact met de zogende moederborst. De geurmoleculen wijzen de boreling de weg naar de tepel. In de loop der tijd komen daar oogcontact en geluidsoverdracht bij. Later spelen geuren een andere rol. Zij ontglijden de spelonken van de huid om een ander kond te doen van hun boodschap. Speciale klieren in de oksels en rond de genitalia produceren het zweet dat

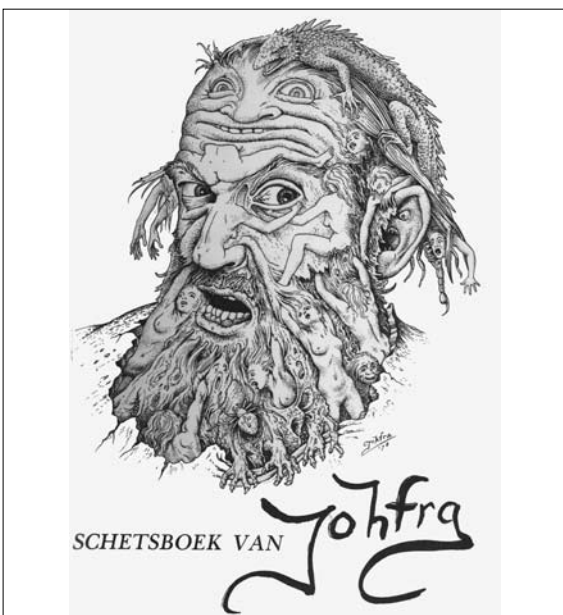


verantwoordelijk is voor iemands lichaamsgeur. Het secreet krijgt zijn geur door de omzetting van eiwitten door micro-organismen in en op de huid. De relatie tussen genitalia, neus en huid gaat verder dan het uitwisselen van geurmoleculen. Naast een aromatische interactie is er een anatomische analogie die een relatie doet vermoeden tussen neus en geslachtsorganen. Zoals de mannelijke genitalia uitstulpingen zijn van de huid waarlangs en waarin de testikels na de geboorte afdaalden, zo beschouwen ontogenetici de reukzin als een uitstulping van het brein dat is afgedaald tot boven in de neus. De gelijkenis doortrekkend, zijn de inwendige neus en vagina te beschouwen als dermale instulpingen. Die gedachten zijn in andere woorden terug te vinden bij Roald Dahl die de geslachtsdaad vergelijkt met neuspeuteren en Isabel Allende die beschrijft hoe een vrouw aan de neus van een man ziet hoe het zaakje er bij hangt. Vaak gaat aan het kijken het voelen en ruiken vooraf. Want is het niet zo dat, ten gevolge van laatste restjes preutsheid, geliefden vaak eerder weten hoe de geslachtsdelen van de ander aanvoelen dan hoe ze er uitzien? De neus en de genitaliën hebben, net als lichaams-

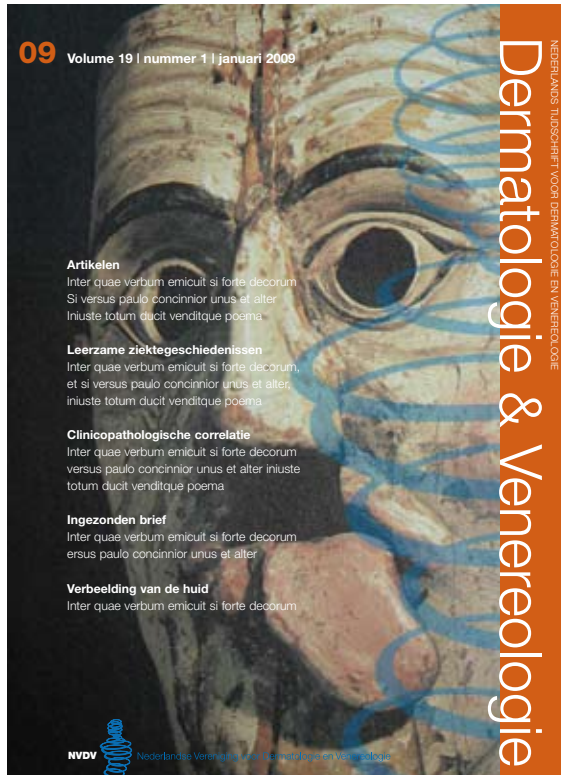
haartjes en tepels, erectiële eigenschappen. Behalve een uiterlijke analogie in anatomische zin zijn er ook aromatische verschijnselen die een relatie doen vermoeden. Als zowel de reukzin als de geurverspreiding van de geslachtsorganen niet of onvolgende tot ontwikkeling komen, spreekt men van het olfacto-genitale syndroom, ook wel het syndroom van Kallmann genoemd naar de persoon die deze combinatie van afwijkingen als eerste beschreef. Zo bevat de Ayurveda, het heilige boek der Hindoe's, een passage met seksuele opwinding als oorzaak van neusafscheiding. Rond de eeuwwisseling hebben verschillende wetenschappers aan de naso-genitale relatie een perverse betekenis toegekend. Onder wie Freud, die seksuele aberraties in verband bracht met een toegenomen neusafscheiding en hierop zijn behandeling met cocaïne baseerde.

'Ook in de Nederlandse literatuur is in die tijd veelvuldig geschreven over een vermeende relatie tussen beide slijmvliezen en werden seksuele excessen als een van de oorzaken van een neusafscheiding beschouwd. Burger gaf hier een voorbeeld van in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* van 1893. Hierin refereerde hij aan een man die onmiddellijk na de geslachtsdaad last kreeg van een vermeerderde slijmafscheiding uit de neus-keelholte. Ook het omgekeerde kwam volgens Burger regelmatig voor: neusbloedingen bij vrouwen tijdens de menstruatie of de genezing van amenorroe door verwijdering van een slijmvlieswoekering op het uiteinde van de onderste neusschelp.'

Het is aannemelijk te veronderstellen dat de reukzin een atavisme is uit de tijd dat de voorlopers van de mens nog in zee leefden. In die zin zijn we nog steeds vissen.



Een illustratieve onderbouwing van de naso-genitale relatie. (Bron: uitgever Omniboek Den Haag: wij hebben deze bron niet kunnen vinden om toestemming te vragen.)



MASKERADE

Het tweede kunstwerk is een masker. Zo veel als de eerste illustratie bloot geeft, zoveel wordt op de twee verborgen gehouden. Misleiding en bedrog zijn niet slechts uitwassen van de maatschappij, maar vormen een essentieel onderdeel van het leven op aarde. De natuur zit er vol mee: een bloem die naar rottend vlees ruikt, opdat een aasvlieg haar bevrucht, een koekoek die zijn eieren in het nest van een ander legt en een rups die met zijn lichaam de uitwerpselen van een vogel nabootst, in de hoop dat deze een andere maaltijd kiest. Parasieten 'vermommen' zich met antigenen van de gastheer en zetten daardoor de cellen van het afweersysteem op het verkeerde been. De bloedzuigende huidparasieten gaan zelfs zo ver dat ze anestetica inspuiten voordat zij aan hun bloedmaaltijd beginnen, opdat wij de pijn en jeuk die zij oproepen, zo min mogelijk voelen. De belangen van prooi en roofdier, van parasiet en gastheer, staan lijnrecht tegenover elkaar. De één zijn dood is de ander zijn brood. Misleiding is het, één grote maskerade.

De meest primitieve functie van een masker is het misleiden van een tegenstander, vergelijkbaar met de mimicry in het planten- en dierenrijk. Een angstig dier maakt zich als het ware een masker, waardoor het niet van zijn omgeving is te onderscheiden of juist imponanter en vervaarlijker overkomt. Ook de mens bezit rudimenten van een kameleontische huidfunctie, die sinds de oertijd bij de verdediging tegen vijandelijke prikkels zijn betrokken. Als oude huidreflexen zijn ze terug te vinden in het schaamrood van de kaken, het zweten, het rillen en het rijzen van haren bij angst.

Maskers hebben slechts één ding met elkaar ge-

meen, namelijk dat zij het gezicht en soms ook de achterliggende uitdrukkingen en intenties verbergen of juist versterken. De maskers van de toneelspelers in de klassieke Griekse tragedies hadden waarschijnlijk oorspronkelijk een mystieke betekenis. Ze hadden voor de ogen en de mond een opening die de gelaatsmimiek sterk belemmerde. De tragedies werden opgevoerd ter ere van Dionysus en behandelden psychologische, ethische en religieuze kwesties, meestal aan mythes ontleend.

Ziektemaskers zijn maskers die op de een of andere wijze betrekking hebben op ziekten of de beoogde genezing van zieken. In de Indiaanse culturen was het dragen van een ziektemasker voorbehouden aan de sjamaan. Deze medicijnman nam passende maatregelen bij ziekten waarvan de oorzaak gemakkelijk kon worden geduid, zoals bloedingen en botbreuken. Bij ziekten met een duistere oorzaak (veelal infectieziekten, zoals tyfus, malaria, cholera en pokken) moest hij zijn toevlucht nemen tot magische handelingen en bezweringen. De maskers stelden hierbij een ziektedemon voor die de sjamaan trachtte te verdrijven.

VAN BLOEMKOOL TOT WURGSEKS

Dan nu de resultaten van de korte enquête onder een beperkt aantal dermatologen naar aanleiding van de twee geselecteerde illustraties. De openingsvraag luidde: "Wat zie je?" Hier de reacties op illustratie 1:

- Rhinophyma (in de vorm van een penis);
- Hypertrichose;
- Alopecia androgenetica;
- Een huidkleurige naevus naevocellularis;
- (Li) temporaal een solide BCC;
- Livide huidskleur van neus en gelaat, wijzend op acrocyanose;
- Een ader over de neusrug. De combinatie van versterkte venetekening en acrocyanose doet vermoeden dat hier sprake is van het vena cava superior syndroom;
- Psoriasis capitis;
- Hypertrichose;
- Syfilis.

Hier nu een kort overzicht van de diagnostische blik van ons panel op illustratie 2:

- Actinische keratosen (op een door de zon beschadigde huid); of moet ik dit gezien het verdelingspatroon van de afwijkingen op het voorhoofd zien als seborroïsch eczeem;
- Rosacea;
- Ziekte van Bell (niet echt een dermatologische aandoening tenzij in het kader van het Syndroom

van Melkersson Rosenthal maar dat is op deze foto niet goed te diagnosticeren);

- Holle ogen en een uitgestoken tong (wurgseks?);
- Een maskergelaat (passend bij Parkinson);
- Hazenlip met atrofische glossitis;
- Houtworm;
- Reuzencomedonen;
- Alopecia areata (wimper- en wenkbrauwtoeage);
- Sclerodermie: sclerodermia 'en coup de sabre';
- Chloasma;
- Stuccokeratosen;
- Lastig door craquelé (eczeem?) aspect: wordt hier bedoeld op liplick dermatitis na CVA/TIA waardoor tong linksaf slaat?

Op de tweede vraag ("Waar gaat je voorkeur naar uit?") bleek de man met de neus het beter te doen dan de persoon met het masker. Hier volgen enkele reacties. Dermatoloog 1 schreef: 'Erg chic. *Ovidius Naso* vind ik persoonlijk meer aanspreken en meer passen bij ons visuele vak, dan het wat abstractere aspect van de Persona (red. Latijn voor masker) op de tweede afbeelding'. Dermatoloog 2 reageerde anders: 'De kaft met het masker is erg heftig, erg "in your face" als je begrijpt wat ik bedoel. Het masker springt erg naar je toe, op een onaangename manier.' Ook dermatoloog 3 kiest meer bewust voor de man met de 'penis'. 'Niet om tegendraads te zijn', betoogt hij, 'maar juist die afbeelding leert dermatologen (in opleiding) op meer manieren naar de huid te kijken'. Dermatoloog 4 antwoordde 'het lijkt meer een kunsttijdschrift', waarop wij terugschreven 'de hoofdredacteur en de uitgever willen graag iets met kunst,' en hij toevoegde: 'in dat geval is de eerste wel geschikt omdat het overduidelijk een Nederlands schilderij is. De donkere achtergrond is ook mooi en het portret is met een duidelijk talent voor observatie gemaakt hetgeen goed past bij een dermatologisch tijdschrift.' Dermatoloog 5 ziet geen van beide illustraties zitten: 'Als eerste indruk vind ik beide omslagen weezinwekkend. Als mijn kinderen een dergelijke omslag op tafel zien liggen, worden ze acuut misselijk; het bevestigt hun mening dat dermatologie een vies vak is. Ik heb zelf dan een lichte voorkeur voor de 2e omslag.'

Enquêtes hebben een belangrijk voordeel: het helpt bij de besluitvorming. Nog belangrijker is een ander voordeel: zoveel mensen, zoveel meningen. Is dat prettig? Ja, zeer zelfs. Want door al die tegenstrijdige adviezen kon de hoofdredacteur uiteindelijk kiezen voor de omslag die hij zelf het mooiste vond. Gezien het rumoer dat de man met de penis in casa dermatologica teweeg zal brengen, adviseren wij hem wel jaarlijks van jas te wisselen.

QUIZ

ANTWOORD

Patiënt kreeg Efidix® (5-fluorouracilcrème) voorgeschreven waardoor subunguale onycholyse is opgetreden. Dit is een bekende complicatie van 5-fluorouracilcrème wanneer het wordt toegepast rond de nagel. Hiervoor moet de patiënt gewaarschuwd worden. Volledig herstel volgt na staken.

DERMATOLOGIE IN BEELD

Een 70-jarige man met huiduitslag na afronding van capecitabinekuur

M.J. Agterof¹, M. Los²

¹ AIOS Interne Geneeskunde

² Internist-oncoloog

Afdeling Interne Geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Correspondentieadres:

Mevrouw drs. M.J. Agterof

Afdeling Interne Geneeskunde

St. Antonius Ziekenhuis

Postbus 2500

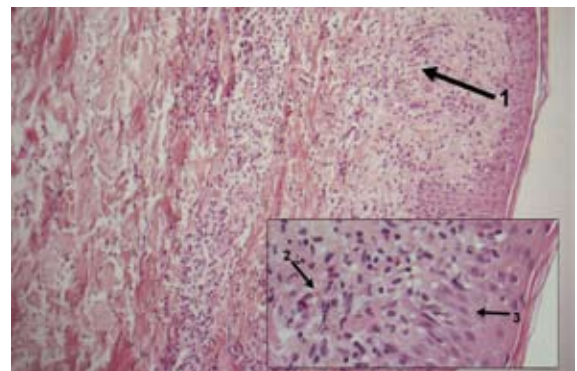
3430 EM Nieuwegein

E-mail: m.agterof@antoniushuis.net

Een 70-jarige man kwam op de polikliniek met een pijnlijke, erythemateuze huiduitslag sinds enkele dagen. Aanvankelijk deed zich dit voor in de flanken, maar al snel breidde de uitslag zich uit over het gehele lichaam (afbeelding 1). Er werden erythemateuze, wegdrukbare macula gezien, met daarbij enkele papels en geruptureerde vesikels. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een herpeszoster-



Afbeelding 1. Erythemateuze, wegdrukbare macula met enkele papels en geruptureerde vesikels over het gehele lichaam.



Afbeelding 2. Perivasculaire ontsteking (pijl 1) met eosinofiele granulocyten (pijl 2) en grensvlakdermatitis (pijl 3).

infectie dan wel aan een geneesmiddelreactie. Patiënt had gedurende vijf weken capecitabine (een pro-drug van 5-fluoro-uracil) geslikt in het kader van neoadjuvante chemoradiatie bij een T₃N₁-rectumcarcinoom. Deze combinatiebehandeling was enkele dagen voor aanvang van de huiduitslag juist afgerond.

Na afname van een huidbiopt werd behandeling gestart met valaciclovir driemaal 1 g per os en clobetasolcrème. Het huidbiopt toonde een perivasculaire ontsteking en grensvlakdermatitis, passend bij een geneesmiddelreactie. Er waren geen aanwijzingen voor herpes (afbeelding 2).

Een dergelijke geneesmiddelreactie op capecitabine is zeer ongewoon en opmerkelijk door zijn uitgebreidheid, als ook door de manifestatie pas na beëindiging van de kuur. Aanvankelijk knapte het huidbeeld maar langzaam op. Na een prednisolonkuur van tien dagen genas de toxicodermie restloos. De dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-activiteit in de mononucleaire cellen was normaal.

Aansluitend vond rectumamputatie plaats vanwege het carcinoom. In het resectiepreparaat waren slechts enkele veldjes tumorweefsel aanwezig. Alle lymfeklieren waren vrij van tumor.

Diagnose

Geneesmiddelreactie op capecitabine.

Dankbetuiging

Dr. P.C. de Bruin, patholoog, beoordeelde het huidbiopt.

Huidlaesies door capecitabine: ongewenste geneesmiddelreactie?

M. Los¹, R.I.F. van der Waal²

¹ Internist-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde.

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.waal@antoniushuis.net



Afbeelding 1. AK's zichtbaar tijdens capecitabinekuuren.



Afbeelding 2. AK's in regressie tussen de capecitabinekuuren.

Een 73-jarige vrouw had een resectie ondergaan van een pT4N1Mx matig gedifferentieerd adenocarcinoom van het sigmoïd. Haar overige relevante medische voorgeschiedenis vermeldde sinds enkele jaren onbehandelbare, idiopathische axonale sensorimotore polyneuropathie.

Vanwege haar neuropathie werd bij adjuvante chemotherapie afgeweken van combinatie van oxaliplatin met capecitabine, omdat oxaliplatin geregeld neuropathie induceert. Adjuvante chemotherapie bestond dan ook uit capecitabine-monotherapie: acht kuren tweemaal daags 1800 mg gedurende twee weken, gevolgd door een week rust. Tijdens deze chemotherapie met capecitabine, een prodrug van 5-fluoro-uracil, ontwikkelde patiënte erythemasquameuze maculae op het coeur en beide armen (afbeelding 1). Ook tijdens de volgende kuren capecitabine trad deze dermatose herhaaldelijk op. Steeds regredieerden de huidlaesies spontaan in een week na afronden van deze kuren (afbeelding 2), zodat een geneesmiddelreactie op capecitabine werd vermoed.

Histopathologisch onderzoek van een afgenomen huidbiopt toonde het beeld van actinische keratosen (AK's), geen eosinofielen. Deze dermatose is geïnterpreteerd als het manifest worden van voordien subklinisch aanwezige AK's, zoals ook topicale applicatie met 5-fluoro-uracil in de dermatologie toegepast kan worden als diagnosticum om (meer) actinische schade klinisch zichtbaar te maken of te behandelen.

Bij patiënten die capecitabine gebruiken, dient men dan ook bedacht te zijn op een toename of 'nieuwe' klinische manifestatie van AK's. Capecitabine is overigens niet geregistreerd als diagnosticum noch als therapeuticum voor AK's.

Diagnose

Geneesmiddelreactie op capecitabine dat de subklinische AK's manifest maakte.

REFERATEN

Naevoïde-teleangiëctasieën-syndroom unilateraal en bilateraal

E. van Dalen¹, Th. M. Starink²

¹ Aios dermatologie

² Dermatoloog

Afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres

E. van Dalen, aios dermatologie

Afdeling dermatologie

VU Medisch Centrum

De Boelelaan 1117

1007 MB Amsterdam

E-mail: t.vandalen@vumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

PATIËNT A

Anamnese

Een 25-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek met een rode vlek in haar gelaat, die bij het nuttigen van alcohol en bij warmte en inspanning toeneemt in vuurigheid. De plek is acht jaar geleden (in de puberteit) spontaan ontstaan.

Dermatologisch onderzoek

Op de linkerzijde van het gelaat zien we diffuus, grillig, wegdrukbaar, erythemateuze maculae en teleangiëctasieën. Tevens is er een hyperemische conjunctiva links (afbeelding 1).

Klinische diagnose

Unilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom



Afbeelding 1. Links in het gelaat onscherp begrensde, grillige, wegdrukbare, erythemateuze maculae en teleangiëctasieën.

Therapie en beloop

Patiënte is met de 595 nm pulsed dye vaatlaser (V beam[®]) behandeld in de Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) en hiermee is reeds verbetering zichtbaar.

PATIËNT B

Anamnese

Dit betreft een 39-jarige vrouw die sinds twee jaar een asymptotische, langzaam uitbreidende rode vlek op de rechterwang heeft. Er zijn geen uitlokkende factoren. Patiënte is elders in het verleden behandeld met metronidazolhydrogel (Rozex[®]), miconazolcrème, hydrocortisoncrème en minocyclinetabletten (twee maanden) zonder effect.

Dermatologisch onderzoek

Er is op de rechterzijde van het gelaat, met name op de wang, wegdrukbaar erytheem in een reticulair patroon met teleangiëctasieën zichtbaar. Tevens is er licht vlekkerige hyperpigmentatie zichtbaar (afbeelding 2).

Klinische diagnose

Unilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom.

Therapie en beloop

Patiënte werd voor lasertherapie naar de SNIP verwezen.



Afbeelding 2. Wegdrukbaar erytheem in een reticulair patroon met teleangiëctasieën op de rechterwang.



Afbeelding 3. Op de linkerarm in een lineair patroon volgens dermatoom 5 deels confluerende en geheel wegdrukbare erythemateuze maculae.

PATIËNT C

Anamnese

Een 79-jarige man verscheen op de polikliniek met rode vlekken op beide armen die sinds vier maanden snel uitbreiden. Ze geven geen klachten en er zijn geen uitlokkende factoren.

Dermatologisch onderzoek

Aan de buigzijde van de armen beiderzijds zijn symmetrisch, in een lineair patroon (volgens dermatoom 5), deels confluerende en geheel wegdrukbare erythemateuze maculae aanwezig (afbeelding 3).

Histopathologisch onderzoek

Histologie van een biopt aan de binnenzijde van de linkerarm toonde dermaal elastose en meerdere gedilateerde vaten. De bevindingen zijn niet specifiek voor de diagnose lineaire teleangiëctasieën, maar kunnen passen bij de diagnose.

Klinische diagnose

Bilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom.

Therapie en beloop

In overleg met patiënt volgden wij een expectatief beleid.

BESPREKING

Het unilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom is een zeldzame aandoening die congenitaal of verworven kan zijn. Blaschko was in 1899 de eerste die deze aandoening beschreef. De aandoening bestaat uit teleangiëctasieën in een unilateraal, dermatomaal of blaschkoïd patroon, met name in de dermatomen cervicaal 3 tot en met thoracaal 3.¹ Het is in enkele gevallen congenitaal gebleken, maar is niet familiair. In de literatuur werd één keer eerder een bilateraal voorkomende versie van deze aandoening beschreven.²

Vaak gaat het verworven unilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom gepaard met verhoogde oestrogenwaarden in het bloed, zoals dit kan voorkomen bij zwangerschap, hormonale vervangingstherapie, chronische leveraandoeningen (bijvoorbeeld cirrose) en in de puberteit.² De meest voorkomende onderliggende oorzaak is zwangerschap.³ Zo'n 4-8 weken na de zwangerschap verdwijnen alle laesies, maar deze kunnen bij een volgende zwangerschap

in dezelfde dermatomen recidiveren. Tijdens zwangerschap ontstaan regelmatig teleangiëctasieën in een niet-dermatomale distributie. Dit is reversibel en heeft geen klinische relevantie. Bij een van onze patiënten was de afwijking ontstaan tijdens de puberteit, bij de andere twee konden geen van de uitlokkende factoren worden aangetoond.

Het unilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom kan tevens gezien worden als een vorm van een verworven naevus flammeus.⁵ Een naevus flammeus is een benigne vasculaire aandoening gekarakteriseerd door een roze tot bleekrode, irregulaire en onscherp begrensde macula, die bij de geboorte aanwezig is.⁴ Het komt voor bij 0,3-1% van de pasgeborenen. De laesie verdwijnt in het algemeen niet, maar naarmate de patiënt ouder wordt, wordt het vaak meer verheven en donkerder van kleur. De congenitale naevus flammeus wordt meestal unilateraal in het gelaat of de nek gevonden, maar kan overal op het lichaam gelokaliseerd zijn.

De verworven naevus flammeus is morfologisch en histopathologisch identiek aan de congenitale vorm, maar ontstaat op latere leeftijd. Het kan spontaan ontstaan, maar is in 29% van de gevallen geassocieerd met trauma, zowel mechanisch als thermisch. De eerste die een casus beschreef met een verworven naevus flammeus ontstaan na trauma was Fegeler in 1949.⁶ Sindsdien wordt een posttraumatische naevus flammeus het syndroom van Fegeler genoemd. In de overige gevallen spelen hormonale veranderingen (met name zwangerschap, maar ook puberteit en orale anticonceptiva) en langdurige zonblootstelling een rol.¹ Verder werd een casus beschreven waarbij een verworven naevus flammeus gezien werd na een herpes zoster, na gebruik van isotretinoïne en geassocieerd met een akoestisch neuroom en glaucoom.⁷⁻⁹

Patiënten met het unilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom hebben in het algemeen geen klachten, behalve eventuele klachten van een onderliggende aandoening.² Laboratoriumonderzoek is dan ook zonder afwijkingen. Histopathologisch onderzoek toont in de oppervlakkige dermis tot midderniveau verwijde capillairen zonder toename van het aantal capillairen.⁴

In de differentiële diagnose van het naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom moeten teleangiectasia hereditaria haemorrhagica, ook wel de ziekte van Rendu-Osler-Weber genoemd, en essentiële teleangiëctasieën worden opgenomen.² Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica is een zeldzame autosomaal dominante aandoening gekenmerkt door multipole teleangiëctasieën op huid en slijmvliezen, epistaxis en vasculaire malformaties in diverse orgaansystemen, zoals de lever, longen en hersenen. De teleangiëctasieën komen met name in het gelaat, de mond en op de handen voor. Ze zijn meer punt- dan spinvormig, zijn niet in een dermatoom gerangschikt en verdwijnen niet na de zwangerschap. Bij essentiële teleangiëctasieën zijn er alleen cutane laesies. Hierbij komen de

teleangiëctasieën meer in een lineair, vlekkerig of netvormig patroon voor. Dit begint meestal op de onderste extremiteiten, maar kan uiteindelijk geeneraliseerd voorkomen.

De pathogenese van een verworven naevus flammeus dan wel het unilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom is niet geheel duidelijk. Eén hypothese is dat de sympathische innervatie van de cutane vasculatuur functioneel deficiënt is.¹⁰ Sympathische zenuwen zijn adrenerg en veroorzaken vasoconstrictie. Aantasting hiervan resulteert in een ongereguleerde bloedstroom in de vaten met als gevolg verwijding van de vaten. Zo zou er bij een congenitale laesie sprake kunnen zijn van een maturatiedefect en bij een verworven laesie schade van de sympathische innervatie. Een andere hypothese is dat in geval van trauma, dermale atrofie ontstaat en daardoor minder steun aan vaten gegeven wordt met als gevolg verwijding.¹¹ Bovendien kan trauma tot een abnormaal herstel van de vaten leiden en op die manier een dilatatie en verminderde contractiliteit van de vaatwanden geven. In het geval van hormonaal geïnduceerde laesies wordt verondersteld dat verhoogde oestrogeenwaarden leiden tot een toename van angiogenese.

Een goede behandeling van de verworven naevus flammeus is lasertherapie. Onder andere van de Nd:YAG en de pulsed dye laser zijn goede effecten beschreven.¹² Een congenitale naevus flammeus reageert echter minder snel en slechter op laserbehandeling dan de verworven naevus flammeus.

LITERATUUR

1. Johnson SC, Hanke CW. Unilateral acquired nevus flammeus in women. *Cutis* 2001;67:225-8.
2. Tang SJ, Faughnan ME, Marcon NE. Bilateral nevoid telangiectasia syndrome. *Gastrointest Endosc* 2004;60:468-71.
3. Koopmans-van Dorp B. Unilaterale teleangiëctasieën in de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1972;116:691-2.
4. Adams BB, Lucky AW. Acquired port-wine stains and antecedent trauma: case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2000;136:897-9.
5. Kreft B, Marsch WC, Wohlrab J. Unilateral Nevoid Telangiectasia Syndrome. *Dermatol* 2004;209:215-7.
6. Fegeler F. Naevus flammeus im Trigemini-gebiet nach Trauma im Rahmen eines posttraumatisch vegetativen Syndroms. *Arch Dermatol Syph* 1949;188:416-22.
7. Hoque S, Holden C. Acquired port wine stain following oral isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:587-8.
8. Kulac M, Karaca S, Acar M, Albayrak R, Songur

- A. Acquired port-wine stain related to acoustic neuroma. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:30-2.
9. Salim A, Kurwa H, Turner R. Acquired port-wine stain associated with glaucoma. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:230-1.
10. Smoller B, Rosen S. Port-wine stains: a disease of altered neural modulation of blood vessels? *Arch Dermatol* 1986;122:177-9.
11. Tsuji T, Sawabe M. A new type of telangiectasia following trauma. *J Cutan Pathol* 1988;15:22-6.
12. Lanigan SW. Acquired port wine stains: clinical and psychological assessment and response to pulsed dye laser therapy. *Br J Dermatol* 1997;137:86-90.

SAMENVATTING

Een drietal patiënten presenteerde zich met op latere leeftijd ontstane erythemateuze maculae met teleangiëctasieën in een dermatomaal patroon. Klinisch past dit bij het naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom. Dit is een zeldzame, congenitale of verworven aandoening die unilateraal en bilateraal kan voorkomen en vaak gepaard gaat met verhoogde oestrogeenwaarden in het bloed. Het naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom kan gezien worden als een vorm van een verworven naevus flammeus. Wanneer dit na trauma ontstaat, wordt dit het syndroom van Fegeler genoemd. Er zijn verschillende hypothesen voor de pathogenese van de aandoening. Eventuele behandeling bestaat uit lasertherapie.

SUMMARY

Three patients presented with acquired erythematous macules with telangiectasias in a dermatomal distribution. Clinically, this matches the diagnosis nevoid telangiectasia syndrome. This is a rare congenital or acquired disorder, which does occur unilateral as well as bilateral and often is associated with high blood levels of estrogens. Nevoid telangiectasia syndrome may correspond with the diagnosis acquired port wine stain. When developed after trauma this is called Fegeler syndrome. Several pathogenetic mechanisms for this disorder have been hypothesized. A possible treatment option is laser therapy.

TREFWOORDEN

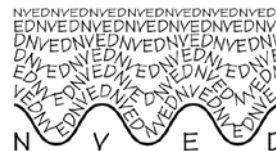
unilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom – bilateraal naevoïde-teleangiëctasieënsyndroom – verworven naevus flammeus – syndroom van Fegeler

KEY WORDS

unilateral nevoid telangiectasia syndrome - bilateral nevoid telangiectasia syndrome – acquired port wine stain – Fegeler syndrome

10de wetenschappelijke jaarvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie

5 en 6 februari 2009 te Lunteren



PROGRAMMA

DONDERDAG 5 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 - 12.15 Sessie 1: ONTSTEKING (met inleiding door de sessievoorzitter)

1. Y.Y.J. Gent *UMCU* *Ex vivo* inductie van cutane regulatoire T-cellen door HDAC-remmers
2. P.C. Res *AMC* Geactiveerde Th17-cellen zijn aanwezig in de laesionale huid van psoriasispatiënten
3. D.J. Hijnen *UMCU* Interleukine-13 en interferon- γ producerende CD8⁺ T-cellen in de huid bij patiënten met constitutioneel eczeem
4. E.M. Baerveldt *EMCR* Neuropeptiden en acetylcholine versterken epidermale expressie van LL-37, TLR9 en IL-22-receptor in humane huid
5. P. Jansen *UMCN* Beta-defensin-2 eiwitconcentraties *in vivo* in gezonde controles en psoriasispatiënten: effect van *genomic copy number* en ziekteactiviteit
6. J. Reinders *VUMC* Ontwikkeling van *in vitro* testen voor de identificatie van potentieel allergene stoffen
7. G.G. dos Santos *VUMC* Allergenen en irritantia induceren TSLP-secretie in epidermale equivalenten

12.15 - 13.15 Lunch

13.15 - 14.35 Sessie 2: GENMUTATIES EN FUNCTIES (met inleiding door de sessievoorzitter)

8. C.E.U. Oduber *MUMC* Mutatieanalyse van kandidaatgenen voor Klippel-Trenaunaysyndroom
9. E.A. de Zwart-Storm *MUMC* Nieuwe mutatie in *GJB2* veroorzaakt een ernstige vorm van Vohwinkelsyndroom
10. J. Bergboer *UMCN* Deletie van de *late cornified envelope* genen *LCE3C* en *LCE3B* is een risicofactor voor psoriasis maar niet voor atopisch eczeem
11. R.G.L. Nellen *MUMC* Mutatieanalyse en haplotypering in Nederlandse families met Mal de Meleda
12. M.C. Bolling *UMCG* Nieuwe *founder* mutatie in linker domein van keratine 1 in twee Nederlandse families

14.35 - 15.30 POSTERSESSIE (met koffie/thee)

13. O. ten Berge *UMCU* Immunohistochemische kwantificatiemethode voor UV-geïnduceerde DNA-schadeherstel in humane huid
14. H.M.J. van der Velden *UMCN* De universele detectie van antigenen gebruikmakend van één huidbiopt
15. A.F. van Nieuwpoort *LUMC* Verhoogde pigmentsynthese in atypische nevi is een risicofactor voor oxidatieve DNA-schade
16. E. Lanjouw *EMCR* Afname inhibitie bij detectie *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoea* in vaginale zelfuistrijkjes
17. A. Kammeyer *AMC* Verlaagde niveaus van *natural moisturizing factors* bij mutaties van het fillagrigen
18. P.L. Lee *UMCU* Neutrofielen verdwijnen via lymfevaten uit de UV-blootgestelde huid

Een nieuw perspectief in effectieve behandeling van psoriasis

Humira® voor psoriasis



HUMIRA[®]
adalimumab

 **Abbott**
Immunology

19. K.L. Kroeze
VUMC
Applicatie van autoloog huidsubstituut op excisiewonden resulteert in hypergranulatierol voor TNF- α
20. M. Breetveld
VUMC
Vergelijken van humane dermale matrixen voor het construeren van een volledig huidsubstituut
21. T.H.C. Wagenvoort
MUMC
Bazex-Dupré-Christolsyndroom: beperking van het kandidaatinterval tot 14,7 Mb
22. A.M.G. Pasmooij
UMCG
Revertant mozaïcisme in junctionele epidermolysis bullosa is niet zeldzaam
23. H. Martens
MUMC
Koppeling naar een nieuwe chromosomale regio voor autosomaal dominante amelogenesis imperfecta
24. V. Blancheteau
LUMC
Remmers van signalering door het tyrosinekinase EphA4: een medicijn voor behandeling van S zarisyndroom?
25. Y. Qin
LUMC
Mutaties karakteristiek voor immature T-celleukemie n zijn zeldzaam in S zarisyndroom

15.30 - 16.30 **Gastspreker: Prof. dr. J.N. Barker (Kings College, London)**
"Translating psoriasis genetics into clinical practice"

16.30 - 17.15 **Elfde algemene ledenvergadering NVED**

17.15 - 20.00 **Borrel/diner**

20.00 **Viering Tweede Lustrum NVED**

VRIJDAG 6 FEBRUARI

9.00 - 10.35 **Sessie 3: PATHOGENESE (met inleiding door de sessievoorzitter)**

26. R.E.A. Musson
LUMC
Een rol voor calcineurine in UV-geïnduceerde immunosuppressie?
27. R.S. Bladergroen
MUMC
Functionele analyse van een nieuwe *FOXC2*-mutatie
28. D.A.M. Oktarina
UMCG
Het granulaire epidermale IgG depositiepatroon in pemphigus foliaceus
29. G. van der Wier
UMCG
Clustering van IgG en desmosomale componenten in een *in vitro* model van pemphigus
30. P. Voskamp
LUMC
Het immunosuppressivum rapamycine onderdrukt de door UV-bestraling geïnduceerde HIF-1 α -expressie
31. T. Claessens
MUMC
Invloed van folliculine op HIF-2 α -translatie

10.35 - 11.00 **Koffie-/theepauze**

11.00 - 12.20 **Sessie 4: ONCOLOGIE (met inleiding door de sessievoorzitter)**

32. S. Commandeur
LUMC
De rol van kankergeassocieerde fibroblasten in een *in vitro* huidkankermodel
33. E.I. Plasmeijer
LUMC
Betapapillomavirus (betaPV) DNA-persistentie in een gezonde Australische populatie
34. L. Hameetman
LUMC
Moleculaire analyse van cutane plaveiselcelcarcinomen en actinische keratosen van niertransplantatiepatiënten
35. J.W.J. van Kilsdonk
UMCN
Activated leucocyte cell adhesion molecule (CD166/MEMD), een snelheidsbepalende factor in de metastasering van het humane melanoom
36. M.S. van Kester
LUMC
MiRNA-expressie in S zarisyndroom

12.20 - 13.20 **Lunch**

13.20 - 14.20 **Gastspreker: Prof. dr. M. Kayser (Erasmus MC, Rotterdam)**
"Evolutionary genetics of human skin pigmentation"

14.20 - 15.25 **Sessie 5: THERAPIE EN KLINIEK (met inleiding door de sessievoorzitter)**

- | | | |
|-----|---------------------------|--|
| 37. | I.M. Haeck
UMCU | Ciclosporine versus mycophenolaat sodium als onderhoudsbehandeling voor constitutioneel eczeem |
| 38. | H.C. Wisgerhof
LUMC | Associatie tussen plaveiselcelcarcinomen van de huid en maligniteiten (anders dan huidkanker) bij niertransplantatiepatiënten |
| 39. | J.I. van der Rhee
LUMC | Klinische en histologische kenmerken van melanomen en melanoompatiënten uit families met de p16-Leiden-mutatie |
| 40. | M.F. Benner
LUMC | De prognostische betekenis van het nieuwe TNM-classificatiesysteem voor primair cutane lymfomen bij patiënten met een primair cutaan grootcellig anaplastisch T-cellymfoom |

15.25 - 15.30 **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 11 punten toegekend aan deze wetenschappelijke jaarvergadering

Programmacommissie:

F.R. de Gruijl (voorzitter), C.P. Tensen (secretaris), G. Elliott, M. van Geel, M.J.P. Gerritsen, S. Gibbs, E.F. Knol, T. Nijsten, H.H. Pas, M.B.M. Teunissen

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

ABSTRACTS

1. EX VIVO INDUCTIE VAN CUTANE REGULATOIRE T-CELLEN DOOR HDAC-REMMERS

Y.Y.J. Gent¹, J. van Loosdregt², E.F. Knol¹, R.A. Clark³, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen¹, P.J. Coffers², D.J. Hijnen¹
 Afdelingen ¹Dermatologie en ²Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht en ³Afdeling Dermatologie, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Regulatoire (CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺) T-cellen (Tregs) spelen een belangrijke rol in de immuunhomeostase van de huid. Ook wordt gesuggereerd dat Tregs een cruciale rol spelen in de pathogenese van chronische huidziekten zoals constitutioneel eczeem en psoriasis.

Stabiele expressie van de transcriptiefactor FOXP3 is essentieel voor de ontwikkeling van Tregs. Posttranscriptionele (hyper)acetylatie verhoogt de hoeveelheid en functionaliteit van FOXP3 eiwit in T-celklonen, perifere bloed mononucleaire cellen en T-cellen afkomstig uit de muis.

Wij onderzochten de invloed van de histon deacetylaseremmers (HDACi) nicotinamide en TSA en het effect van resveratrol, een activator van histon deacetylase op de FOXP3-expressie in kortdurende huid T-cel kweken.

Methode. T-cellen werden geïsoleerd uit huid van gezonde vrijwilligers met behulp van een nieuwe methode waarbij huidbiopten op een speciale matrix gekweekt worden en de T-cellen uit het huidweefsel migreren. Kweken werden uitgevoerd in aanwezigheid van de hierboven beschreven middelen (nicotinamide 5mM; TSA 25 nM; resveratrol 5µM).

Resultaten. Het percentage CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ Tregs geïsoleerd uit normale huid was 13,0 ± 5,9%. Nicotinamide en TSA gaven een significante verhoging van dit percentage tot respectievelijk 30,9 ± 18,7% (p = 0,046) en 26,7 ± 12,7% (p = 0,01). Resveratrol verminderde het percentage Tregs tot 9,7 ± 3,4% (p = 0,046).

Discussie. De HDACi nicotinamide en TSA induceren expressie van FOXP3 in primaire T-cellen geïsoleerd uit de huid. Resveratrol daarentegen laat het tegenovergestelde effect zien. Inductie van FOXP3-expressie in huid-T-cellen is mogelijk een nieuw aangrijpingspunt voor behandeling van chronisch inflammatoire huidziekten.

2. GEACTIVEERDE TH17-CELLEN ZIJN AANWEZIG IN DE LESIONALE HUID VAN PSORIASISPATIËNTEN

P.C. Res, G. Piskin, J.D. Bos, M.B.M. Teunissen
 Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Recent onderzoek suggereert een mogelijke rol van interleukine (IL)-17 producerende T-cellen (Th17) in de pathogenese van psoriasis, maar nog weinig studies hebben naar deze T-cellen in de huid zelf gekeken. Doel van dit onderzoek is om uit te zoeken of er verschillen zijn wat betreft de Th17-cellen tussen de lesionale huid van psoriasispatiënten en de normale huid van gezonde individuen.

Methode. Cutane T-cellen werden verkregen na spontane *ex vivo* migratie uit de dermis en epidermis van huidbiopten en na stimulatie met PMA en ionomycine werd het cytokineproductiepatroon van deze T-cellen bepaald. Hierbij werd gekeken naar het vermogen van de cutane T-cellen om IL-17 maar ook om IL-22 en interferon-γ (IFN-γ) te produceren. Anderzijds werd met behulp van immunohistochemie bestudeerd hoeveel en welke cellen in de huid zelf actief IL-17 en IL-22 tot expressie brengen.

Resultaten. T-cellen uit zowel psoriatische als normale huid blijken na *in vitro* activatie in staat tot IL-17-productie. Ditzelfde geldt voor T-cellen die IL-22 (een Th17-gerelateerd cytokine) en of IFN-γ (Th1-cytokine) produceren. Echter, met behulp van immunohistochemische dubbelkleuring van huidcoupes kon alleen in lesionale huid van psoriasispatiënten IL-17 in CD3-positieve T-cellen worden aangetoond, overigens slechts in een klein percentage van deze T-cellen. Colocalisering van de dubbelkleuring werd bevestigd met behulp van *digital imaging*.

Discussie. Het resultaat van ons onderzoek toont aan dat naast Th1-cellen ook Th17-cellen voorkomen in de normale huid. Verder suggereert onze analyse dat alleen de omstandigheden zoals die aanwezig zijn in het ontstekingsinfiltraat in de psoriatische huid aanleiding geven tot daadwerkelijke expressie van IL-17 door T-cellen *in situ*.

3. INTERLEUKINE-13 EN INTERFERON-γ PRODUCERENDE CD8+ T-CELLEN IN DE HUID BIJ PATIËNTEN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM

D.J. Hijnen^{1,2}, C.A. Bruijnzeel-Koomen², Y. Gent², I.M. Haecck², E.F. Knol², T.S. Kupper¹, R.A. Clark¹
¹Afdeling Dermatologie, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA en ²Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Constitutioneel eczeem (CE) wordt gekenmerkt door een verstoorde epidermale barrièrefunctie en de aanwezigheid van een T-celinfiltreet in de huid. Doel van dit onderzoek was een beter inzicht te krijgen in het fenotype van T-cellen in de huid bij CE en in hun rol bij het verstoren van deze barrière.

Methode. Met behulp van een nieuwe methode voor kortdurende huidkweken hebben we T-cellen geïsoleerd uit de huid van patiënten met CE en gezonde vrijwilligers.

Resultaten. Patiënten met CE hebben hogere percentages CD8⁺ T-cellen vergeleken met gezonde controles (gemiddeld 20% versus 4%). Opvallend was dat 41% van deze CD8⁺ T-cellen interferon-γ (IFN-γ) en 42% interleukin-13 (IL-13) produceerde; productie van IFN-γ of IL-13 was exclusief per individuele cel. We vonden productie van IL-13 in tot 60% van de totale T-cel populatie (CD4⁺ en CD8⁺) in lesionale CE huid. De meerderheid van de CD8⁺ T-cellen bracht ook CD49a tot expressie, dit is vergelijkbaar met recente bevindingen bij psoriasis en dit suggereert een verhoogde potentie van CD8⁺ T-cellen tot migratie naar de epidermis.

Discussie. IFN- γ en IL-13 spelen een belangrijke, maar zeer verschillende rol bij ontstekingsprocessen. We beschrijven hier een verhoogd percentage CD8⁺ T-cellen en tevens de co-expressie van IFN- γ en IL-13 door CD8⁺ T-cellen in de huid van patiënten met CE. Onze data suggereren dat CD8⁺ T-cellen een belangrijke rol spelen in de pathogenese van CE door verstoring van de epidermale barrière en het faciliteren van influx van T-cellen.

4. NEUROPEPTIDEN EN ACETYLCHOLINE VERSTERKEN EPIDERMAL E EXPRESSIE VAN LL-37, TLR9 EN IL-22-RECEPTOR IN HUMANE HUID

E.M. Baerveldt^{1,2}, M. Kant^{1,2}, E.F. Florencia^{1,2}, A. von Bergh^{1,2}, J.D. Laman², H.A.M. Neumann¹, E.P. Prens^{1,2}
Afdelingen ¹Dermatologie en ²Immunologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

In psoriasislaesies is de expressie van antimicrobiële peptiden zoals β -defensines (HBDs) en cathelicidine (LL-37) verhoogd. Recent is aangetoond dat LL-37 gebonden aan sDNA plasmacytoïde dendritische cellen stimuleert tot een zeer sterke interferonproductie en op die wijze een belangrijke bijdrage levert aan de pathogenese van psoriasis. Het is een gegeven dat psychologische stress psoriasis kan uitlokken of verergeren. Het exacte moleculaire mechanisme daarvan is echter niet bekend. Een mogelijk mechanisme betreft het versturende effect op de huidbarrière door psychologische stress. *Vasoactive intestinal peptide* (VIP), *Calcitonin gene related peptide* (CGRP) en Acetylcholine (ACh) zijn bekende stressmediatoren en tevens betrokken bij huidinflammatie zoals psoriasis. Het effect op moleculair niveau van deze mediators op de epidermale expressie van antimicrobiële peptiden en Toll-like receptoren (TLR) is onbekend. In deze studie onderzochten wij het effect van VIP, CGRP en ACh op de mRNA expressie van TLR9, LL-37 en HBD-1, -2 en -3. **Methode.** Met behulp van het trans-wellsysteem zijn huidbiopten (6 gezonde donoren) en primaire keratinocyten (KC) gekweekt (3 gezonde donoren) en achtereenvolgens 1, 2, 4, 8, 16 en 24 uur gestimuleerd met VIP, CGRP en ACh. Hierop volgde RNA-extractie en analyse van de RNA-expressie in de epidermis en in KC van TLR7 en 9, LL-37, HBDs, IL-6, IL-22 receptor en NGF door middel van kwantitatieve PCR. Met behulp van ELISA werd in het supernatant IL-6 en IL-22 eiwitexpressie bepaald.

Resultaten. Zowel in de biopten als KC induceerde CGRP en ACh een verhoging van TLR9 mRNA expressie (mediaan $\geq 1,8$ maal). CGRP en ACh induceerden in de biopten de expressie van NGF en IL-22R mRNA zonder een meetbaar verhogend effect op IL-22 eiwit. LL-37 mRNA expressie werd in de biopten door alle drie stimuli versterkt (gemiddelden $\geq 2,7$ maal), echter, zowel CGRP als ACh tot wel 200 keer ten opzichte van mediumcontrole. Er was geen duidelijk effect van de drie stimuli op de expressie van HBDs mRNA. Zowel VIP als CGRP induceerde een verhoging van IL-6 mRNA en IL-6 eiwitexpressie.

Discussie. Deze resultaten tonen voor het eerst aan dat stimulatie van de huid door middel van CGRP en ACh leidt tot een inductie van IL-22R, LL-37 en TLR9 mRNA. Via dit mechanisme kan stress leiden tot initiatie of exacerbatie van psoriasis.

5. SS-DEFENSIN-2 EIWITCONCENTRATIES IN VIVO IN GEZONDE CONTROLES EN PSORIASISPATIËNTEN: EFFECT VAN GENOMIC COPY NUMBER EN ZIEKTEACTIVITEIT

P. Jansen, D.Olthuis, J.Bergboer, S.Tjabringa, P. Zeeuwen, J. Schalkwijk.
Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

β -defensins zijn antimicrobiële eiwitten die tevens chemotactische activiteit hebben. Humaan β -defensin-2 (hBD-2) komt in aangedane huid van psoriasispatiënten hoog tot expressie en een hoog β -defensin *genomic copy number* is geassocieerd met psoriasis. Het is echter nog niet bekend of de hBD-2-concentraties in de huid en in de circulatie dusdanig hoog zijn dat zij daar een biologische (antimicrobiële) of pathofysiologische (proinflammatoire) rol hebben.

Methode. Met een sandwich-ELISA zijn de hBD-2-waardes bepaald in serum van gezonde vrijwilligers, en van patiënten met psoriasis, atopisch eczeem of reumatoïde artritis. *Genomic copy number* werd bepaald door middel van de paralogie ratiotest. *In vitro* gereconstrueerde huid werd gebruikt als model voor de schatting van epidermale hBD-2-secretie.

Resultaten. In serum van gezonde controles werden lage concentraties hBD-2 gevonden die correleren met het aantal β -defensin genkopieën, hetgeen erop duidt dat *genomic copy number* een van de factoren is die de eiwitexpressie *in vivo* bepaalt. In psoriasispatiënten vonden wij hoge systemische hBD-2-waarden die sterk correleren met de ernst van de psoriasis. Deze bevindingen duiden erop dat de hoge systemische hBD-2-waarden in psoriasis afkomstig zijn van cutane hBD-2 productie. Op basis van een modelmatige berekening van hBD-2 secretie door *in vitro* gereconstrueerde huid, concluderen wij dat de hBD-2-concentraties in psoriatische epidermis voldoende hoog zijn voor antimicrobiële en chemokineachtige activiteit.

Discussie. Deze bevindingen wijzen erop dat de lage incidentie van huidinfecties bij psoriasispatiënten, in tegenstelling tot atopisch eczeem, het gevolg kan zijn van hoge epidermale hBD-2-expressie. Daarnaast zou epidermale hBD-2-secretie in psoriatische epidermis een chemotactische rol kunnen hebben bij migratie van ontstekingscellen naar de huid.

6. ONTWIKKELING VAN IN VITRO TESTEN VOOR DE IDENTIFICATIE VAN POTENTIEEL ALLERGENE STOFFEN

J. Reinders¹, G.G. dos Santos¹, K. van der Bent-Ouwehand¹, S.W. Spiekstra¹, T. Rustemeyer¹, R.J. Scheper², S. Gibbs¹
Afdelingen ¹Dermatologie en ²Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Het gebruik van proefdieren voor het testen van de allergenepotentie van bestaande en nieuwe stoffen wordt met ingang van 2013 verboden. Het Europese Sens-it-iv project heeft als doel nieuwe *in vitro* testen te ontwikkelen die i) potentieel allergene stoffen identificeren en onderscheiden van niet-allergene stoffen; ii) minstens even accuraat zijn als bestaande proefdiertesten; iii) *in vivo* processen kunnen nabootsen. Drie *in vitro* testen, representatief voor het initiële allergen-

huidcontact, de dendritische celmaturing (DC-maturatie) en de DC-migratie, zijn ontwikkeld en verfijnd door ons lab. Het epidermale equivalent (EE) model, gekweekt uit keratinocyten, wordt gebruikt om de potentie van allergenen te bepalen, op basis van de irritatiepotentie, met behulp van de EC₅₀-waarde (allergeenconcentratie waarbij een 50% reductie in metabolische activiteit geïnduceerd wordt). De DC-maturatie- en -migratietest worden gebruikt om onderscheid te maken, op basis van biomarkerexpressie en migratiepatronen naar chemokinen.

Methode. De drie *in vitro* testen zijn blootgesteld aan allergene en niet-allergene stoffen waarna metabolische activiteit van de EE, celoverleving, biomarkerexpressie en migratiepatroon van de DC bepaald zijn.

Resultaten. De EC₅₀-waarden van allergenen in het EE-model worden lager naarmate de allergeenpotentie toeneemt. Verhoogde CXCL8-secretie en verhoogde migratie naar CXCL12 worden geïnduceerd na blootstelling van DC's aan allergenen.

Discussie. Het EE-model kan geen onderscheid maken tussen allergene en niet-allergene stoffen, maar kan wel de allergeenpotentie bepalen op basis van de irritatie potentie van deze stoffen. De verkregen EC₅₀-waarden correleren zeer goed met de verkregen EC₃-waarden uit *local lymph node assays* (LLNA). De DC-maturatie- en -migratietest kunnen onafhankelijk van elkaar onderscheid maken tussen allergene en niet-allergene stoffen. Deze combinatie van drie *in vitro* testen kan in de toekomst een zeer goed uitgangspunt zijn voor het testen van de bestaande en nieuwe stoffen uit de chemische, cosmetische en farmaceutische industrie.

7. ALLERGENEN EN IRRITANTIA INDUCEREN TSLP-SECRETIE IN EPIDERMAL EQUIVALENTEN

G.G. dos Santos¹, S.W. Spiekstra¹, T. Rustemeyer¹, R.J. Scheper², S. Gibbs²

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

De literatuur beschrijft dat *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) enkel wordt uitgescheiden door de keratinocyten van patiënten met atopische dermatitis. TSLP verhoogt de expressie van OX40L op CD11c⁺ primaire dendritische cellen. Deze inductie is verantwoordelijk voor de omzetting van naïeve CD4⁺ T-cellen naar CD4⁺ Th2-cellen. CD4⁺ Th2-cellen induceren een Th2-milieu door uitscheiding van Th2-chemokinen en -cytokinen. Het doel van deze studie is de ontwikkeling van een *in vitro* model bestaande uit epidermale equivalenten (EE) en Langerhans cellijn MUTZ-LC om de rol van TSLP te bestuderen in chemisch geïnduceerde contactdermatitis. De invloed van epidermale cytokines (IL-1α en TNF-α), een Th2-cytokine (IL-4) en allergenen /irritantia op TSLP-uitscheiding door het EE is onderzocht. Daarnaast is de invloed van TSLP op MUTZ-LC-maturatie en inductie van type 1/type 2-cytokines en -chemokines onderzocht.

Methode. De EE is blootgesteld aan IL-1α, TNF-α, IL-4 en aan verschillende chemicaliën (cinnemaldehyde, DNCB, phenol of SDS), waarna TSLP-secretie is bepaald. Invloed van recombinant humaan TSLP op MUTZ-LC is bepaald door middel van analyse van maturatiemarkers (CD54, CD80 en CD86) en secretie van type 1/type 2-chemokinen (CXCL10 / CCL17, CCL22).

Resultaten. TSLP-secretie door EE wordt geïnduceerd door IL-1α en niet door TNF-α en IL-4. In de EE induceren de chemicaliën een verhoogde secretie van zowel TSLP als IL-1α. TSLP-secretie wordt echter slechts bij hoge chemicaliënconcentraties geïnduceerd. TSLP verhoogt de expressie van CD54, CD80 en CD86 op MUTZ-LC. Daarnaast induceert TSLP-secretie van de type 2-chemokines CCL17 en CCL22 maar niet van CXCL10 (type 1).

Discussie. De EE en MUTZ-LC zijn geschikte *in vitro* modellen voor het bestuderen van TSLP-secretie. TSLP-secretie in huidbiopten van atopische patiënten is IL-4-afhankelijk, terwijl dit in EE voornamelijk afhankelijk blijkt te zijn van IL-1α. Met behulp van het *in vitro* EE-model is aangetoond dat zowel allergenen als irritantia secretie van TSLP kunnen induceren. Daarnaast heeft TSLP een maturerend effect op MUTZ-LC en wordt een Th2-respons geïnduceerd. Uit deze resultaten blijkt dat TSLP een mogelijke rol kan spelen niet alleen in atopische dermatitis, maar wellicht ook in irritatie-reacties en allergische contactdermatitis.

8. MUTATIEANALYSE VAN KANDIDAATGENEN VOOR KLIPPEL-TRENAUNAYSYNDROOM

C.E.U. Oduber¹, C.M.A.M. van der Horst², M.A.M. van Steensel¹, M. van Geel³, J. Bliëk⁴, D. Halley⁶, A.M.W. van den Ouweland⁶, C. Eng⁷, R.C.M. Hennekam^{5,8}
Afdelingen ¹Dermatologie en ²Experimentele Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum en afdelingen ³Plastische, Reconstructieve- en Hand Chirurgie, ⁴DNA diagnostiek, ⁵Klinische Genetica en Pediatrie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en afdeling ⁶Klinische Genetica, Erasmus Universiteit, Rotterdam en ⁷Genomic Medicine Institute, Cleveland, USA en afdeling ⁸Klinische Moleculaire unit, ICH, GOSH, London, UK.

Klippel-Trenaunaysyndroom (KTS) is een groep van congenitale afwijkingen, gekenmerkt door de combinatie van verschillende vaatmalformaties en plaatselijk verstoorde groei van botten en/of weke delen. De etiologie is nog onbekend en het syndroom is voor zover bekend niet erfelijk. De lage herhalingskans binnen families en het extreem variabele karakter van de symptomen worden tegenwoordig verklaard door een polygenetische etiologie aan te nemen, waarbij twee of meer genen gemuteerd moeten zijn om KTS te veroorzaken. Er is echter een significante overlap met verschillende bekende syndromen, zoals tubereuze sclerose, Cowden, CM-AVM, of Beckwith-Wiedemannsyndroom. Doel van het onderzoek is om uit te vinden of KTS allelisch kan zijn aan een bekend syndroom met overgroei en vasculaire malformaties.

Methode. Wij hebben 110 patiënten met KTS zorgvuldig klinisch gekarakteriseerd. Bij alle patiënten hebben wij de volgende kandidaatgenen op mutaties onderzocht: *FLT4*, *FOXC2*, *SOX18*, *RASA1*, *Lit1*, *H19*, *PTEN*, *TSC1*, and *TSC2*.

Resultaten. We vonden geen methylatieveranderingen in *Lit1* en *H19*, noch pathogene mutaties in *FLT4*, *FOXC2*, *PTEN*, *RASA1*, *TSC1* en *TSC2*, behalve enkele bekende en onbekende polymorfismen. Screeningsresultaten van *SOX18* zijn nog niet volledig voorhanden maar voorlopige resultaten laten geen mutaties zien.

Discussie. Met deze studie tonen wij aan dat acht genen die te maken hebben met groeiregulatie en (lymf)angiogenese geen kiemcelmutatie hebben bij een grote groep KTS-

patiënten. Somatische mutaties kunnen op deze manier niet worden uitgesloten en nader onderzoek is nodig. Klippel-Trenaunaysyndroom blijft vooralsnog een op zichzelf staande entiteit.

9. NIEUWE MUTATIE IN *GJB2* VEROOORZAAKT EEN ERNSTIGE VORM VAN VOHWINKELSYNDROOM

E.A. de Zwart-Storm^{1,2}, M. van Geel¹, E. Veysey³, S. Burge³, S. Cooper³, P.M. Steijlen¹, P.E. Martin², M.A.M. van Steensel¹

¹Afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, ²Department of Biological and Biomedical Sciences, Glasgow Caledonian University, Glasgow, United Kingdom, ³Department of Dermatology, Churchill Hospital, Oxford, United Kingdom

Connexines zijn transmembraaneiwitten die onderdeel vormen van gap junctions waarmee cellen snel kunnen communiceren. Er zijn veel verschillende ziekten geassocieerd met het in de huid tot expressie komende gen *GJB2* dat codeert voor connexine26 (Cx26). Wij beschrijven een nieuwe Cx26-mutatie, p.Tyr65His, die een zeer ernstige vorm van Vohwinkelsyndroom veroorzaakt. Tot nu toe was deze aandoening alleen geassocieerd met de mutatie p.Asp66His. Wij zijn geïnteresseerd in het gevolg van de mutatie voor assemblage, transport en afbraak alsmede de functionaliteit van de gevormde gap junctions.

Methode. De mutatie is gevonden middels mutatieanalyse. Met een connexine/GFP-fusieconstruct getransfecteerd en tot expressie gebracht in HeLa-cellen wordt het transport van wildtype en mutanteiwit onderzocht. Met behulp van een parachute assay en *dye transfer* studies wordt de functionaliteit van mutante gap junctions beoordeeld.

Resultaten. Functionele analyse van p.Tyr65His laat zien dat, hoewel er een transport defect is, er functionele gap junctions met enige restfunctie worden gevormd. Het transportdefect wordt minder door aanwezigheid van wildtype connexine26. Functionaliteit van de kanalen wordt bevestigd met de parachute assay en gekwantificeerd door middel van *dye transfer*.

Discussie. Dit is de eerste beschrijving van verschillende mutaties in het eerste extracellulaire domein van connexine26 die identieke fenotypen veroorzaken. Veranderingen in de functie van de gap junction-kanalen correleren niet met de ernst van het fenotype en dus zijn andere moleculaire mechanismen verantwoordelijk voor de ziekte.

10. DELETIE VAN DE LATE CORNIFIED ENVELOPE GENEN *LCE3C* EN *LCE3B* IS EEN RISICOFACITOR VOOR PSORIASIS MAAR NIET VOOR ATOPISCH ECZEEM

J. Bergboer, P. Zeeuwen en J. Schalkwijk

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Psoriasis en atopisch eczeem zijn multifactoriële inflammatoire huidaandoeningen. Psoriasis is onder meer geassocieerd met genen van het verworven en aangeboren immuunsysteem (HLA-Cw6, β -defensines, IL-12B en IL-23R), terwijl atopisch eczeem sterk is geassocieerd met mutaties in filaggrine, een eiwit betrokken bij barrièrefunc-

tie. Onlangs zijn diverse regio's op het humane genoom geïdentificeerd die onderhevig zijn aan *copy number variation* (CNV), waaronder het PSORS4-locus op chromosoom 1q21. Hier rapporteren wij een onderzoek naar associatie van psoriasis en atopisch eczeem met een deletie van twee *Late Cornified Envelope* (*LCE*) genen, *LCE3B* en *LCE3C*.

Methode. *LCE3B/C*-genotype werd geanalyseerd met PCR voor zowel psoriasis als atopisch eczeem in vier *case-control* cohorten uit verschillende landen. Expressie van *LCE3C* in huid van patiënten en controles werden geanalyseerd met kwantitatieve PCR.

Resultaten. In een groot deel van de gezonde populatie zijn de *LCE3B/C*-genen gedeleteerd (allelfrequentie van de deletie is 0,6). Het gedeleteerde allel is significant geassocieerd met psoriasis in alle cohorten (gecombineerde $p < 2 \times 10^{-8}$). Tevens vonden wij een sterke genetische interactie (epistasie) tussen het *LCE3B/C*-risicoallel en HLA-Cw6. Voor atopisch eczeem werd er geen associatie met *LCE3B/C*-deletie gevonden. *LCE3C* komt niet tot expressie in normale huid. Wij vonden echter een sterke inductie van *LCE3C* in lesionele psoriatische huid en in normale huid na het verstoren van de huidbarrière door *tape-stripping*.

Discussie. Wij concluderen dat deletie van twee genen die betrokken zijn bij herstel van huidbarrièrefunctie geassocieerd is met psoriasis. De interactie met HLA-Cw6 suggereert dat penetratie van externe antigenen en daaropvolgende activatie van het verworven immuunsysteem een mogelijk mechanisme is bij het ontstaan van psoriasis.

11. MUTATIEANALYSE EN HAPLOTYPERING IN NEDERLANDSE FAMILIES MET MAL DE MELEDA

R.G.L. Nellen¹, M.A.M. van Steensel¹, M.F. Jonkman², P.M. Steijlen¹, M. van Geel¹

¹Afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht en ²Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Mal de Meleda (MDM) is een autosomaal recessieve palmo-plantaire keratodermie die zich kenmerkt door progressieve en transgrediënte hyperkeratose op de handpalmen en voetzolen. MDM wordt veroorzaakt door mutatie in het *ARS component B* gen, dat codeert voor het Secreted Ly-6/uPar related protein-1 (SLURP1). SLURP1 is een ligand voor de nicotine acetylcholinereceptor $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$) in keratinocyten. Receptoractivatie is betrokken bij differentiatie van keratinocyten in het stratum granulosum. Tot op heden zijn er geen mutaties in SLURP1 bij Nederlandse patiënten met MDM beschreven. De vraag is of bij deze patiënten specifieke mutaties in SLURP1 te detecteren zijn en er sprake is van een *founder* mutatie.

Methode. Mutatieanalyse werd uitgevoerd met PCR en sequencing bij vier patiënten met MDM. Twee generaties uit twee Nederlandse families zijn onderzocht door middel van haplotypering met microsatellietmarkers en *single nucleotide polymorphisms*.

Resultaten. Eén patiënt was *compound* heterozygoot voor de missensemutaties W15R en R71P. De overige drie patiënten waren homozygoot voor W15R. Genotypering toont een gemeenschappelijk haplotype aan in de families.

Discussie. Wij beschrijven de eerste Nederlandse patiënten met MDM, veroorzaakt door mutaties in SLURP1. Een patiënt is *compound* heterozygoot voor een niet eerder

beschreven mutatie, R71P. De mutatie die wij in de overige patiënten beschrijven, W15R, is eerder beschreven in een West-Duitse patiënt. De haplotypeanalyse toont aan dat de mutatie W15R een *founder* effect in de Nederlandse populatie betreft.

12. NIEUWE FOUNDER MUTATIE IN LINKER DOMEIN VAN KERATINE 1 IN TWEE NEDERLANDSE FAMILIES

M.C. Bolling¹, R.S. Bladergroen², M.A.M. van Steensel², M. Willemsen², H.H. Pas¹, M.F. Jonkman¹, M. van Geel²

¹Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen en ²Afdeling Dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Autosomaal dominante mutaties in de genen die coderen voor de celskeleteiwitten KRT1 en KRT10 veroorzaken epidermolytische hyperkeratose (EHK), respectievelijk met en zonder palmoplantaire keratoderma (PPK). Wij vonden een nieuwe dominante missense mutatie p.Asp340Gly (D340G) in het L12-domein van K1 in twee Nederlandse families met een milde EHK en ernstige PPK. Wij onderzochten de functionele consequenties van de nieuwe mutatie en zochten naar een *founder* effect gezien de identieke presentatie in beide families.

Methode. Haplotypering vond plaats met microsatellieten rondom het KRT1-locus. HaCaT-cellen werden getransfected met wildtype (WT) of mutant (D340G) EGFP gelabeld K1. Deze cellen werden osmotisch belast. Na 4 uur hersteltijd werden 100 WT-getransfectede en 100 mutantgetransfectede cellen beoordeeld op afwijkingen in het cytoskelet. Hetzelfde protocol werd uitgevoerd met vergelijkbare KRT1:p.D340V HaCaT-cellen.

Resultaten. Genotypering van de beide families toonde een gedeeld haplotype rondom het KRT1-gen. Genealogisch onderzoek bevestigde vervolgens dat er sprake was van een gemeenschappelijke voorouder. De D340G en D340V HaCaT-cellen toonden in een hoger percentage een abnormale stressrespons met een abnormaal keratine cytoskelet in vergelijking met WT HaCaT-cellen. Er was geen verschil tussen de beide mutaties.

Discussie. Onze data suggereren dat er sprake is van een *common founder* voor de K1-mutatie D340G. Het overeenkomstige fenotype bij beide families past hierbij. De transfectiestudies tonen dat de D340G en D340V leiden tot een abnormaal en verminderd stressbestendig keratine cytoskelet en bevestigen de pathogeniciteit van deze mutaties.

13. IMMUNOHISTOCHEMISCHE KWANTIFICATIEMETHODE VOOR UV-GEÏNDUCEERDE DNA-SCHADEHERSTEL IN HUMANE HUID

O. ten Berge, S. van Velsen, E. Knol, K. Guikers, H. van Weelden

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

UV-geïnduceerde DNA-schade en herstelmechanismen zijn belangrijk voor het onderzoek naar UV-carcinogenese. Doel van het onderzoek was de bekende semikwantitatieve (handgetelde) analyse van immunohistochemisch fotoproductpositieve cellen in de epidermis te digitaliseren.

Methode. Huid van gezonde controles en postoperatieve huid werden blootgesteld aan UVB waarna in digitale foto's van gehele epidermis van biopten gekeken werd naar UV-schade-inductie en herstel van thymine dimeren. Deze schade werd handmatig en digitaal gekwantificeerd. Voor de digitale schadeanalyse werd een programma-applicatie geschreven voor ImageJ software.

Resultaten. Beide methoden lieten een UV-dosisgerelateerde schade zien. De digitale analysemethode liet een breder meetbereik zien in de DNA-schadebepaling in UVB-gevoeligheid dan de handgetelde methode ($10 \geq 200$ mJ/cm² versus $10-100$ mJ/cm²). Het schadeherstel in de handgetelde analyse op tijdstip 24 uur na 2 MED-expositie in 8 gezonde vrijwilligers was gemiddeld $35 \pm 6,3\%$ en in de digitale analyse $51 \pm 6,14\%$. Er werd geen relatie gelegd tussen leeftijd en de mate van schadeherstel in thymine dimeren.

Discussie. Semikwantitatieve analyse kan dosisafhankelijke schade lineair in de epidermis meten tot alle keratinocyten positief zijn voor fotoproducten, maar differentieert niet in de mate van schade per keratinocyt. De digitale analysemethode laat een lineair verband zien tot alle fotoproducten positief zijn en heeft daarmee een groter meetbereik.

Onze meetmethode resulteert in een verbetering van immunohistochemische kwantificatie van UV-gemedieerde DNA-schade, middels minimalisatie in humane subjectiviteit van de meting en het vergroten van het meetbereik.

14. DE UNIVERSELE DETECTIE VAN ANTIGENEN GEBRUIKMAKEND VAN ÉÉN HUIDBIOPT

H.M.J. van der Velden, P.C.M. van de Kerkhof, M.C. Pasch, R.T. de Boer-van Huizen, R.G. van Lingen, P.E.J. van Erp

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Een belangrijk onderzoeksinstrument in zowel de klinisch-diagnostische, als experimentele dermatologie is immunohistochemie. Sommige antigenen kunnen uitsluitend zichtbaar worden gemaakt in formaline gefixeerd en vervolgens in paraffine ingebed materiaal, terwijl anderen alleen gedetecteerd kunnen worden in vriescoupes, resulterend in situaties waarin men twee huidbiopten nodig heeft. Doel van het onderzoek was de ontwikkeling van een techniek voor universele detectie van verschillende antigenen op basis van slechts één huidbiopt per patiënt.

Methode. Uit punchbiopten van de lesionale huid van psoriasispatiënten werden door middel van standaardprocedures vries- en paraffinecoupes vervaardigd. Na toepassing van verscheiden antigeen-*retrieval* technieken met alkalische oplossingen werd immunohistochemisch de differentiële expressie van keratine 10, keratine 15, CD3 (T-cellen), CD26 (dipeptidyl peptidase IV, een membraangebonden protease) en humaan β -defensine-2 (hBD-2) onderzocht.

Resultaten. Het is mogelijk om uit bevroren en in TissueTek OCT[®] ingebed weefsel paraffinecoupes te vervaardigen. We hebben aangetoond dat keratine 10 en 15 op zowel vriescoupes als paraffinecoupes zichtbaar gemaakt kunnen worden. Visualisatie van CD3 en CD26 is alleen mogelijk op vriescoupes, terwijl hBD-2 alleen op paraffinecoupes gedetecteerd kan worden.

Discussie. We hebben de visualisatie van verschillende antigenen op in paraffine ingebed materiaal met behulp

van verschillende antigeen-*retrieval* technieken geoptimaliseerd. Daarnaast hebben we een doeltreffende, doch eenvoudige techniek ontwikkeld, die het mogelijk maakt om uit slechts één huidbiopt vries- en paraffinecoupes te vervaardigen. Op die manier kan de belasting van de patiënt tot een minimum beperkt worden.

15. VERHOOGDE PIGMENTSYNTHESE IN ATYPISCHE NEVI IS EEN RISICOFACOR VOOR OXIDATIEVE DNA-SCHADE

A.F. van Nieuwpoort¹, N.P. Smit², C. Out¹, S. Pavel¹, N.A. Gruis¹

Afdelingen ¹Dermatologie en ²Klinische Chemie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Atypische nevi worden als voorloperstadium van het melanoom beschouwd en hebben een verhoogde pigmentsynthese die resulteert in inductie van oxidatieve stress. Doel van dit onderzoek is nagaan in hoeverre oxidatieve stress leidt tot oxidatieve DNA-schade in atypische melanocyten.

Methode. Gekweekte atypische melanocyten werden verkregen uit een atypische nevus. In deze samples is vervolgens met verschillende technieken de concentratie pigment, niveaus aan oxidatieve stress en oxidatieve DNA-schade gemeten en vergeleken met normale melanocyten uit dezelfde nevus.

Resultaten. Bij alle atypische melanocyten werd een verhoogde pheomelanineconcentratie en oxidatieve stress gemeten. Tevens bleek dat de atypische melanocyt een verminderde capaciteit heeft om oxidatieve stress op te ruimen. Er werd ook een toename in oxidatieve DNA-schade gezien.

Discussie. Atypische melanocyten vertonen een verhoogde pigmentsynthese dat leidt tot een verminderde antioxidant bescherming en een toename van oxidatieve DNA-schade. Deze duidelijke veranderingen ten opzichte van normale melanocyten suggereert dat deze veranderingen mogelijk een onderdeel uitmaken van de vroege melanoomprogressie.

16. AFNAME INHIBITIE BIJ DETECTIE CHLAMYDIA TRACHOMATIS EN NEISSERIA GONORRHOEA IN VAGINALE ZELFUITSTRIJKJES

E. Lanjouw¹, A. Luijendijk², J. Maaskant², W.H.F. Goessens², W.I. van der Meijden¹

Afdelingen ¹Dermatologie and Venereologie en ²Medische Microbiologie en Infectie Ziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

De optimale detectie van *Chlamydia trachomatis* (CT) en *Neisseria gonorrhoea* (NG) bij vrouwen is een cervicaal uitstrijkje. Tegenwoordig verdient de methode van een zelfgemaakt uitstrijkje de voorkeur vanwege het non-invasieve karakter. In dit onderzoek hebben we het effect van een gewijzigd voorbehandelingprotocol bestudeerd op de snelheid van *Strand Displacement Amplification* (SDA)-inhibitie in vaginale zelfuitstrijkjes.

Methode. Gedurende 4 perioden zijn er vaginale uitstrijkjes verzameld bij vrouwen die onze kliniek voor SOA's bezochten. In periode 1 hebben 379 vrouwen een vaginaal zelfuitstrijkje afgenomen. In periode 2 is bij 219 vrouwen

eerst een cervicaal/urethraal uitstrijkje afgenomen, gevolgd door een professioneel vaginaal uitstrijkje. In periode 3 is bij 154 vrouwen een professioneel vaginaal uitstrijkje afgenomen, gevolgd door een cervicaal/urethraal uitstrijkje. In periode 4 hebben 370 vrouwen zelf een vaginaal uitstrijkje afgenomen, gevolgd door een professioneel cervicaal/urethraal uitstrijkje. De uitstrijkjes uit periode 1 werden ondergedompeld in 2 ml *diluent* en een 400 µl submonster dat werd gebruikt voor amplificatie. In periode 2-4 werden de uitstrijkjes eerst ondergedompeld in 3,8 ml gebufferde saline en één nacht opgeslagen bij 4°C. Alle monsters zijn getest op de BD ProbeTec (Becton Dickinson) SDA assay op de aanwezigheid van CT en NG. Ondefinieerbare monsters werden heretest met verdunning 1:10.

Resultaten. In periode 1 was 12% van de monsters positief voor CT en 4% voor NG. Echter 18,2% van de monsters was geremd. In periode 2 was 14% van de monsters positief voor CT en 1,3% voor NG. Slechts drie vaginale zelfuitstrijkjes (1,4%) lieten remming zien. In periode 3 was 23% van de monsters positief voor CT en 1,3% voor NG. Er werd geen remming gezien. In periode 4 was 16% van de monsters positief voor CT en 3% voor NG. Drie cervicale/urethrale monsters waren positief getest tegenover drie negatief geteste vaginale uitstrijkjes in drie patiënten.

Discussie. Wijziging van het voorbehandelingprotocol vermindert de initiële SDA-inhibitieratio van 18,2% naar 1,4% wat de implementatie van vaginale zelfuitstrijkjes voor de diagnose van CT als aantrekkelijk alternatief bevordert, mede doordat de sensitiviteit niet wordt aangetast.

17. VERLAAGDE NIVEAUS VAN NATURAL MOISTURIZING FACTORS BIJ MUTATIES VAN HET FILLAGRINEGEN

A. Kammeyer¹, F. Calkoen², S. Kezic², J.D. Bos¹

¹Afdeling Dermatologie en ²Coronel Instituut, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mutaties in het fillagrinegen leiden tot verlaagde niveaus van fillagrine in de epidermis. *Natural moisturizing factors* (NMFs) worden op hun beurt weer gevormd uit fillagrine door afbraak van dit eiwit in de bovenste lagen van de epidermis. NMFs zijn enigszins hygroscopisch (wateraantrekend) en zorgen daardoor voor een goede hydratering van de hoornlaag. Verlaging van NMFs zou een droge huid tot gevolg kunnen hebben.

Methode. Pyrrolidoncarbonzuur (PCA), *trans*- en *cis*-urocaanzuur (UCA) zijn drie van de meest voorkomende NMFs en werden met behulp van HPLC-analyse bepaald. *Tape-strip samples* van de huid van personen met fillagrinegenmutaties werden vergeleken met die van gezonde, niet-mutante personen. De niveaus werden gecorrigeerd voor het proteïnegehalte van de *tape-strip* en uitgedrukt in mmol/g proteïne. *Tape-strip samples* werden bij ieder persoon op vier verschillende plekken van de arm verzameld.

Resultaten. PCA- en UCA-niveaus zijn ruim vier maal lager bij mutanten van het fillagrinegen en het verschil met niet-mutanten (gezonde personen) is extreem significant ($p \leq 0,0001$). PCA-niveaus zijn (gezond) 1,64 (SD ± 0,34) tegenover (mutant) 0,40 (SD ± 0,20) mmol/g proteïne en total-UCA (*trans*- en *cis*-UCA) niveaus zijn (gezond) 0,56 (SD ± 0,17) tegenover (mutant) 0,12 (SD ± 0,08) mmol/g proteïne.

Discussie. Deze studie laat zien dat hetero- of homozygote mutaties in het fillagrinen tot sterk verlaagde niveaus van NMFs leiden. Ongeveer 50% van de patiënten met atopische dermatitis (AD) hebben een mutatie in het fillagrinen. De hierbij aangetoonde lage niveaus van NMFs zouden kunnen bijdragen aan de soms extreem droge huid die AD-patiënten hebben.

18. NEUTROFIELEN VERDWIJNEN VIA LYMFEVATEN UIT DE UV-BLOOTGESTELDE HUID

P.L. Lee¹, P.L.B. Bruijnzeel²

¹Afdeling Dermatologie en Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht en ²Afdeling Experimental Medicine (ECREM), Schering-Plough Corporation, Oss

Blootstelling van de huid aan een erythemale dosis UV resulteert in een lokale inflammatoire reactie dat gepaard gaat met infiltratie van neutrofielen via bloedvaten in de huid. De aanwezigheid van deze neutrofielen in de UV-blootgestelde huid is voorbijgaand. Klaring van neutrofielen via apoptose wordt gezien als een belangrijk mechanisme voor de resolutie van een acute inflammatie. Recente studies laten echter zien dat neutrofielen ook in staat zijn om via lymfe uit weefsel te migreren. Doel van het onderzoek is nagaan op welke manier neutrofielen uit de huid verdwijnen bij een acute inflammatie door blootstelling aan UV.

Methode. Bij gezonde vrijwilligers werden op verschillende tijdstippen na blootstelling aan UV huidbiopten afgenomen. Voor de bepaling van apoptose werd gebruik gemaakt van immunohistochemische kleuring voor actief caspase-3 en TUNEL. Voor lokalisatie van neutrofielen in bloedvaten en lymfevaten werd eveneens gebruik gemaakt van immunohistochemie.

Resultaten. Na blootstelling aan UV was er een voorbijgaande aanwezigheid van neutrofielen in de huid met een maximum op 24 uur en volledige klaring op 72 uur. Er was in dit tijdsbestek geen aanwezigheid van actief caspase-3- of TUNEL-positieve neutrofielen aantoonbaar. Neutrofielen waren 6 uur na blootstelling aan UV voornamelijk gelokaliseerd in en rondom bloedvaten. Op latere tijdstippen na blootstelling waren neutrofielen duidelijk gelokaliseerd rondom en in lymfevaten.

Discussie. Met deze studie wordt aangetoond dat neutrofielen, die de huid infiltreren na blootstelling aan UV, niet via apoptose worden geklaard, maar in staat zijn om via migratie naar de lymfe te verdwijnen uit de UV-blootgestelde huid. Deze bevindingen suggereren een alternatieve manier voor de resolutie van een acute inflammatie door klaring van neutrofielen via migratie naar lymfe.

19. APPLICATIE VAN AUTOLOOG HUIDSUBSTITUUT OP EXCISIEWONDEN RESULTEERT IN HYPERGRANULATIEROL VOOR TNF- α

K.L. Kroeze¹, G. Kirtschig¹, C. van Montfrans¹, R.J. Scheper², S. Gibbs¹

¹Afdelingen Dermatologie en ²Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Ons lab heeft een autoloog gekweekt huidsubstituut (HS) ontwikkeld als mogelijke therapie voor moeilijk te helen

wonden. In tegenstelling tot het genezen van ulcers (hechting, uitgroei epidermis, vascularisatie, verbeterde genezing, mooi litteken) resulteerde behandeling van tumorexcisiewonden (TW) met het HS in hypergranulatie en vertraagde genezing. Een uitgebreide wondbedanalyse liet zien dat TNF- α -expressie significant verhoogd is in tumorexcisiewonden vergeleken met chronische ulcers. TNF- α stimuleert fibroblasten tot aanmaak van CXCL1, CXCL8, MCP-1 en IL-6; factoren die formatie van granulatiweefsel stimuleren. Het doel van dit onderzoek is bestuderen of TNF- α in het wondbed van TW een rol speelt in de hypergranulatie van de wond na behandeling met het HS.

Methode. Voor de experimenten is gebruik gemaakt van de aanname dat wondvocht een afspiegeling is van het wondbed. Het HS is voor 48 uur gekweekt in aanwezigheid van wondvocht van TW met of zonder TNF- α -blokker. Vervolgens is het kweekmedium met behulp van ELISA geanalyseerd voor expressie CXCL1, CXCL8, MCP-1 en IL-6.

Resultaten. Wondvocht van TW heeft een dosisafhankelijk verhogend effect op de aanmaak van CXCL1, CXCL8, MCP-1 en IL-6 door het HS. Het remmen van TNF- α resulteert in een reductie van de verhoogde aanmaak van deze stoffen tot ongeveer basale secretie.

Discussie. TNF- α in het wondbed van TW is hoogstwaarschijnlijk verantwoordelijk voor de waargenomen hypergranulatie na het aanbrengen van het HS op de wond. Tot op heden is echter onbekend of TNF- α -expressie zich beperkt tot TW of ook tot andere incisie/traumawonden. Wanneer TNF- α -expressie kenmerkend is voor alle type incisie/traumawonden dan zal meer onderzoek gedaan moeten worden naar een mogelijke combitherapie van het HS en een TNF- α -blokker. Wanneer TNF- α -expressie zich echter beperkt tot TW dan kunnen we veronderstellen dat het HS geschikt is als therapie voor overige incisie/traumawonden.

20. VERGELIJKEN VAN HUMANE DERMAL MATRIXEN VOOR HET CONSTRUEREN VAN EEN VOLLEDIG HUIDSUBSTITUUT

M. Breetveld¹, C.D. Richters², R.J. Scheper³, S. Gibbs¹

¹Afdeling Dermatologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam,

²Euro Skin Bank, Beverwijk en ³Afdeling Pathologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Voor de optimale genezing van diepe huidwonden moet de dermis vervangen worden om de huid weer te voorzien van elasticiteit en mechanische sterkte. Doel van deze studie is om te bepalen of vier verschillende acellulaire dermale matrixen, verkregen van humane donorhuid en goedgekeurd voor klinische doeleinden, geschikt zijn voor het maken van een volledig autoloog huidsubstituut.

Methode. Van de matrixen werd de aan- of afwezigheid van de basaalmembraan en donorcelresten bepaald door immunohistochemische kleuring van respectievelijk collageen IV en laminine 5 en HLA-ABC en HLA-DR. Tevens werd bepaald of de matrixen in staat waren om een epidermis (inclusief melanocyten) te ondersteunen en of repopulatie van fibroblasten in de matrix had plaatsgevonden.

Resultaten. De vier matrixen lieten duidelijk een verschil zien met betrekking tot de basaalmembraanretentie, celresten, epidermale regeneratie en fibroblastrepopulatie. PBS-dermis > AlloDerm > SureDerm > Glyaderm voldeed

het beste aan de criteria die nodig zijn voor het construeren van een huidsubstituut.

Discussie. De resultaten benadrukken het belang van een intact basaalmembraan en dermale structuur voor het maken van een huidsubstituut wat gerelateerd is aan de sterkte van het reinigingsproces gebruikt voor de donorhuid. Deze studie kan gebruikt worden door *skin tissue engineers* wanneer ze een dermale matrix willen gebruiken of ontwerpen.

21. BAZEX-DUPRÉ-CHRISTOLSYNDROOM: BEPERKING VAN HET KANDIDAATINTERVAL TOT 14,7 MB

T.H.C. Wagenvoort^{1,3}, F. Abuzahra⁴, L.J.M.T. Parren^{1,3}, P.M. Steijlen^{1,3}, M.A.M. van Steensel^{1,3}, M. van Geel^{1,3}, J. Frank^{1,3}

¹Afdeling Dermatologie en ²Maastricht Universitair Centrum voor Moleculaire Dermatologie (MUCMD) en

³Onderzoeksschool GROW, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht en ⁴Zaans Medisch Centrum, Zaandam

Het Bazex-Dupré-Christolsyndroom (BDCS) (OMIM 301845) is een zeldzame X-chromosomaal dominant overervend tumorsyndroom. Naast het op jonge leeftijd ontwikkelen van basaalcelcarcinomen, wordt de ziekte gekenmerkt door atrophoderma follicularis en congenitale hypotrichose. In 1995 werd BDCS gekoppeld naar een 24 Mb regio op Xq24-q27.1. Onlangs hebben wij een Duitse 4-generatie familie met BDCS gediagnosticeerd. Op basis van deze familie proberen wij de kandidaatregio verder in te perken en het verantwoordelijke ziektegen te identificeren.

Methode. We verrichten koppelingsanalyse met 13 microsatellietmarkers, proximaal begrensd door marker DXS424 en distaal door marker DXS984. In deze regio liggen 90 genen. Hiervan coderen er 9 voor eiwitten die bij celproliferatie en celdifferentiatie betrokken zijn (FGF13, Rap2C, MST4, TFPD3, RAB33a, HS6ST2, SUHW3, ZNF449, ZNF75). Deze genen werden als mogelijke kandidaten geselecteerd voor mutatieanalyse.

Resultaten. Wij vonden een recombinatie bij marker DXS1192 aan de telomere zijde en bij marker DXS8057 aan de centromere zijde. Hierdoor konden wij het kandidaatinterval verkleinen tot 14,7 Mb. Echter werden in de door ons gekozen kandidaatgenen geen mutaties gevonden.

Discussie. Tot op heden is het genetisch defect voor BDCS onbekend. Moleculair onderzoek naar BDCS kan tot nieuwe inzichten leiden over belangrijke gen-protein-interacties die een rol spelen bij de ontstaanswijze en groei van basaalcelcarcinomen alsook in de groei en ontwikkeling van de haarfollikel. Derhalve streven wij ernaar het kandidaatinterval met behulp van meer informatieve families en nieuwe onderzoekstechnieken verder te verkleinen en nieuwe kandidaatgenen voor mutatieanalyse te selecteren.

22. REVERTANT MOZAÏCISME IN JUNCTIONELE EPIDERMOLYSIS BULLOSA IS NIET ZELDZAAM

A.M.G. Pasmooij, A. Gostynski, M.F. Jonkman
Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

De non-Herlitzvariant van junctionele epidermolysis bullosa

(nH-JEB) wordt gekenmerkt door niet-lethale blaarvorming als gevolg van minimaal trauma met een blaarniveau door de lamina lucida. nH-JEB wordt veroorzaakt door recessieve mutaties in de genen voor type XVII-collageen, laminine-332, en integrine $\alpha 6\beta 4$. In 1997 beschreven wij voor het eerst een patiënte met nH-JEB wier huid gedeeltelijk geen blaren vertoonde door een terugmutatie in *COL17A1*. Dit fenomeen wordt revertant mozaïcisme genoemd. In 2005 beschreven wij dat revertant nH-JEB-patiënten meerdere huidplekken hebben, waarbij in elke plek een ander terugmutatiemechanisme werd aangetroffen. De drijvende kracht achter de terugmutaties is tot op heden niet opgehelderd. Wij vroegen ons af of terugmutaties zeldzaam zijn.

Methode. De *Dutch EB database* werd onderzocht op nH-JEB-patiënten met een type XVII-collageendeficiëntie. Mutatieanalyse door middel van amplificatie en directe sequentieanalyse van alle exonen en exon-intronborders van *COL17A1* in leukocyten en van via laserdissectiemicroscopie geïsoleerde revertante en deficiënte keratinocyten. RNA-analyse via RT-PCR.

Resultaten. Wij vonden veertien patiënten met nH-JEB met een type XVII-collageendeficiëntie in de database. Bij vijf patiënten (36%) werden revertante huidplekken aangetroffen. De revertante plekken waren te herkennen aan de homogene (hyper)pigmentatie. Twee van de vijf patiënten realiseerden zich niet dat de huid sterk was op die plekken. IF antigeen *mapping* toonde re-expressie van type XVII-collageen. De terugmutaties waren genconversie, puntterugmutatie en tweede locusmutatie.

Discussie. De resultaten tonen aan dat revertant mozaïcisme niet zeldzaam (36%) is in nH-JEB. Dit fenomeen blijkt ook vaak voor te komen in fumarylhydrolase II-deficiënte (85%), Wiskott-Aldrich syndrome (18%) and Fanconi anemie (11%). Wij hypothetiseren dat de drijvende kracht hierachter spontane mutagenese en ontogenetische selectie van revertante cellen is.

23. KOPPELING NAAR EEN NIEUWE CHROMOSOMALE REGIO VOOR AUTOSOMAAL DOMINANTE AMELOGENESIS IMPERFECTA

H. Martens, I. Overvest, M. van Geel, M.A.M. van Steensel
Afdeling Dermatologie en Maastricht Universitair Centrum voor Moleculaire Dermatologie (MUCMD) en Onderzoeksschool GROW, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

Amelogenesis imperfecta (AI) is een genetisch heterogene groep van aandoeningen die gekenmerkt wordt door een defect in de aanmaak van tandglazuur. Het klinisch beeld varieert van enkel verkleuring tot verlies van de glazuurfunctie. Autosomaal dominante, X-gebonden en recessieve overerving zijn beschreven. Tandafwijkingen komen veel voor bij ectodermale dysplasieën en het moleculaire defect kan inzicht verschaffen in de embryonale ontwikkeling van huidadnexen.

Methode. We onderzochten een Nederlandse familie met een ogenschijnlijk nieuw autosomaal dominant type AI. Met behulp van microsatellieten en 10K SNP-arrays hebben we respectievelijk gericht naar chromosomale regio's met een reeds bekende associatie met AI gekeken en genom-brede koppelingsanalyse uitgevoerd.

Resultaten. Onze data sluiten koppeling van ons fenotype naar de reeds bekende kandidaatgenen geassocieerd met AI uit. De genomische analyse liet een koppeling zien naar chromosoom 15q. Met additionele microsatellietmarkers werd het kandidaatinterval ingeperkt tot 1,1 Mb.

Discussie. Onze resultaten wijzen erop dat het hier gaat om een nieuw type autosomaal dominante AI en dat deze wordt veroorzaakt door een tot nu toe onbekend gen. Verdere analyses zullen volgen ter identificatie van het bewuste gen. Identificatie ervan kan leiden tot nieuwe inzichten omtrent de aanmaak van tandglazuur.

24. REMMERS VAN SIGNALERING DOOR HET TYROSINEKINASE EPHA4: EEN MEDICIJN VOOR BEHANDELING VAN SÉZARYSYNDROOM?

V. Blancheteau¹, C. Farenc², O. van Linden³, I. de Esch³, G. Siegal³, C.P. Tensen¹

¹Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²Leiden Institute of Chemistry, Universiteit van Leiden, Leiden en ³Afdeling Medische Chemie, Vrije Universiteit, Amsterdam

Mogelijk nieuwe therapeutische doelwitten voor behandeling van Sézarysyndroom zijn recent geïdentificeerd met behulp van op DNA-chips gebaseerde genexpressieanalyses. In deze studies werd bepaald dat tumorcellen een hoge expressie van de tyrosinekinasereceptor-EphA4 vertonen, een eiwit dat normaal gesproken een rol speelt in de embryonale ontwikkeling. Aangezien tyrosinekinases aantrekkelijke targets zijn voor medicijnontwikkeling (bijvoorbeeld Gleevec, Iressa en Tarceva) is onderzoek gestart naar EphA4-remmers.

Methode. In dit onderzoek is voor een zogenaamde *fragment-based drug discovery* aanpak gekozen. Hiertoe wordt recombinant-EphA4 geproduceerd in bacteriën en gebruikt voor ligand screening (van bestaande chemische verbindingen) en structuurstudies. Daarnaast zijn er *in silico* EphA4-remmers ontworpen, gesynthetiseerd en getest op activiteit in kinase- en cellulaire assays.

Resultaten. We zijn er in geslaagd om recombinant-EphA4 te produceren en te zuiveren voor kinase-assays. De *in silico* screening en synthese leverde tenminste drie verbindingen die het kinase inderdaad remmen in *in vitro* kinase-assays. Deze verbindingen bleken ook apoptose te induceren in cellijnen die voor groei afhankelijk zijn van EphA4-overexpressie.

Discussie. De *in silico* ontworpen verbindingen lijken een goede start voor verdere synthese van specifieke EphA4-remmers. Daarnaast kunnen door de succesvolle productie van actief recombinant-EphA4 grootschalige screeningstudies naar andere potentiële EphA4-remmers gestart worden.

25. MUTATIES KARAKTERISTIEK VOOR IMMATURE T-CELLEUKEMIEËN ZIJN ZELDZAAM IN SÉZARYSYNDROOM

Y. Qin^{1,2}, R. Willemze¹, S.J. Whittaker³, C.P. Tensen¹, M.H. Vermeer¹

¹Afdeling Dermatologie en ²Medische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden en ³St John's Institute of Dermatology, St Thomas' Hospital, London, UK

Sézarysyndroom (Sz) is een agressieve vorm van een cutaan T-celleukemie/lymfoom (CTCL). Notchsignalering reguleert hematopoïetisch stamcelonderhoud en speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van T-cellen. Recent zijn activerende mutaties in Notch en/of Notchgerelateerde genen aangetoond in de meerderheid van acute T-cellymphoblastaire leukemie (T-ALL). In de huidige studie werd mutatieanalyse uitgevoerd voor genen belangrijk in Notchsignalering: Notch1, *ataxia teleangiectasia mutated* (ATM), T-cellymphoma/leukemia-1B (TCL1B), FMS-related tyrosine kinase 3 (FLT3), P53, *Phosphatase and tensin homolog* (PTEN), *Human F-box and WD repeat domain containing 7* (FBXW7), v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (K-ras), C-Kit (CD117) en *cadherin-associated protein* (CTNNB) in Sézarysyndroom.

Methode. mRNA van CD4⁺ T-cellen geïsoleerd uit het perifere bloed van tien Sz-patiënten werd omgezet naar cDNA. Van het cDNA werd de volledige coderende regio of een specifieke regio van interesse geamplificeerd met PCR en geanalyseerd met *forward* en *reverse sequencing*. Mutaties werden geïdentificeerd door vergelijking met controlesequenties in de NCBI-database.

Resultaten. In alle Sz-patiënten werd een SNP, gelokaliseerd in het PEST domein (exon34) van Notch (6555C>T) aangetoond. In het ATM-gen werden twee nieuwe puntmutaties (5942G>GA en 531C>G) gevonden bij twee Sz-patiënten, die ook in genomisch DNA van granulocyten konden worden aangetoond. Bij twee andere Sz-patiënten werd een deletie van vijf nucleotiden (ATGGT) gevonden in het TCL1B-gen in een regio waar activerende mutaties zijn gerapporteerd. Geen mutaties werden aangetoond in FLT3 en P53, maar de meerderheid van de patiënten had een SNP (C370T) in FLT3 en SNP (C466G) in P53 (7 van de 10 Sz-patiënten). Mutaties en/of SNPs konden niet worden aangetoond in PTEN, FBXW7, K-ras, C-Kit (CD117) en CTNNB.

Discussie. Sz-cellen hebben geen (activerende) mutaties in het Notch1-gen en Notch1-gerelateerde genen die eerder zijn beschreven in T-ALL. De SNPs gevonden in het Notch1-gen en de mutatie in ATM kunnen een rol spelen in de pathogenese van Sz.

26. EEN ROL VOOR CALCINEURINE IN UV-GEÏNDUCEERDE IMMUNOSUPPRESSIE?

R.E.A. Musson, N.P.M. Smit, F.P.H.T.M. Romijn, H.H. van Rossum, J. van Pelt

Afdeling Klinische Chemie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Calcineurineremmers zoals ciclosporine A en tacrolimus worden als immuunsuppressiva veelvuldig toegepast bij de behandeling van transplantatiepatiënten en bij chronische inflammatoire huidaandoeningen. Langdurig gebruik van deze middelen wordt in verband gebracht met een verhoogde kans op huidmaligniteiten. Aangezien van UV-straling eveneens een immuunsuppressieve werking uitgaat, hebben wij onderzocht in welke mate UV-straling de activiteit van calcineurine beïnvloedt.

Methode. Keratinocyten, fibroblasten en voorhuid werden bestraald met UVB (tot 200 kJ/m²) en/of UVA (tot 225 kJ/m²) en vervolgens gelyseerd. Tevens vonden UVA-bestralingen plaats in combinatie met verschillende concentraties tacrolimus. De calcineurineactiviteit in de lysaten werd berekend uit de snelheid waarmee RII-substraat wordt

gedefosforyleerd, waarbij vrijgekomen fosfaat wordt aangetoond met malachietgroen. LDH en het sterk aan calcineurine gerelateerde PP2A fungeerden als controle-enzymen. In perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMCs) en Jurkat T-cellen werd na UVA-bestraling uitscheiding van interleukine-2 (IL-2) in het medium gemeten als *downstream* marker voor calcineurineactiviteit.

Resultaten. In huidcellen vertoonde de calcineurineactiviteit bij bestraling zowel met UVB als met UVA een dosisafhankelijke afname ten opzichte van de LDH- en PP2A-activiteit. Een soortgelijk effect kon worden aangetoond in complete huid. Deze afname in calcineurineactiviteit was ook zichtbaar bovenop de remming door tacrolimus. In PBMCs en Jurkat T-cellen was naast een afname in calcineurineactiviteit een verminderde productie van IL-2 zichtbaar.

Discussie. Onze resultaten suggereren een rol voor calcineurine in UV-geïnduceerde immuunsuppressie. Door de sleutelfunctie van calcineurine in zowel immuunrespons als cellulaire proliferatie kan cumulatieve remming door UVA en calcineurineremmers bijdragen aan de verklaring voor de, bij sterke blootstelling aan zonlicht, versnelde ontwikkeling van huidmaligniteiten bij gebruikers van calcineurineremmers.

27. FUNCTIONELE ANALYSE VAN EEN NIEUWE FOXC2-MUTATIE

R.S. Bladergroen¹, M.A.M. van Steensel¹, R.J. Damstra², M.V. Heitink¹, P.M. Steijlen¹, M. van Geel¹

¹Afdeling Dermatologie en Maastricht Universitair Centrum voor Moleculaire Dermatologie (MUCMD), Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht en ²Afdeling Dermatologie, Nij Smellinghe Ziekenhuis, Drachten.

Primair lymfoedeem is een erfelijke aandoening die gekenmerkt wordt door een lymfstelsel met een disfunctionerend refluxstelsel in voornamelijk de onderste extremiteiten. Genen geassocieerd met primair lymfoedeem zijn *FLT4*, *FOXC2* en *SOX18*. Wij vonden een nieuwe mutatie in *FOXC2*, p.Gln444Arg (Q444R), in een sporadisch geval van primair lymfoedeem. Aangezien de Q444R mutatie niet volledig segregereert met de ziekte binnen de familie, werd de mutatie functioneel geanalyseerd op pathogeniciteit.

Methode. *FOXC2* cDNA werd gekloneerd in pcDNA4His-MAX. Een luciferase expressievector onder controle van 6 *FOXC2* DNA-bindingsdomeinen diende als reporter. Na cotransfectie van de reporter met wildtype of mutant *FOXC2* in HeLa-cellen, kan de *FOXC2*-activiteit gemeten worden door middel van luminiscentie. Localisatie van *FOXC2* in cellen werd gedetecteerd met immunocytochemie.

Resultaten. De mutatie Q444R induceert *in vitro* een grotere luciferaseactiviteit dan het wild type. Kernlocalisatie van mutant *FOXC2* is niet verstoord.

Discussie. Hoewel de Q444R mutatie zich niet in het DNA-bindingsdomein bevindt, blijkt de C-terminus een belangrijke rol te hebben voor de functie van het eiwit. De pathogeniciteit van Q444R lijkt veroorzaakt te worden door transcriptieoveractivatie. Het pathofysiologisch mechanisme is onduidelijk maar speelt een belangrijke rol in de lymfogenese.

28. HET GRANULAIRE EPIDERMALE IgG DEPOSITIEPATTERN IN PEMPHIGUS FOLIACEOUS

D.A.M. Oktarina, G.F.H. Diercks, M.F. Jonkman, H.H. Pas

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Pemphigus foliaceus (PF) is een variant van pemphigus met subcorneale blaarvorming van de huid zonder deelname van slijmvliezen, en circulerend IgG tegen desmogleïne (Dsg) 1. In een eerdere studie bij pemphigus vulgaris vonden we in biopten van gezonde huid een granulair IgG depositiepatroon waarbij het IgG geclusterd is met Dsg3 en plakoglobine (PG). In de huidige studie hebben we de depositie van IgG in de huid bij PF geanalyseerd.

Methode. Van zeven PF patiënten werden biopten van lesionale en gezonde huid geselecteerd. Immunofluorescentie dubbelkleuringen werden uitgevoerd voor IgG en verschillende adhesiemoleculen.

Resultaten. In zowel lesionale als gezonde huid van PF-patiënten wordt een granulaire epidermale IgG-depositiepatroon gevonden. Deze clusters van IgG bevatten in alle gevallen ook Dsg1 en PG. Bij sommige patiënten werden ook andere desmosomale componenten in deze clusters aangetroffen. De clustering begint al in de basale laag en strekt zich uit tot in de intermediaire lagen. Hematoxyline-eosinekleuring toonde aan dat keratinocyten in de gebieden met granulaire deposities intercellulaire verwijding lieten zien.

In de biopten van een van de patiënten werd een lupusband gezien welke volgens de literatuur met name bij pemphigus erythematodes (PE) wordt gevonden. De clusters in deze lupusband bevatten naast IgG en C3c ook het ectodomein van Dsg1, maar geen PG.

Discussie. Clustering van IgG met Dsg1 en PG is een vroege fase in de pathogenese van PF.

Het is nog onbekend in hoeverre deze clusters pathogeen zijn met betrekking tot de blaarvorming. Er is wel al sprake van intercellulaire verwijding in de lagere lagen waar we deze clusters aantreffen. Bij de PF-variant PE is mogelijk het ectodomein van Dsg1 betrokken bij het ontstaan van de lupusband langs de BMZ, echter hoe is nog niet duidelijk.

29. CLUSTERING VAN IgG EN DESMOSOMALE COMPONENTEN IN EEN IN VITRO MODEL VAN PEMPHIGUS

G. van der Wier, A.M. Nijenhuis, M.F. Jonkman, H.H. Pas

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Pemphigus vulgaris (PV) en pemphigus foliaceus (PF) zijn auto-immunblaarziekten die veroorzaakt worden door autoantilichamen tegen de desmosomale cadherines desmogleïne (Dsg) 1 en 3. Bij PF is er sprake van blaarvorming ter hoogte van het stratum granulosum en autoantilichamen tegen Dsg1. Mucosale PV kenmerkt zich door suprabasale blaarvorming van de slijmvliezen en autoantilichamen gericht tegen Dsg 3. Bij mucocutane PV is er suprabasale blaarvorming van zowel de huid als

de slijmvliezen en de autoantilichamen zijn gericht tegen beide desmogleïnes. In de huid van PV- en PF-patiënten zijn clusters, bestaande uit IgG, desmogleïnes, plakoglobine (PG) en andere desmosomale componenten, zichtbaar. Omdat het onmogelijk is de pathogenese *in vivo* te volgen, is een *in vitro* model van pemphigus ontwikkeld, zodat de IgG geïnduceerde veranderingen gecontroleerd bestudeerd kunnen worden.

Methode. IgG werd geïsoleerd uit serum van patiënten. Van een gedeelte van dit IgG werd de bivalentie weggenomen door er met papaine Fab-fragmenten van te maken. Biopten van gezonde huid werden vervolgens geïncubeerd met het IgG- of Fab-fragmenten. Na incubatie werden de biopten geanalyseerd met immunofluorescentie microscopie.

Resultaten. Zowel de incubatie met bivalent IgG als met de monovalente Fab-fragmenten leidde tot blaarvorming in de huidbiopten. Incubatie met IgG leidde tot veranderingen van het distributiepatroon van het ziektespecifieke target-antigeen. Immunofluorescentie microscopie toonde een granulaire in plaats van de normale gladde distributie. Deze veranderingen werden niet gezien indien de biopten met Fab-fragmenten werden geïncubeerd.

Discussie. De resultaten laten zien dat het ontwikkelde model geschikt is om het proces te bestuderen dat tot blaarvorming leidt. Het ontstaan van het granulaire depositiepatroon lijkt gekoppeld te zijn aan de bivalentie van het IgG. Deze bivalentie is echter niet absoluut noodzakelijk om tot blaarvorming te komen.

30. HET IMMUUNSUPPRESSIVUM RAPAMYCINE ONDERDRUKT DE DOOR UV-BESTRALING GEÏNDUCEERDE HIF-1 α -EXPRESSIE

P. Voskamp, A. El Ghalbzouri, J.N. Bouwes Bavinck, C.P. Tensen, F.R. de Gruijl

Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

UV-straling veroorzaakt in de huid allerlei schade en stressresponsen, onder andere stabiliseert het eiwit hypoxia-induced factor 1- α (HIF-1 α) en komt het verhoogd tot expressie in de epidermale cellen. HIF-1 α kan de energiehuishouding zodanig veranderen dat de vorming van reactieve zuurstofradicalen en schade wordt beperkt. Het immuunsuppressivum rapamycine (Rapa) is een remmer van mTORC1, die een rol speelt bij de expressie (translatie) van HIF-1 α . Het doel van dit onderzoek is om na te gaan of de HIF-1 α -expressie na UV-bestraling geremd wordt in aanwezigheid van Rapa.

Methode. Uit donorhuid zijn fibroblasten en keratinocyten geïsoleerd en gekweekt, waarmee vervolgens *in vitro* 3D huidmodellen zijn geconstrueerd. Deze huidmodellen zijn gedurende twee dagen gekweekt met of zonder Rapa in het medium, waarna ze bestraald zijn met een sub-apoptische dosis UVB-straling. Op verschillende tijdstippen na bestraling zijn de modellen gefixeerd (na 2, 5, 10 en 24 uur). HIF-1 α -expressie is geanalyseerd met immunohistochemische kleuring.

Resultaten. Huidmodellen zonder Rapa laten sterke expressie van HIF-1 α zien op 5, 10 en 24 uur na UV-bestraling. Modellen met Rapa laten op geen enkel tijdstip na UV-bestraling een expressie van HIF-1 α zien, net als de onbestraalde modellen met of zonder Rapa.

Discussie. Deze studie toont aan dat Rapa de expressie van HIF-1 α na UV-straling remt. Een adequate reactie van de huidcel op schade door UV kan hierdoor verstoord worden. In vervolgonderzoek wordt gekeken naar oxidatieve schade, celcyclus-effecten en apoptose.

31. INVLOED VAN FOLLICULINE OP HIF-2 α -TRANSLATIE

T. Claessens^{1,3}, S. Weppeler^{2,4}, 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, Maastricht

Het Birt-Hogg-Dubésyndroom (BHD) (OMIM 135150) is een autosomaal dominant overervend tumorsyndroom. Aangedane personen ontwikkelen fibrofolliculomen en hebben een verhoogde kans op een pneumothorax en niertumoren. Het BHD-gen is geassocieerd met de ziekte en codeert voor het eiwit folliculine (FLCN), een vermeend tumorsuppressor. FLCN bindt via FNIP1 en FNIP2 aan AMP-activated kinase (AMPK). Met behulp van *knockdown* van FLCN proberen wij te achterhalen wat de functie van FLCN is in de cel.

Methode. Door middel van *short hairpin* RNA (shRNA) werd FLCN-expressie onderdrukt in HEK293-cellen. Met behulp van RT-PCR en kwantitatieve PCR werd translatie van Hypoxia Inducible Factor (HIF)-2 α , p27 en cyclin D gemeten onder initieel normoxische omstandigheden.

Resultaten. Cellen getransfecteerd met een shRNA tegen FLCN hebben een verhoogde translatie van HIF-2 α , terwijl HIF-1 α geen verhoging laat zien. Translatie van cyclin D, een target van HIF-2 α , was ook verhoogd, terwijl p27 mRNA-niveaus verlaagd waren.

Discussie. De functie van FLCN in de cel is nog onduidelijk. Omdat FLCN met AMPK interacteert denken wij dat het een rol speelt in de *sensing* van energie en nutriëntenstatus van de cel. Bij FLCN *knockdown* zien wij op mRNA-niveau een verhoging van HIF-2 α , maar op eiwitniveau zien we onder normoxische omstandigheden geen verschillen. *Knockdown* van FLCN in HEK293-cellen zorgt voor een verhoogde translatie van HIF-2 α en Cyclin D, en een verlaagde translatie van p27.

32. DE ROL VAN KANKERGEASSOCIEERDE FIBROBLASTEN IN EEN *IN VITRO* HUIDKANKER-MODEL

S. Commandeur, S.H. Ho, R. Willemze, F.R. de Gruijl, C.P. Tensen, A. El Ghalbzouri

Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Effectieve therapieën voor de behandeling van cutane plaveiselcelcarcinomen (*squamous cell carcinoma*, SCC) bij immuungecompromitteerde orgaantransplantatiepatiënten (*organ transplant recipients*; OTRs) dienen getest te worden in representatieve modellen voor dit type huidkanker. Het doel van dit onderzoek is het optimaliseren van een humaan *in vitro* huidkankermodel, met een centrale rol

voor kankergerassocieerde fibroblasten (*cancer-associated fibroblasts*; CAFs).

Methode. Uit primaire cutane SCC-biopsies van OTRs werden fibroblasten geïsoleerd. Deze CAFs werden morfologisch, immunohistochemisch en functioneel gekarakteriseerd. Uit SCC-biopsies en SCC-cellijnen werden huidmodellen geconstrueerd met een collageenmatrix die vooraf was ingezaaid met CAFs. Na vier weken werden de kweken gefixeerd en werd de expressie van verschillende immunohistochemische markers alsmede de mate van invasie in de huidmodellen bepaald.

Resultaten. Vergelijken met normale humane dermale fibroblasten vertoonden de CAFs een afwijkende morfologie, afgenomen contactinhibitie, verhoogde expressie van α -smooth muscle actine en verhoogde contractiele eigenschappen. Immunohistochemische analyse van het *in vitro* huidkankermodel met CAFs wijst op een hyperproliferatieve, terminaal gedifferentieerde epidermis. Dit wordt gekenmerkt door een verdikt stratum corneum en verhoogde expressie van keratines K6, K16 en K17 ten opzichte van het huidkankermodel met normale fibroblasten. De mate van invasie in de dermale matrix werd niet consistent beïnvloed door de aanwezigheid van CAFs.

Discussie. De dermale micro-omgeving speelt een cruciale rol bij de ontwikkeling van een primair *in vitro* huidkankermodel. Het hier gepresenteerde model biedt talrijke mogelijkheden voor het bestuderen van de rol van CAFs bij de ontwikkeling van SCCs en voor het ingrijpen in dit proces bij OTRs. Het model draagt op die manier bij aan de vervanging van diermodellen in studies naar de doeltreffendheid van nieuwe therapieën.

33. BÈTAPAPILLOMAVIRUS (BÈTAPV) DNA PERSISTENTIE IN EEN GEZONDE AUSTRALISCHE POPULATIE

E.I. Plasmeijer¹, M.N. de Koning², R.E. Neale³, A.C. Green³, M.C.W. Feltkamp¹

¹Medische Microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²DDL, Voorburg, ³QIMR, Brisbane, Australië

BètaPV-infecties zijn mogelijk betrokken bij het ontstaan van actinische keratosen (AK) en cutane plaveiselcelcarcinomen (PCC). Over het natuurlijke verloop en de persistentie van deze infecties bij mensen is weinig bekend. Deze studie had tot doel het verloop van bètaPV-infecties te beschrijven in een Australische populatie met een hoog risico op huidkanker en te kijken naar risicofactoren voor persistentie.

Methode. In 1996 en 2003 werden wenkbrauwsharen verzameld van 171 deelnemers aan de *Nambour Skin Cancer Study*. Deelnemers werden volledig dermatologisch onderzocht en beantwoordden gestandaardiseerde vragenlijsten over hun zongedrag. Viraal DNA werd uit de haren geïsoleerd en geanalyseerd met behulp van een detectie- en typeringssysteem waarmee op 25 bètaPV-types kan worden gescreend.

Resultaten. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers in 1996 was 50 jaar en 51% was man. In 1996 werden 413 bètaPV-infecties gevonden bij 73% van de deelnemers (gemiddeld 1 infectie per persoon, spreiding 1-12 infecties). In 2003 had 49% van de deelnemers minimaal één type-specifieke persistentie infectie. Van het totale aantal bètaPV-infecties in de populatie in 1996 persisteerde 51% (211/413) over

de gemeten 8 jaar. In 2003 werden daarnaast 279 nieuwe infecties (gemiddeld 2 per persoon, spreiding 1-11) gevonden bij 85% van de deelnemers. Leeftijd was significant geassocieerd met persistentie; deelnemers boven de 60 hadden een twee keer verhoogd risico op een persistentie infectie. Huidtype, zonexpositie en zonverbranding waren niet geassocieerd met persistentie.

Discussie. Deze studie toont dat de helft van de detecteerbare bètaPV-infecties gedurende 8 jaar persistentie, maar ook dat de helft van het aantal infecties uit 1996 niet meer gedetecteerd wordt in 2003 en vervangen lijkt door nieuwe infecties. Meer onderzoek is nodig om de relatie tussen persistente bèta-PV-infecties en het risico op AK en PCC te beschrijven.

34. MOLECULAIRE ANALYSE VAN CUTANE PLAVEISELCEL CARCINOMEN EN ACTINISCHE KERATOSEN VAN NIERTRANSPLANTATIE-PATIËNTEN

L. Hameetman¹, J.N. Bouwes Bavinck², F.R. de Gruij¹, R. Willemze², L. Mullenders¹, C.P. Tensen², H. Vrieling¹
Afdelingen Toxicogenetica¹ en Dermatologie², Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Orgaantransplantatiepatiënten (OTPs) hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom (*squamous cell carcinoma*, SCC). Naast UV-straling, is de immuunsuppressieve therapie een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van deze laesies. Aangenomen wordt dat de ontwikkeling van een SCC een meerstapsproces is waarbij zowel puntmutaties (bijvoorbeeld in p53) als grovere genetische veranderingen een rol spelen (bijvoorbeeld verlies van CDKN2A, amplificatie van RAS). Het doel van dit onderzoek is het in kaart brengen van de signaaltransductiepaden en genomische veranderingen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van SCCs en de goedaardige voorlopers, actinische keratosen (AKs).

Methode. Van 13 OTPs werden monsters verzameld van SCC, AK, normale huid en bloed. Hieruit werd zowel RNA als DNA geïsoleerd om analyse binnen een isogene achtergrond mogelijk te maken. Van het RNA werden genexpressieprofielen bepaald, gebruikmakend van de Illumina 44K Beadchip, terwijl het DNA aan een genoombrede SNP-analyse werd onderworpen met behulp van de Illumina 550K SNParray.

Resultaten. Clusteranalyse van de genexpressieprofielen gaf aan dat de SCC, AK en huid als drie verschillende groepen kunnen worden onderscheiden. Een robuuste statistische test (Limma) toonde vervolgens aan dat zeer veel genen statistisch significant differentieel tot expressie komen tussen huid, AK en SCC. Meer dan 700 genen vertoonden concordante verhoging of verlaging in expressieniveau van huid naar AK en ten slotte SCC. Onder de meest verhoogde genen in SCCs bevonden zich transcripten typerend voor hyperproliferatieve keratinocyten, keratine-16 en -17. Geïntegreerde analyse toonde activatie aan van het RAS signaaltransductiepad in SCCs. Naast de expressieanalyse werd DNA van dezelfde AKs en SCCs onderworpen aan genoombrede SNP-analyse. Echter, deze analyse van 11 AKs en 13 SCCs liet slechts enkele chromosomale veranderingen zien.

Discussie. De expressieprofielen van SCCs en AKs van OTPs verschillen zeer van elkaar maar ook van die van de

normale huid. De SNP-analyses gaven aan dat er slechts geringe genomische veranderingen plaatsvinden in SCCs van OTPs. Deze resultaten suggereren dat andere, mogelijk epigenetische, mechanismen de grote veranderingen op genexpressieniveau in SCCs veroorzaken.

35. ACTIVATED LEUKOCYTE CELL ADHESION MOLECULE (CD166/MEMD), EEN SNELHEIDSBEPALENDE FACTOR IN DE METASTASERING VAN HET HUMANE MELANOOM

J.W.J. van Kilsdonk¹, G.N.P. van Muijen², M. Bergers¹, J. Schalkwijk¹, G.W.M. Swart³

Afdelingen ¹Dermatologie, ²Pathologie en ³Biochemie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

De invasie van het humane melanoom correleert, onder andere, met een toename in expressie van *activated leukocyte cell adhesion molecule* (ALCAM/CD166) en een verhoogde activiteit van proteolytische enzymen. Paradoxaal hieraan is dat ALCAM de clustering van tumorcellen induceert. Dit onderzoek toetst de hypothese dat ALCAM een coördinerende en snelheidsbepalende stap is voor metastasering.

Methode. We maken gebruik van selectieve anti-ALCAM strategieën in metastaserende melanoomcellen gegroeid als monolayer, in gereconstrueerde huid en in naakte muizen. Genexpressieprofielen van deze melanoomcellen zijn bepaald met behulp van microarray-analyse. Expressie van verschillende genen is op eiwitniveau bevestigd.

Resultaten. Verstoring van de ligand-bindingsinteracties tussen ALCAM-moleculen op het T-celoppervlak reduceert celmigratie *in vitro* en het aantal metastasen in naakte muizen. Daarentegen, het verwijderen van het N-terminale uiteinde van ALCAM versnelt migratie en metastasering. In beide gevallen is de proteolytische activiteit van matrix metalloproteïnase-2 (MMP-2) verminderd. Opvallend is dat in de cellen met een versnelde metastasering de expressie van adhesiemolecuul-L1CAM (CD171) verhoogd is. In de cellen met een verminderde metastasering komt dit eiwit niet tot expressie.

Discussie. Het verlies van L1CAM-expressie kan een bijdrage leveren aan het verminderde invasieve fenotype en laat voor de eerste keer een correlatie zien tussen ALCAM-status en L1CAM-expressie. De veranderingen in proteaseactiviteit en de expressieniveaus van adhesiemoleculen als gevolg van celclustering en ALCAM-status ondersteunen de complexe rol van ALCAM als een oppervlaktemolecuul die betrokken is bij de regulatie van de balans tussen lokale melanoomgroei en melanoominvasie.

36. MIRNA-EXPRESSIE IN SÉZARYSYNDROOM

M.S. van Kester¹, Y.J. Qin¹, C.H. Lawrie², R. Willemze¹, W.H. Zoutman¹, C.T.E. van der Fits¹, M.H. Vermeer¹, C.P. Tensen¹

¹Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden en ²Nuffield Department of Clinical Laboratory Sciences, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

MicroRNAs (miRNAs), RNA-moleculen van ongeveer 22 basen lang, zijn modulators van genexpressie. MiRNAs reguleren genexpressie door te binden aan mRNA-mole-

culen hetgeen remming van de omzetting naar eiwit en/of afbraak van het mRNA induceert. MiRNAs kunnen oncogene (oncomir) of tumorsuppressorfuncties hebben en liggen vaker dan gemiddeld in chromosomale gebieden aangedaan door genomische afwijkingen in tumoren. Dit onderzoek richt zich op identificatie van miRNA-expressie in Sézarysyndroom (Sz), een agressieve vorm van een cutaan T-celleukemie/lymfroom.

Methode. Het miRNA-profiel van een cellijn voortkomend uit het perifere bloed van een Sézarypatiënt (Seax) werd bepaald met behulp van *deep sequencing*. Daarnaast is uit CD4⁺ T-cellen van vier Sézarypatiënten en van gezonde vrijwilligers miRNA geïsoleerd. Kwantificering van expressie van geselecteerde miRNAs werd in deze monsters bepaald met behulp van kwantitatieve PCR en in huis geproduceerde miRNA-microarrays.

Resultaten. In vergelijking tot normale T-cellen kenmerken miRNA-profielen van Sézarypatiënten zich door een karakteristiek patroon van miRNA expressie. Opvallend zijn daarin de hoge expressie van enkele miRNAs die beschreven zijn als oncomirs (onder andere mir-21).

Discussie. Voor een volledig begrip van de gevolgen van gevonden chromosomale afwijkingen in maligne cellen van Sz-patiënten op het niveau van gen- en eiwitexpressie is kennis van de expressie van miRNAs, functionerend als remmers van transcriptie en translatie, essentieel. De miRNA-profielen kunnen daarnaast mogelijk inzicht geven in deze tot nog toe onbeschreven moleculaire mechanismen betrokken bij maligne onttaarding van huid-homende T-cellen.

37. CICLOSPORINE VERSUS MYCOPHENOLAAT SODIUM ALS ONDERHOUDSBEHANDELING VOOR CONSTITUTIONEEL ECZEEM

I.M. Haeck¹, M.J. Knol², S.G.A. van Velsen¹, O. ten Berge¹, E.F. Knol¹, A.A. van Kraats¹, C.F.A.M. Bruijnzeel-Koomen¹, M.S. de Bruin-Weller¹

¹Afdeling Dermatologie en Allergologie en ²Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Ciclosporine (CsA, Neoral®) is de eerste keus voor de behandeling van ernstig constitutioneel eczeem (CE), maar kent potentieel bijwerkingen. Mycophenolaat mofetil (MMF, Cellcept®) is in enkele open studies effectief bewezen bij CE. Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, Myfortic®) bevat dezelfde actieve stof als MMF, maar geeft mogelijk minder gastro-intestinale bijwerkingen. Wij hebben onderzocht of het klinisch effect van onderhoudsbehandeling met EC-MPS vergelijkbaar is met CsA.

Methode. In een *observer* geblindeerde gerandomiseerde studie zijn 55 patiënten eerst 6 weken behandeld met CsA 5mg/kg gevolgd door CsA 3mg/kg (n = 26) of EC-MPS 1440 mg (n = 24) gedurende 30 weken met een 12 weken follow-upperiode. De primaire uitkomstmaat was ziekteactiviteit gemeten middels SCORAD en serum-TARC-spiegels. In het bloed werd de T-cel populatie gevolgd middels flowcytometrie en kwantitatieve RNA-bepalingen.

Resultaten. 6 weken CsA 5mg/kg gaf een significante daling van SCORAD en serum-TARC. Op tijdstip 30 weken hebben 40 patiënten, gelijkmatig verdeeld over de groepen de studie afgerond. Na randomisatie was in beide groepen een kortdurende toename van de ziekteactiviteit.

Daarna nam SCORAD en TARC af zonder verschil tussen de groepen op $t = 36$. Echter 7 van de 20 patiënten behandeld met EC-MPS hadden rescuemedicatie nodig (prednison 30-50 mg). Beide behandelingen lieten geen verandering in T-cel-subpopulatieverdeling zien, terwijl expressie van CCR10 en FOXP3 daalde.

Discussie. EC-MPS lijkt een goed alternatief voor de onderhoudsbehandeling van CE. Echter 7 van de 20 patiënten behoefden rescuemedicatie. De vraag is of dit door *low* of *slow response* op EC-MPS komt, of door een *rebound* na dalen van de dosis CsA na 6 weken.

38. ASSOCIATIE TUSSEN PLAVEISELCEL-CARCINOMEN VAN DE HUID EN MALIGNITEITEN (ANDERS DAN HUIDKANKER) BIJ NIERTRANSPLANTATIEPATIËNTEN

H.C. Wisgerhof, J.W. de Fijter, G.W. Haasnoot, F.H.J. Claas, R. Willemze, J.N. Bouwes Bavinck

Afdelingen Dermatologie, Nefrologie en Immunohematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Niertransplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico op het krijgen van allerlei maligniteiten. De meest voorkomende maligniteiten zijn huidkankers, in het bijzonder plaveiselcelcarcinomen. Het doel van deze studie is om het aantal maligniteiten (anders dan huidkanker) te bepalen bij niertransplantatiepatiënten en om te onderzoeken of er een associatie bestaat tussen het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinomen van de huid en maligniteiten (anders dan huidkanker).

Methode. In een cohortstudie werden alle 1910 patiënten bestudeerd die een niertransplantatie ondergingen tussen 1966 en 2006 in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). De gegevens van maligniteiten die waren ontwikkeld tussen 1966 en 2007 werden verkregen van de kankerregistratie van het LUMC. *In situ* maligniteiten werden geëxcludeerd.

Resultaten. Van de 1910 patiënten ontwikkelden 131 patiënten een maligniteit (anders dan huidkanker) tenminste zes maanden na transplantatie, waarvan het in 94 gevallen een carcinoom betrof, in 22 gevallen een lymfoom en in 7 gevallen een leukemie. Met 32 maligniteiten was de tractus digestivus de meest voorkomende lokalisatie, gevolgd door de intrathoracale organen (16), de vrouwelijk geslachtsorganen (12) en de urinewegen (11). Gemiddeld ontstonden deze maligniteiten 10,7 (0,6-35,6) jaar na transplantatie. Wij vonden een statistisch significante associatie tussen plaveiselcelcarcinomen van de huid en maligniteiten (anders dan huidkanker). In 73% van de gevallen ging het plaveiselcelcarcinoom van de huid vooraf aan de andere maligniteit. Patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de huid hadden 1,8 (1,2-2,6) keer meer kans op een maligniteit (anders dan huidkanker) vergeleken met patiënten zonder plaveiselcelcarcinoom van de huid. De kans op een carcinoom in de tractus digestivus was zelfs 3,2 (1,5-6,7) keer verhoogd.

Discussie. Met deze studie wordt aangetoond dat patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de huid een ongeveer 2 keer verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van andere maligniteiten, met name carcinomen van de tractus digestivus. Patiënten die na de niertransplantatie plaveiselcelcarcinomen van de huid ontwikkelen, dienen extra goed

te worden vervolgd om andere maligniteiten in een vroeg stadium op te kunnen sporen.

39. KLINISCHE EN HISTOLOGISCHE KENMERKEN VAN MELANOMEN EN MELANOOMPATIËNTEN UIT FAMILIES MET DE P16-LEIDEN-MUTATIE

J.I. van der Rhee¹, P. Krijnen², N.A. Gruis¹, F.A. de Snoo¹, H. Vasen³, H. Putter⁴, W. Bergman¹, N. Kukutsch¹

¹Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²Integraal Kanker Centrum West, Leiden, ³Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, Leiden, ⁴Afdeling Medische Statistiek, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Ongeveer 10% van alle melanomen zijn familiair. In 20-40% van deze families wordt een mutatie gevonden in het tumorsuppressorgen CDKN2A, in Nederland vooral de p16-Leiden-mutatie (c.225-243del19). Door het bestuderen van de kenmerken van melanoom (patiënten) uit deze families willen we meer inzicht krijgen in de klinische presentatie en pathogenese van p16-Leiden-mutatie geassocieerde melanomen.

Methode. Uit de database van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren werden alle melanomen geïnccludeerd die waren gediagnosticeerd tussen 1970 en 2007 in patiënten uit p16-Leiden-families. Als controles werden alle tussen 1986 en 2007 geregistreerde melanomen van het Integraal Kanker Centrum West gebruikt. Cases en controles werden vergeleken ten aanzien van hun klinische en histologische karakteristieken.

Resultaten. Er werden 182 p16-Leiden-melanoompatiënten (429 melanomen) en 7512 controle melanoompatiënten (7842 melanomen) geïnccludeerd. De diagnoseleeftijd ten tijde van het eerste melanoom was 39,0 jaar bij p16-Leiden-cases, ten opzichte van 54,3 jaar bij controles ($p < 0,001$). De cumulatieve incidentie van tweede melanomen was 23,4% in p16-Leiden-patiënten en 2,3% in controlepatiënten in de eerste 5 jaar na diagnose van het eerste melanoom. In tegenstelling tot p16-Leiden-patiënten was er bij controlepatiënten een significante concordantie tussen de lokalisatie van de eerste en tweede tumor. P16-Leiden-patiënten hadden significant meer superficiael spreidende en minder nodulaire en lentigo maligna type melanomen (ook na correctie voor leeftijd).

Discussie. De klinische en histologische kenmerken van melanomen en melanoompatiënten uit p16-Leiden-families verschilden sterk van die van controlepatiënten en waren in overeenstemming met het sterk verhoogde melanoomrisico in deze families. De hoge incidentie van multiple melanoom bij p16-Leiden-melanoompatiënten onderstreept het belang van frequent screenen van deze hoogrisico groep.

40. DE PROGNOSTISCHE BETEKENIS VAN HET NIEUWE TNM-CLASSIFICATIESYSTEEM VOOR PRIMAIR CUTANE LYMFOMEN BIJ PATIËNTEN MET EEN PRIMAIR CUTAAN GROOTCELLIG ANAPLASTISCH T-CELLYMFROOM

M.F. Benner, R. Willemze

Afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Het primair cutaan grootcellig anaplastisch T-cellymfoom

(C-ALCL) is een cutaan T-cellymfoom, dat zich vaak presenteert met solitaire of gelokaliseerde huidafwijkingen. Doorgaans wordt het behandeld met excisie of lokale radiotherapie. Extracutane metastasering gebeurt slechts in 10% van de gevallen en wordt behandeld met systemische chemotherapie. De gemiddelde ziektespecifieke vijfjaarsoverleving ligt rond de 90%. Onduidelijk is of presentatie met uitgebreidere huidafwijkingen een prognostisch ongunstige factor is. Recent is er een nieuw TNM-classificatiesysteem ontwikkeld dat geschikt zou zijn om de uitgebreidheid van huidafwijkingen bij deze patiënten te scoren. Doel van dit onderzoek is nagaan of het nieuwe TNM-classificatiesysteem gemakkelijk toepasbaar is en of het prognostische betekenis heeft bij patiënten met een C-ALCL.

Methode. Bij 124 patiënten met een C-ALCL werd de

uitgebreidheid van huidafwijkingen gescoord (T-score) met behulp van het nieuwe TNM-classificatiesysteem. De T-scores werden gecorreleerd met de ziektespecifieke vijfjaarsoverleving bij deze patiënten.

Resultaten. De studiegroep betrof 89 mannen en 35 vrouwen met een gemiddelde follow-upduur van 71 maanden (spreiding 11-288 maanden). In totaal hadden 71 patiënten een T1-score (57%), 36 patiënten een T2-score (29%) en 17 patiënten een T3-score (14%). De ziektespecifieke vijfjaarsoverleving was respectievelijk 96%, 93% en 74%, duidend op een slechtere prognose bij uitgebreidere huidafwijkingen ($p = 0,038$).

Discussie. Het nieuwe TNM-classificatiesysteem is gemakkelijk toepasbaar en kan prognostische betekenis hebben bij patiënten met een C-ALCL.



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 matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden. 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. **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 alle aangedane delen van de huid te worden aangebracht (met uitzondering van de slijmvliezen) tot volledige verdwijning van het eczeem waarna de behandeling stopgezet moet worden. Indien na twee weken behandeling geen verbetering kan worden vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties overwogen te worden. 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 herstard. Niet onder occlusie aanbrengen, en niet continue gebruiken. **Kinderen (vanaf 2 jaar):** Gedurende maximaal 3 weken tweemaal daags aanbrengen, hierna na 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 totdat nadere gegevens beschikbaar zijn. **Waarschuwingen:** Protopic dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties. 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 en 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 genezen voor met behandeling wordt gestart. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huid-infecties. 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-therapie. 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. Alhoewel 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 barrièrefuncties. Oplettenheid dient te worden betracht wanneer Protopic gedurende een langere periode wordt toegediend aan patiënten met een groot aangedaan huidoppervlak, met name bij kinderen. Het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen is niet onderzocht. Interacties: Er zijn geen formele geneesmiddeleninteractie studies uitgevoerd. **Meest voorkomende bijwerkingen:** branderig gevoel van de huid, pruritus, erythem op plaats van aanbrengen, huiduitslag, folliculitis, acne, herpes simplex, hyperesthesie van de huid, alcoholintolerantie (flushing of huidirritatie na alcoholgebruik) **Verpakkingsvorm:** Tubes van 30 g en 60 g **Vergoeding:** Reageert volledig vergoed voor personen vanaf 2 jaar en ouder met matig tot ernstig constitutioneel eczeem die onvoldoende reageert op behandeling met andere lokale middelen, waaronder in ieder geval corticosteroiden. **Afleveringsstatus:** UR. **Prijs:** zie Z-index. Zie geregistreerde IB1-tekst voor de volledige productinformatie. Deze is op aanvraag verkrijgbaar. Juli 2006. Astellas Pharma B.V., Elisabethhof 19, Postbus 108, 2350 AC Leiderdorp, telefoon (071) 545 5854

Meer informatie over Aldara™ crème

Aldara™ crème (imiquimod) verkorte productinformatie. Samenstelling: Aldara™ crème bevat 5 mg imiquimod per 100 mg crème (5%). Elk sachet bevat 12,5 mg imiquimod en de volgende hulpstoffen: isossteerazijnzuur, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbate 60, sorbitansteaaraat, glycerol, methylhydroxybenzoesaat, propylhydroxybenzoesaat, xanthaanom, gezuiverd water. **Werking:** Imiquimod verandert de immunologische reactie. Bij klinisch onderzoek werd inductie van cytokinen, waaronder interferon- α , aangetoond na applicatie van imiquimod op genitale wratten. Imiquimod vertoont geen directe antivirale activiteit. **Contra-indicaties:** Bekende overgevoeligheid voor imiquimod of één van de actieve hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen algemeen:** Vermijd contact met ogen, lippen en neusgaten. De toepassing van een occlusief verband wordt afgeraden. Imiquimod crème kan mogelijk exacerbaties van inflammatoire huidaandoeningen veroorzaken. Niet gebruiken binnen 1 cm van oogleden, neus, lippen of haaijen. Er is een verband tussen clearance rate en intensiteit van lokale huidreacties. Een rustperiode van enkele dagen tot huidreacties zijn afgenomen, is mogelijk. Geen klinische ervaring bij immunogecompromiteerde patiënten of recidiverende of eerder behandelde BCC's. **Bijwerkingen sBCC:** lokale huidreacties (26%), waaronder erythem, huidrosie, schilfering en korstvorming. Systemisch: rugpijn (1%) en griepachtige verschijnselen (0,5%). **Indicatie GW:** voor de lokale behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten (condyloma acuminata) bij volwassenen. **Dosering en wijze van toediening GW:** 3 maal per week voor het slapen gaan aanbrengen. Wrijf een dunne laag crème op een schone wafel, laat het 6 tot 10 uur inwerken en verwijder de crème vervolgens met water en milde zeep. Vermijd interne oppervlakken. De hoeveelheid crème in een sachet voor eenmalig gebruik is voldoende voor een huidgebied van 20 cm². De behandeling met imiquimod dient te worden voortgezet totdat de anogenitale wratten niet meer zichtbaar zijn of gedurende maximaal 16 weken per behandeling. Gemiddelde clearance vrouwen: 8 weken, mannen: 12 weken. **Waarschuwingen en voorzorgen GW:** De ervaringen met imiquimod crème bij behandeling van onbesneden mannen met wratten rond of onder de voorhuid zijn beperkt. Onbesneden mannen moeten de voorhuid dagelijks terugtrekken en dit huidgebied wassen. Toepassing op inwendige genitale wratten zoals urethrales, intra-vaginales, cervicales, rectale of intra-anales wratten wordt niet aanbevolen. Niet toepassen op open zweren en wonden. Voor seksueel contact plaatsinval, dient men imiquimod van de huid te wassen. Imiquimod kan de sterkte van condooms en pessaria doen verminderen. Het gebruik daarvan in combinatie met imiquimod crème wordt daarom afgeraden. De patiënt dient het gebruik van alternatieve vormen van anticonceptie te overwegen. Bij immunogecompromiteerde patiënten wordt het herhalen van een behandeling met imiquimod crème niet aanbevolen. **Bijwerkingen GW:** Lokale huidreacties (34%), waaronder erythem, huidrosie, exoriatie, schilfering en oedeem. De meeste huidreacties zijn licht tot matig van aard en verdwijnen binnen twee weken nadat de behandeling wordt gestaakt. Systemische reacties, waaronder hoofdpijn (4%), griep-achtige symptomen (1%) en spierpijn (1,5%) zijn tevens beschreven. **Indicatie AK:** Klinisch typische niet-hyperkeratose, niet-hyperproliferatieve actinische keratose (AK) op gebaat en hoofd/huid bij immunocompetente volwassenen waarmee de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere lokale behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn. **Dosering en wijze van toediening AK:** Behandeling moet worden geïnitieerd en gemonitord door een arts. Imiquimod crème moet gedurende vier weken drie maal per week worden aangebracht (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag) vóór de gebruikelijke bedrust en circa 8 uur op de huid worden gelaten. Voldoende crème moet worden gebruikt om de behandelplek te bedekken. Na een behandelingsvrije periode van 4 weken moet de klaring van AK's worden beoordeeld. Als er nog laesies aanwezig zijn, moet de behandeling nog vier weken worden voortgezet. Totale behandelingsduur (exclusief rustperiodes) mag niet langer zijn dan 8 weken. **Waarschuwingen en voorzorgen AK:** Bij laesies die klinisch atypisch zijn voor AK of bij verdenking van maligniteit, is biopsie noodzakelijk om de juiste behandeling te bepalen. Imiquimod is niet onderzocht voor de behandeling van actinische keratose op de oogleden, aan de binnenzijde van de neusvliegels of oren of op het rode gedeelte van de lippen. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van imiquimod voor de behandeling van actinische keratose op andere anatomische locaties dan gebaat en hoofd/huid. De beschikbare gegevens over actinische keratose op onderarmen en handen ondersteunen de werkzaamheid in deze indicatie niet en gebruik daarvoor wordt daarom afgeraden. **Bijwerkingen AK:** de meeste voorkomende reacties jaak op de aanbrengplaats (14%) en een branderig gevoel op de aanbrengplaats (5%). Ernstig erythem (24%) en een ernstige vorm van schilfering (20%) zijn erg gebruikelijk. Lokale huidreacties zoals erythem zijn waarschijnlijk een gevolg van het farmacologisch effect van imiquimod crème. **Bijwerkingen algemeen:** Er zijn meldingen van gelokaliseerde hypo- en hyper-pigmentatie na behandeling, welke bij sommige patiënten blijvend van aard is. In studies vond men een afname van het hemoglobine, het aantal witte bloedcellen, absolute neutrofielen en plaatjes bij normale uitgangswaarden niet klinisch significant. Bij patiënten met verlaagde uitgangswaarden, niet bestudeerd. **Interacties:** Interacties met andere geneesmiddelen, met inbegrip van immunosuppressieve middelen, zijn niet onderzocht; dergelijke interacties zullen beperkt zijn dankzij de minimale absorptie van imiquimod crème door de huid. **Zwangerschap:** Beperkte gegevens beschikbaar; voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven aan zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft geen teratogene of embryo-toetoxische effecten aangetoond. **Lactatie:** Omdat geen meetbare hoeveelheden (>5ng/ml) kunnen worden gedetecteerd, kan geen advies worden gegeven. **Farmaceutische voorzorgen:** Bewaren bij een temperatuur onder de 25°C. Zie volledige productinformatie voor nadere informatie. **Afleveringsstatus:** UR. EU/1/98/080/001.

MEDA

Meda Pharma B.V.
Postbus 167, 1180 AD Amstelveen
Tel.: (020) 751 65 71, E-mail: aldera@medapharma.nl

5% crème
Aldara™
Imiquimod