

Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVdV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.



HOOFDREDACTIE

Dr. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur van de NVDV.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Dr. M.W. Bekkenk (Domeingroep pigmentstoornissen)
Dr. A.M. van Coevorden (Domeingroep cosmetische dermatologie)
P.K. Dikrama (Domeingroep haar & nagels)
Dr. M.B.A. van Doorn (Domeingroep inflammatoire dermatosen)
Dr. R. van Doorn
Dr. S. van der Geer-Rutten (Domeingroep dermatochirurgie & lasers)
Dr. A. Galimont-Collen (Domeingroep dermatotherapie)
Dr. S.M. Habib
F.M. Homan
C.J. de Jonge (Domeingroep kinderdermatologie)
M.J. Jonker (Domeingroep anogenitale dermatosen)
Dr. N.A. Kukutsch
Dr. T.M. Le
Dr. A.J. Onderdijk
Prof. dr. T. Rustemeyer (Domeingroep allergie & eczeem)
M. Tebbe-Gholami (Domeingroep oncologie)
Dr. H.B. Thio (Domeingroep huidinfecties en SOA)
Dr. M.B. Visch (Domeingroep Vaten)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

D. Appelen
M.W.D. Brouwer
Dr. F.M. Garritsen
J.G.M. Logger
A.L. Nguyen

BEELDREDACTIE

Lies Rijkse
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVdV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Jannes van Everdingen (j.vaneverdingen@nvdv.nl)
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2021 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat

INHOUD

(Gastredacteuren: W.R. Faber, H.E. Menke, H.A.M. Neumann)

3 Voorwoord: Vaandeldragers en herauten

CANON VAN DE NEDERLANDSE DERMATOLOGISCHE ARTIKELEN

Het toezicht op de prostitutie, uit een hygiënisch oogpunt beschouwd

4 Korte biografie Jan Chanfleury van IJsselstein

5 Oorspronkelijke publicatie uit 1898

12 State of the art: venereologie

Clinische lessen. Over huidkanker

16 Korte biografie Theodoor van Leeuwen

17 Oorspronkelijke publicatie uit 1940

25 State of the art: basaalcelcarcinomen

De betekenis der röntgencontacttherapie voor de dermatologie

29 Korte biografie Eddy Hermans

30 Oorspronkelijke publicatie uit 1949

36 State of the art: röntgencontacttherapie

Die Technik der Rechts-Links-Behandlung für den Praktiker

38 Korte biografie Hermann Siemens

39 Oorspronkelijke publicatie uit 1952

42 State of the art: links-rechts vergelijkingen

Balanoposthite chronique circonscrite bénigne à plasmocytes

45 Korte biografie Johannes Zoon

46 Oorspronkelijke publicatie uit 1952

53 State of the art: balanoposthitis plasmocellulaire

"Bound" globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus

56 Korte biografie Rudi Cormane

57 Oorspronkelijke publicatie uit 1964

59 State of the art: Lupus Band

Arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis (superficialis)

62 Korte biografie Max Ruiter

63 Oorspronkelijke publicatie uit 1964

78 State of the art: arteriolitis

Acro-angiodermatitis of the foot

80 Korte biografie Jan Mali

81 Oorspronkelijke publicatie uit 1965

85 State of the art: acroangiodermatitis – pseudokaposi

The skin immune system: progress in cutaneous biology

90 Korte biografie Jan Bos

91 Oorspronkelijke publicatie uit 1993

95 State of the art: het huidimmuunsysteem

Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion

98 Korte biografie Marcel Jonkman

99 Oorspronkelijke publicatie uit 1997

108 State of the art: revertant mozaïcisme

VERENIGING

112 Vraaggesprek met zeven (emeriti-)hoogleraren

ILLUSTRATIE OMSLAG

Cartoon van Fokke & Sukke, gemaakt door John Reid, Bastiaan Geleijne en Jean-Marc van Tol.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



Vaandeldragers en herauten

W.R. Faber¹, H.E. Menke¹, H.A.M. Neumann¹

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) viert in 2021 haar 125-jarig bestaan. De Lustrumcommissie adviseerde het bestuur geen groots lustrumfeest te organiseren. Te veel zaken rond de covid 19 pandemie maken een dergelijke manifestatie ongewenst. Om deze mijlpaal toch niet helemaal geruisloos te laten passeren, vatte hoofdredacteur Rob Beljaards het plan op een bundeling samen te stellen van de tien meest toonaangevende publicaties van Nederlandse dermatologen uit die 125 jaar rijke geschiedenis. Deze 'canon' zou dan vergezeld moeten gaan met een korte biografie van de auteur, plus een commentaar van hedendaagse deskundigen over de waarde en betekenis van die oorspronkelijke publicatie alsook over de actuele stand der wetenschap op dit deelgebied. Dat alles onder regie van een gastredactie. Met enige trots bieden wij - als gastredacteurs - de lezer nu deze lustrumeditie van het NTvDV aan.

Vanaf het prille begin hebben Nederlandse dermatologen hun gedachtengoed en onderzoeksresultaten aan het papier toevertrouwd. En zo is de Nederlandse dermatologie de afgelopen 125 jaar geleidelijk uitgroeid tot een bloeiend onderdeel van de internationale dermatologie en is er een respectabele bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van dit vakgebied. [1,2] Om een antwoord te vinden op de vraag welke publicaties de Nederlandse dermatologie nationaal en internationaal op de kaart hebben gezet, heeft iedere gastredacteur, gebruikmakend van zijn kennis van de dermatologische literatuur en van geschiedenis van de dermatologie, tien artikelen ingebracht. Eén van de zoekcriteria was dat de hoofdauteur niet meer in leven mocht zijn. Dat klinkt wat morbide, maar wij wilden de discussie over de waarde van publicaties van nog levende collegae in dit kader en op deze plaats niet voeren. In gemeenschappelijk overleg kozen wij uit het corpus van zo'n dertigtal verzamelde artikelen. Het eindresultaat is een palet van tien publicaties, verspreid over diverse subdisciplines van de dermatologie, met voldoende spreiding over de afgelopen 125 jaar, en min of meer verdeeld over de verschillende Nederlandse universiteiten. Deze canon van toongevende publicaties vormt een staalkaart van de inhoudelijke ontwikkeling van de Nederlandse dermatologie. De selectie van de artikelen zal nauwelijks een verrassing zijn, daar alle tien auteurs hoogleraar waren aan een Nederlandse universiteit. Sommige van de gekozen publicaties zijn gamechangers, zoals het artikel van Rudi Cormane uit 1964 over immunodermatologie, andere geven een state of the art over ontwikkelingen in een bepaald onderdeel van de dermatologie, zoals het artikel van Eddie Hermans Sr. uit 1949 over röntgencontacttherapie. [3,4] Verrassend is misschien de keus van het artikel van Chanfleury van IJsselstein uit 1889 over maatschappelijke aspecten van de venereologie. [5] Het is niet zozeer het innoverend karakter als wel een eerbetoon aan de 'vader van de Nederlandse academische dermatologie' die ons tot deze keuze verleidde.

Ondanks de huidige feminisering van ons vak telt de lijst van tien publicaties geen vrouwelijke vaandeldragers. Jammer, maar niet verwonderlijk. Immers, de grote instroom van vrouwen in de dermatologie is van de laatste 30 jaar. Ongetwijfeld zal over enkele decennia deze genderongelijkheid in een lijst van toongevende publicaties zijn verdwenen.

Tot slot, wij zijn ons ervan bewust dat er een - onvermijdelijk - subjectief element zit in de keuze van artikelen. Maar we hopen een bijdrage te hebben geleverd aan het inzicht hoe de dermatologie in Nederland is gegroeid. Het spreekt vanzelf dat dit tevens een eerbetoon is aan onze grote voorgangers op wier schouders we staan om verder te kunnen zien.

LITERATUUR

1. Menke H, van Everdingen J, Faber WR, Toonstra J, van Vloten W. Dutch contributions to dermatology. *Belvédère/NVDV, Overveen/Utrecht*, 2014.
2. van Everdingen J, Menke H, Toonstra J. Canon van de dermatologie. *DCHG, Haarlem*, 2011.
3. Cormane RH. "Bound" globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1964; 1(7332):534-5.
4. Hermans EH Sr, Hermans EH Jr. De betekenis der röntgencontacttherapie voor de dermatologie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1949; 93:3484-9.
5. Chanfleury van IJsselstein. Het toezicht op de prostitutie, uit een hygiënisch oogpunt beschouwd. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1889; 33:336-42.

CORRESPONDENTIEADRES

Henk Menke

E-mail: henkmenke@gmail.com

¹ Dermatoloog en gastredacteur van dit lustrumnummer



Jan Leonardus Chanfleury van IJsselstein

(1819-1905)

William Faber, dermatoloog

Chanfleury van IJsselstein (Zierikzee, 8 april 1819) begon in 1838 aan zijn medische studie in Groningen. Hij promoveerde in 1844 tot doctor medicinae, en werd in 1845 bevorderd tot doctor artis obstetricae en doctor chirurgiae. In die tijd werd hij benoemd tot geneesheer voor syphilitische- en huidziekten aan het Stadsziekenhuis te Den Haag. In 1867 volgde zijn benoeming tot hoogleraar aan het Atheneum Illustre in Amsterdam voor het klinisch onderwijs, met als leerstoel Dermato-venereologie. Daarmee was hij de eerste hoogleraar in Nederland in dit vakgebied.

Aanvankelijk ondervond hij flinke tegenwerking: het stadsbestuur gaf geen medewerking, een aparte collegezaal bleef uit. Dat gebeurde pas nadat een student tijdens college op de ziekenzaal een pokkenbesmetting opliep. Ook was er verzet van de chirurgen onder het motto 'dit vak behoort tot de chirurgie'; patiënten werden hem onthouden.

Chanfleury, een begaafd docent, kreeg veel waardering voor zijn colleges. Zijn benoeming - in januari 1881 - tot buitengewoon hoogleraar, overigens op eigen verzoek, gaf hem de gelegenheid zich buiten Amsterdam te vestigen. In 1883 vroeg hij, waarschijnlijk om redenen van gezondheid, eervol ontslag aan. Bij zijn afscheid richtten medische studenten alsook het Amsterdamsche studentencorps een verzoek aan hem terug te komen op zijn besluit 'ter wille der wetenschap en ter liefde zijner leerlingen' om 'hem als sieraad der Amsterdamsche universiteit te mogen behouden'.

Ontevreden met de kwaliteit van de toenmalige wetenschappelijke literatuur richtte hij in 1851 met andere jonge geneeskundigen het Nederlandsch Weekblad voor Geneeskundigen op.

Wetenschappelijk is hij het meest bekend vanwege zijn artikelen over geslachtsziekten, met name syfilis. Hij publiceerde 12 artikelen, het merendeel venereologisch respectievelijk urologisch van aard, in het Nederlandsch Weekblad voor Geneeskundigen en 16 artikelen, alle over syfilis, in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.



Kort na de oprichting werd hij benoemd tot eerste erelid van de Nederlandse Vereniging van Dermatologen. Vanwege zijn gezondheid heeft hij de vergaderingen echter nooit bijgewoond.

De laatste twee decennia van zijn leven leidde hij een teruggetrokken leven in Baarn en vervolgens in Den Haag, waar hij op 15 juli 1905 overleed.

HET TOEZICHT OP DE PROSTITUTIE, UIT EEN HYGIËNISCH OOGPUNT BESCHOUWD.

De prostitutie heeft men aan een geneeskundig toezicht onderworpen om de verspreiding der venerische ziekten tegen te gaan. Men zocht de infectie in hare brandpunten op, trachtte de geïnfecteerden af te zonderen en onschadelijk te maken, om zodoende de maatschappij te kunnen vrijwaren van, of minder onderhevig te maken aan die ziekten, welke volgens de geijkte ondervinding zulke groote stoornissen te weeg brengen, ook onder die personen, die volstrekt niet kunnen geacht worden een verdiende straf voor hun misdragen te krijgen, maar onschuldig vaak de schuld van anderen boeten.

Voorzeker een zeer lofwaardig doel. Dit doel mag vooral niet verward worden; zooals licht schijnt te kunnen geschieden, met een veel lager liggend oogmerk. Men zoude kunnen denken, dat even als eetwaren en dranken aan een nauwkeurig onderzoek worden onderworpen, om vervalsching tegen te gaan en het daaruit mogelijke nadeel te voorkomen; zoo ook de billijkheid vorderde, dat de vrouwen, die men meende voor de bevrediging zijner geslachtsdrift noodig te hebben, eveneens ten genoegen der gebruikers nagezien werden, opdat evenals gezonde dranken en voedsel ook een gezonde coïtus door de zorg der vroede heeren den burgers zoude ten dienste staan.

Bij elke discussie over de waarde van het toezicht op de prostitutie worde dit laatste oogmerk verre gehouden, als beneden de waardigheid van de overheid en van de met het onderzoek belaste geneesheeren.

Bij die discussie nu dient men zich uit een geneeskundig oogpunt in de eerste plaats te verstaan omtrent de resultaten uit eene visitatie der publieke vrouwen te verkrijgen. Daartoe is het noodig na te gaan hoe die visitatie moet plaats hebben, welke aandoeningen als gevaarlijk of verdacht moeten beschouwd worden. Tevens moet ook gelet worden op het personeel, dat met de visitatie is belast. Om langs dien weg een antwoord te krijgen op de vraag, of het geneeskundig onderzoek der prostituées genoegzame zekerheid geeft tegen de besmetting. Want op deze vraag komt alles aan. Eene visitatie toch, die geene zekerheid geeft tegen de besmetting, zoude misschien meer kwaad dan goed kunnen doen.

Wil men door eene visitatie zekerheid verkrijgen tegen mogelijke besmetting, dan zal men moeten afzonderen alle de vrouwen, die aan eenige besmettelijke venerische ziekte blijken te lijden, en ook die welke daarvan verdacht voorkomen. Derhalve niet alleen die, welke duidelijke verschijnselen dezer aandoeningen vertoonen; maar ook die, van welke op het oogenblik geene zeker-

heid kan gegeven worden, waar van eene latere observatie de beslissing zal moeten afgewacht worden.

Men zal dus de primaire aandoeningen der syphilis en de secundaire, voorzoover zij tot het condylomateuse stadium behooren, moeten afzonderen. Met andere woorden, iedere vrouw met een primair accident, of wat verdacht wordt dit te zijn, en met openbaringen van het condylomateuse stadium, of zonder openbaring doch in dit stadium verkeerende, zal door verwijdering onschadelijk gemaakt moeten worden.

Als verdacht een primair accident te kunnen zijn moet men beschouwen alle erosies, vesiculae of pustulae, alle op initiaalsclerose gelijkende verhardingen of zwellingen, waar ook aan het lichaam voorkomende. Geene karakteristieke kentekenen kunnen gezegd worden deze aandoeningen met zekerheid van niet besmettelijke te onderscheiden. De zitplaats geeft evenmin eene afdoende onderscheiding. De personen hiermede behept zullen daarom afgezonderd moeten worden. Eerst door eene verdere observatie zal zekerheid omtrent den aard der aandoeningen gegeven kunnen worden.

Wat de constitutioneele syphilis betreft moeten alle plaques muqueuses, en wat daarop gelijk, als mogelijk besmettelijk aangemerkt worden. Zoo kan b. v. een eczema intertrigo, niet alleen aan de genitalia, maar ook tusschen de vingers en teenen, eene plaq. muq. verbergen. Evenzoo aan de hoeken der lippen, aan de tong en vooral ook in den isthmus faucium, kan eene eenvoudig schijnende roodheid, in het begin schier niet van eene catarrhale aandoening te onderscheiden, het eerste en niet minder besmettelijke verschijnsel van eene later zich duidelijker ontwikkelende plaq. muq. zijn. Ook de zoogenaamde leucoplakia is moeilijk van eene plaq. muq. te onderscheiden. Deze zeer langdurige aandoening zal altijd als verdacht aangemerkt moeten worden. Ja zelfs de in het condylomateuse stadium verkeerende vrouwen, zonder uitwendige teekenen, zijn gevaarlijk en kunnen door het bloed en de afscheidingen de besmetting mededeelen.

Het is met opzicht tot het gevaar voor besmetting een belangrijk feit, dat juist die aandoeningen, welke het meest voor ieder in het oog loopen, z. a. de lupus syphiliticus en andere geulcereeerde latere efflorescenties, het minst of liever in het geheel niet besmettelijk zijn. De meeste besmetting komt van de minst blijkbare en schijnbaar eenvoudigste aandoeningen.

Wel is waar behoort het tot de uitzonderingen, dat de const. syphilis in het condylomateuse stadium de besmetting overbrengt; maar ontwijfelbare voorbeelden hiervan zijn waargenomen, en ook met de uitzonderingen moet rekening gehouden worden bij eene zoo gevaarlijke ziekte, vooral wanneer het te doen is om zekere waarborgen tegen de besmetting te verkrijgen.

Niet minder belangrijk zijn de blennorrhagische aandoeningen. Men moge al beweren, dat deze toch niet zooals de syphilis eene bloedvergiftiging te weegbrengen; desniettemin kunnen zij eveneens het leven van de daarmede besmette personen vergiftigen. Bekend zijn de talrijke gevolgen van eene blennorrhagia urethrae, soms schijnbaar zoo goedaardig. Eene van de meest voorkomende is de strictura urethrae. Mij zijn gevallen bekend van personen, die niettegenstaande eene doelmatige behandeling daardoor een ellendig leven hebben voortgesleept, ongeschikt zijn gebleven voor eene maatschappelijke betrekking

Deel I, n°. 12, 1889.

en vóór hun tijd ten grave zijn gedaald. Het is niet noodig de overige hieruit voorkomende belangrijke aandoeningen en misvormingen op te sommen. Ieder practicus zal in de gelegenheid zijn geweest hiervan voorbeelden te over waar te nemen.

En juist die blennorrhagieën zijn bij de vrouw vaak zoo moeilijk te erkennen. Zoo zal men zeer bezwaarlijk eene chronische urethritis bij eene prostituée kunnen ontdekken, wanneer zij gezorgd heeft de secretie voor eenige oogenblikken te doen verdwijnen. En deze urethritis blijft zeer lang hare besmettelijkheid bewaren. Eene slechts bij herhaald uitdrukken merkbare, zeer geringe hoeveelheid mucopus uit de urethra eener vrouw is zeer verdacht; meermalen toch is mij gebleken, dat deze geringe en alleen staande aandoening bij de mannen eene blennorrhagie had te weeg gebracht.

Het is hierbij opmerkelijk, dat eene vrouw eens met eene besmettelijke blennorrhagie behept, zeer lang — buiten vergelijking langer dan de man — door den coïtus de besmetting kan mededeelen.

Hetzelfde geldt van de aandoeningen van het collum uteri. De secretie uit de cavitas colli is nooit te vertrouwen, wanneer zij niet glashelder is, en ook bij eenige opwekking helder blijft. Dat men dezen gunstigen toestand bij zeer weinige prostituées waarneemt, zal ieder deskundige beamen.

Uit het voorgaande blijkt, dat eene goede visitatie niet alleen een zeer omslachtig werk is, maar ook vrij wat practische ondervinding vordert, wanneer het er om te doen is alle sporen van besmetting te verwijderen.

Het is overbodig hierbij op te merken, dat tusschen de visitaties geene lange tusschenruimten mogen verlopen. Eene dagelijks herhaalde visitatie zoude zeker niet te veel zijn.

Gewoonlijk echter schijnt deze zaak niet van dit standpunt beschouwd te worden. Ga ik immers in mijne herinnering na wat ik in de gelegenheid ben geweest hieromtrent waar te nemen, dan moet ik verklaren, dat men soms al zeer luchthartig met deze zaak omspringt.

Langen tijd geleden heb ik mij, speciaal om deze zaak te onderzoeken, naar Parijs en Brussel begeven. Op die plaatsen heette toen ter tijd het stelsel van keuring der publieke vrouwen het best toegepast te worden. Bij de visitaties aan het bureau des mœurs in het Hôtel de Ville ben ik in de gelegenheid gesteld tegenwoordig te zijn en nauwkeurig kennis te nemen van hetgeen daar voorviel. Ook de visitaties in eenige der publieke huizen heb ik bijgewoond. Met verwonderlijke oppervlakkigheid werd in korten tijd een groot aantal vrouwen gevisiteerd. Deze visitatie ging gewoonlijk niet verder dan de genitalia en bepaalde zich meestal tot eene zeer vluchtige applicatie van het speculum; zoodat niet meer dan een paar minuten aan het onderzoek van iedere vrouw werd besteed. In Brussel ging het iets omstandiger; maar ook daar liet de nauwkeurigheid te wenschen over. Ook stuitte mij toen reeds het gebrek aan de noodige ernst, die bij zoodanige zaak op den voorgrond moet staan; vooral bij het bezoek aan de huizen scheen mij de waardige houding van den geneesheer te wenschen over te laten. Deze waarnemingen zijn echter meer dan veertig jaren geleden. Misschien is er na dien tijd verandering in gekomen.

Teruggekeerd van mijne onderzoekingen op gemelde plaatsen was ik in de gelegenheid, als controleur van de visitatie der publieke vrouwen te 's Gravenhage, mijn opgedane kennis in praktijk te brengen.

Met den ijver van een jong practicus, die een nieuwe loopbaan voor zich ziet geopend, gesterkt door de overtuiging dat een belangrijke tak der hygiëne aan mijne zorg was toevertrouwd, heb ik toen mijne taak aanvaard. Niets stond der toepassing van een verre strekkend reglement in den weg. De overheid, met het oog op het te bereiken doel, zag veel voorbij wat strijdig scheen met de persoonlijke vrijheid. Zelfs tot minderjarigen werd het toezicht uitgestrekt.

Bij het onderzoek der loopende vrouwen, in het daartoe bestemde lokaal, werden de visitaties door den visiteur onder mijn voortdurend toezicht gedaan. In de huizen werden door mij, op niet vooraf bekende tijden, controleerende visitaties gedaan. Hierbij werd met de meeste nauwgezetheid onderzoek gedaan, over het geheele lichaam, naar elke mogelijk besmettelijke aandoening.

Welke waren nu de resultaten van dit tot de uiterste grenzen gedreven onderzoek? Deze waren zóó weinig bevredigend, dat ik na verloop van een paar jaren mij genoopt voelde ontslag te vragen uit eene betrekking, die mij gebleken was niet de voordeelen te geven aan de algemeene gezondheid, die men aanvankelijk gemeend had daarvan te mogen verwachten. En welke was de reden van deze ongunstige resultaten? Omdat een streng geneeskundig onderzoek geen afdoenden waarborg kan geven tegen de besmetting. Bij mijne overwachte bezoeken in de publieke huizen is het gebeurd, dat ik twee derden der gevisiteerde vrouwen als besmet, of verdacht dit te zijn, moest afkeuren en naar het ziekenhuis verwijzen; terwijl het overblijvende derde gedeelte nog niet eens volkomen te vertrouwen was, maar niet afgekeurd werd, omdat het bezwaarlijk ging allen uit de publieke huizen te evacueeren, daar de strenge maatregelen toch reeds zulk een weerstand verwekten, dat ik mij naar de avond-visite in het ziekenhuis niet konde begeven zonder bewaakt te zijn door de politie, uit vrees voor de uitvoering der talrijke mij toegezonden anonieme bedreigingen.

Hierbij dient nog opgemerkt te worden, dat in dien tijd nog niet bekend was de besmettelijkheid der constitutioneele verschijnselen, van het bloed en de afscheidingen in het condylomateuse stadium. Die bekendheid zoude geleid hebben tot het afkeuren van een nog grooter aantal verdachte personen, zoodat er van overblijvende vertrouwden nauwelijks meer spraak konde zijn. Dit is zóó waar, dat ik thans mijne verantwoordelijkheid niet zoude willen leenen tot het geven van een attest van volkomene vertrouwdheid aan een persoon, die mij te visiteeren werd gegeven en waarvan mij de antecedenten onbekend waren. Om zekerheid te kunnen geven zoude ik die persoon eerst eenigen tijd afgezonderd onder observatie moeten houden.

Hieruit is het besluit gewettigd, dat eene volkomen vertrouwde publieke prostitutie onbestaanbaar is.

Nu zal men misschien beweren, dat al worden niet alle besmette of verdachte personen verwijderd, het onschadelijk maken van de meest gevaarlijke toch altijd een schrede op den goeden weg is, en daardoor vele personen worden gevrijwaard, die anders besmet zouden zijn. Al neemt men niet al het onkruid uit de weide weg, kan men toch beletten, dat het zoo welig voortkruipt, dat ten laatste al het gras er door verstikt. Deze schijnbaar juiste redeneering is hier niet toepasselijk. Een feit immers is het, dat wanneer het bekend wordt

dat van overheidswege de publieke huizen geneeskundig onderzocht worden, het aantal der bezoekers aanmerkelijk toeneemt. Ieder, die uit vrees voor besmetting vroeger werd teruggehouden, overschreidt nu den voor hem bestaanden hinderpaal, en meent met volle gerustheid te kunnen gebruik maken van deze gunstige gelegenheid. Dit is mij duidelijk gebleken, toen telkens nadat bekend werd, dat door mij was gevisiteerd het bezoek der publieke huizen toenam; zoodat daar de klandizie, in plaats van te verminderen door de talrijk geëlimineerde sujetten, in tegendeel vermeerderde. En niettegenstaande de nauwkeurige visitatie werden er van die personen, die zich vroeger uit vrees voor besmetting hadden terug gehouden, toch nog eenigen besmet.

Elke besmetting opgelopen in de van overheidswege gevisiteerde huizen komt ten nadeele van het stelsel van visitatie, en laadt een groote verantwoordelijkheid op hen die ze bevolen hebben, zoowel als op hem die ze uitvoert.

Men heeft de statistiek te hulp geroepen, om te bewijzen, dat de visitatie het aantal lijders aan venerische ziekten doet verminderen. Hierop kunnen gegronde aanmerkingen gemaakt worden; niet alleen omdat de statistiek meer de quantiteit dan de qualiteit leert kennen, maar in dit bijzondere geval ook om de twee volgende redenen. Ten eerste wat de nomenclatuur betreft. De namen, waaronder deze aandoeningen in de statistische tabellen zijn vermeld, geven geen vasten grond. Eene gewone zweer, of een herpes die in ulceratie is overgegaan, wanneer deze gevonden worden op verdachte plaatsen, kunnen als *ulcus molle* worden opgeteekend; zoo ook verwaarloosde erosies, *ulcereerende lupus*, enz. Bij hoevele dezer aandoeningen heeft de mislukte auto-inoculatie of de latere observatie de dwaling aangetoond, nadat zij reeds lang in de statistiek waren opgenomen? Ook de zoogenaamde specifieke induratie, de initiaalsclerose, hoe dikwijls is de diagnose daarvan gelogenstraft door het niet verschijnen der constitutioneele verschijnselen, binnen den bepaalden tijd? Ook met de *blennorrhagiae* kan men eene afschrikkende statistiek samenstellen. Iemand die lijdende is aan eene *strictura urethrae* houdt levenslang, nu eens meer dan eens minder, eene irritatie van de achter de strictuur gelegen deelen, waarvan de mucopurulente afscheiding, al is die nog zoo gering, nooit te vergeefs gezocht wordt. Zoodanige persoon krijgt hij elke vernieuwde opwekking, door den coïtus, vaak eene veel vermeerderde uitvloeiing, die als eene nieuw opgelopen *blennorrhagie* wordt geboekt. Deze *blennorrhagiae* geven een rijken oogst aan den ontwerper van statistieken. Onder de rubriek venerische aandoeningen gerangschikt houden zij den indruk levendig van bestaande bronnen van infectie. Ten tweede rijst de vraag, welke lijders in die statistische opgaven zijn vervat. Alleen die personen, welke aan publieke inrichtingen of in de hospitalen behandeld worden, kunnen daarin opgenomen worden. Die echter, welke hunne ziekte geheim houden, kunnen niet bij de statistische opgaven in rekening worden gebracht. Het verbergen der aandoening, dat groote beletsel voor eene richtige behandeling, maakt ook dat men bezwaarlijk vertrouwen kan schenken aan de cijfers, die het vermeerderen of verminderen dezer ziekten moeten aantoonen.

Het valt zeker niet te betwijfelen, dat eene visitatie, al is die maar oppervlakkig, allicht eenige bronnen van besmetting zal wegnemen. Wanneer de

publieke huizen aan geen geneeskundig toezicht onderworpen zijn, zal men een vermeerderd aantal van geïnfecteerden vinden onder het gewone publiek, dat die plaatsen bezoekt. Deze zullen door de statistiek aangetoond kunnen worden. Maar de statistiek zal stom blijven, waar het geldt de opgaaf van die ongelukkigen, die besmet zijn op plaatsen, waar een verkeerd geplaatst vertrouwen op eene van overheidswege ingestelde visitatie hen had heengelokt, en die niet aan de publieke inrichtingen om hulp komen vragen.

Het blijft een onopgelost vraagstuk, of het aantal slachtoffers van een uit den aard altijd ontoereikend onderzoek, wanneer men er eene opgaaf van konde verkrijgen, de balans niet naar den anderen kant zoude doen overslaan en aantoonen, dat juist door de visitatie de ziektegevallen vermeerderen.

Behalve de opgenoemde nadeelen aan de visitatie verbonden, moet ook nog rekening gehouden worden met de personen, die met dezen tak der hygiëne zijn belast. Dat deze op een hoog intellectueel en moreel standpunt moeten staan behoeft geen verder betoog. Niet minder zeker is het, dat hunne positie in de maatschappij niet benijdenswaardig is. Het meerendeel van het publiek houdt niet voortdurend in het oog, dat deze personen waken voor een belangrijken tak der hygiëne, en als zoodaig aanspraak kunnen maken, bij goede plichtvervulling, op aller achting. De twijfel is niet ongemotiveerd, of men het noodige personeel, dat aan de gestelde eischen voldoet, overal beschikbaar zal vinden. Ook rijst de vraag, of de gemeentebesturen bereid zullen zijn om door een betrekkelijk hoog salaris de geneesheeren schadeloos te stellen voor de verliezen, die zij in hunne praktijk zullen ondervinden door de waarneming dezer betrekking.

Wanneer men alle deze omstandigheden in aanmerking neemt, de bezwaren aan de visitatie verbonden, het geringe vertrouwen daaraan te schenken, zelfs bij dagelijksche herhaling, de moeilijkheid om een geschikt personeel te verkrijgen en de daaraan verbonden groote onkosten, dan komt men er toe een stelsel te veroordeelen, dat zoovele nadeelen tegen zeer twijfelachtige voordeelen aanbiedt.

Bijaldien dan de gevolgde methode niet deugt, is er dan geen andere weg langs welken men het nadeel voor de algemeene gezondheid van de prostitutie kan tegen gaan? Enkel de visitatie van overheidswege af te schaffen zal zeker niet ten doel voeren, wanneer men daarbij de zaak overigens haren gang laat gaan. Dan blijft het gevaar van besmetting bestaan, niet alleen voor die personen, die de publieke gelegenheden opzoeken, maar ook voor de ongelukkige slachtoffers van hun misdragen. Neen, men ga verder en verbiede ten strengste het houden van publieke huizen van ontucht en elke publieke prostitutie. Dat is de zekerste weg om die bronnen van infectie te doen verdwijnen. Men pleegt hiervoor terug te schrikken uit vrees voor de zoogenaamde geheime prostitutie en hare nadeelen voor de algemeene gezondheid. Die geheime prostitutie is altijd en overal bij het regelen van het toezicht op de prostitutie het groote struikelblok geweest. Is dit goed ingezien? Is het gevaar daarvan wel zoo groot als men algemeen denkt? Ik meen dit met grond te moeten betwijfelen. Om deze quaestie uit te maken, dient men na te gaan wat de geheime prostitutie is en welke nadeelen daarvan te wachten zijn in vergelijking met de publieke.

Tot de geheime prostitutie moeten gerekend worden te behooren die vrouwen, welke haar lichaam wel veil hebben voor de ontucht, maar niet ten allen tijde

Deel 1, n^o. 12, 1889.

en voor iedereen toegankelijk zijn. In dit laatste zit juist het minder gevaarlijke voor de algemeene gezondheid. Die daar komen zijn bekende personen, die om de eene of andere reden zich aan eene bepaalde vrouw houden, die zij kennen en nagaan. Elke ziekte, die daar voorkomt, is spoedig bij de habitués bekend, die er wel voor zullen wachten zich daar verder aan te melden. Geheel anders is het gesteld met de publieke prostitutie. Deze staat altijd en voor iedereen open. Deze huizen zijn ware lieux de débauche, waar meestal de drank de zinnen beneveld en tot verkeerde stappen voert. Wat leert nu verder de ondervinding? Zij, die zich aanmelden aan de polikliniek of het ziekenhuis hebben hunne ziekte bij de publieke prostitutie opgelopen. In onbewaakten, door den drank benevelde toestand zijn zij daar gekomen tot stappen, die zij in nuchteren staat met diep berouw betreuren. Waren er geene publieke gelegenheden geweest, dan zouden de meesten niet in den val zijn gelopen.

Ofschoon ik uit mijne ondervinding nog veel tot staving hiervan zoude kunnen bijvoegen, geloof ik het bovenstaande voldoende om te komen tot het besluit, dat de algemeene gezondheid gebaat zal worden door het streng verbieden van elke publieke prostitutie.

Wil men een zekeren en afdoenden maatregel toepassen om de uitbreiding der gevreesde ziekten tegen te gaan, dan stelle men overal ruime hulp beschikbaar voor de lijders aan venerische ziekten. In tegenstelling van het thans vaak nog gevolgde stelsel, om deze lijders af te schrikken uit vrees voor afkeuring of straf, houde men alleen den lijder voor oogen en niet de handeling die zijne ziekte veroorzaakt heeft, verhindere hem niet door beperkende bepalingen doelmatige hulp te verkrijgen en zij vrijgevig in het verstrekken der hiertoe dienende hulpmiddelen. Zoo doende zal men een zeker voordeel kunnen verwachten, verre te verkiezen boven het twijfelachtige van het bestreden stelsel.

CH. V. 17.





Het prostitutievraagstuk: de uitgesproken mening van Chanfleury van IJsselstein

W.R. Faber

**In 1889 mengt Chanfleury van IJsselstein zich in de discussie over de prostitutie die in die tijd de gemoe-
deren bezighield, in bijgaand artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Na zijn vertrek bij de
Universiteit van Amsterdam in 1881 leidde hij een teruggetrokken leven en nam nergens professioneel meer
aan deel. Maar kennelijk voelde hij zich geroepen om zijn visie op het prostitutievraagstuk te publiceren.**

Dat het prostitutievraagstuk in de belangstelling stond, bewijst het aantal van 24.000 geschriften in de 19^e eeuw die hieraan zijn gewijd [1] alsmede de ongeveer 150 bijdragen tussen 1880 en 1900 in het NTvG. [2] Reeds sinds de Middeleeuwen en in de Napoleontische tijd neergelegd in wetgeving, bestond het systeem van reglementering hetgeen betekende medische keuring van publieke vrouwen, al dan niet onder politietoezicht, en gedwongen behandeling bij ziekteverschijnselen. Een bezwaar hiertegen was dat vrouwen zich hieraan trachtten te onttrekken, wat tot meer clandestiene prostitutie leidde. Rond 1870 ontstond een beweging tegen reglementering: niet straffen maar helpen. Later ontstond een beweging die de prostitutie als maatschappelijk probleem zag en wilde bestrijden door middel van het verbod op bordelen, het stoppen met reglementering en de invoering van medisch toezicht. Deze beweging, het absolutisme, stuitte op verzet van medici: er zijn te veel lijdens aan geslachtsziekten.

Voorals tussen 1880 en 1900 was er een heftige strijd gaande tussen reglementaristen die hun mening vormden op medische overwegingen, vooral artsen, en absolutisten die steunden op morele overtuiging, met name geen medici. In vergaderingen van de Nederlandsche Vereeniging van Dermatologen werd dit onderwerp ook besproken maar men kwam niet tot een duidelijk oordeel.

De eerste professionele vermelding van Chanfleury is in 1844 in de Statistiek der geneeskunstbeoefenaren in de provincie Zuid-Holland, waar hij vermeld staat als Stads-doctor of Stads-chirurgijn te 's Gravenhage.

In zijn Haagse periode heeft hij ook de bekende venereoloog Philippe Ricord in Parijs bezocht; het is onbekend hoe lang hij er verbleef. Op de terugweg bezocht hij ook Brussel; in beide plaatsen liet hij zich over de visitatie van publieke vrouwen voorlichten.

In 1857 werd hij als "Geneeskundig controleur ten gevolge der verordening nopens de publieke vrouwen door B en W voorgesteld". Waarna hij een jaar later alweer ontslag aanvraagde daar volgens hem de gewenste resultaten niet behaald werden. Het is duidelijk dat deze ervaringen zijn standpunt in de discussie over de prostitutie hebben bepaald.

Hij leidt zijn artikel als volgt in "De prostitutie heeft men aan een geneeskundig toezicht onderworpen om de verspreiding der venerische ziekten tegen te gaan. Men zoekt de infectie in hare brandpunten op, trachtte de geïnfecteerden af te zonderen en onschadelijk te maken, om zodoende de maatschappij te kunnen vrijwaren van, of minder onderhevig te maken aan die ziekten welke volgens de geijkte ondervinding zulke groote stoornissen te weeg brengen, ook onder personen, die volstrekt niet geacht kunnen worden een verdiende straf voor hun misdadingen te krijgen, maar onschuldig vaak de schuld van anderen boeten".

Hij vindt deze visitaties een lofwaardig doel. Uit geneeskundig oogpunt gaat het in de eerste plaats om de resultaten van visitatie van publieke vrouwen. Zo zullen dus de primaire en secundaire stadia, met name de condylomateuse verschijnselen van syfilis "door verwijdering van deze publieke vrouwen onschadelijk gemaakt moeten worden". En niet alleen syfilis maar ook de blennorrhagieën kunnen tot late, en vaak moeilijk te herkennen, complicaties leiden.

Maar hij geeft aan dat "eene goede visitatie een zeer omslachtig werk is, maar ook vrij wat practische ondervinding vordert". "Eene dagelijkse visitatie zoude zeker niet te veel zijn". Kritisch betoonde hij zich over de wijze van onderzoek van de publieke vrouwen zowel wat betreft de uitvoering van het onderzoek als de professionele houding van de medici die hij in Parijs en Brussel waarnam. Het onderzoek gebeurde met

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

“verwonderlijke oppervlakkigheid” en “scheen mij de waardige houding van de geneesheer te wenschen over te laten”. Toen hij in Den Haag aan de slag ging, bezocht hij in volle overtuiging van een belangrijke hygiënische taak onaangekondigd de publieke huizen en onderwierp de vrouwen aan een volledig lichamelijk onderzoek.

Hij legt uit dat op grond van zijn ervaring bij dit nauwgezette onderzoek twee derde van de prostituees afgekeurd werd, terwijl het resultaat van het onderzoek van de resterende een derde niet volkomen te vertrouwen was. Visitatie geeft geen zekerheid over een mogelijke besmetting, en bovendien nam als gevolg van visitatie het prostitueebezoek zelfs toe. Ook het vinden van artsen “met een hoog intellectueel en moreel standpunt” en van geschikt personeel, en de hoge kosten van het verlies van inkomsten van de bezoekers waren bezwaarlijk. Tevens leidde het tot anonieme bedreigingen waardoor hij onder politiebescherming naar de avondvisite in het ziekenhuis moest gaan. Zijn conclusie was dan ook dat het een stelsel met vele nadelen en dubieuze voordelen was en dat “eene

volkomen vertrouwde publieke prostitutie onbestaanbaar is”. Hij adviseerde daarom afschaffing van geneeskundig toezicht en streng verbod van de prostitutie maar wel ruime hulp te bieden aan alle lijders aan venerische ziekten. Ook ondernam hij nog een reis naar Genève waar hij ook zijn zienswijze naar voren bracht in een voordracht gehouden op het ‘International Abolitionist Federation International Congress’, in september 1889. En dit is ook neergelegd in een Franse publicatie getiteld *La visite des prostituées au point de vue de l'hygiène publique*.

LITERATUUR

1. Volmuller HWJ. *Het oudste beroep. Oosthoek, Utrecht 1966.*
2. Prakken RJ. *Hygiënisten en moralisten bij de geslachtsziektenbestrijding in de 19e eeuw. Ned Tijdschr Geneesk. 1973;117:1042-9.*

CORRESPONDENTIEADRES

William Faber

E-mail: faber.aalders@hccnet.nl



Venereologie in de dermatologie anno 2021

J.M. Oldhoff¹, C.E. Vergunst²

Zoals u in het voorgaande hebt kunnen lezen en wat elke dermatoloog (nog!) weet, ligt de bakermat van de dermatologie in de venereologie. Het kost tegenwoordig altijd een korte toelichting om aan een onwetende buitenstaander uit te leggen wat wij als dermatologen met seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) van doen hebben. Dit komt neer op een verhaal als dit, al dan niet in varianten:

Tot de Tweede Wereldoorlog bestond de geneeskunde vooral uit het bestrijden van infectieziekten. Destijds waren we als dermatoloog het merendeel van onze tijd bezig met de bestrijding van syfilis dat zich vooral uit in diverse huidbeelden. Na de ontdekking van penicilline is de prevalentie hiervan fors gedaald, echter niet verdwenen. Tot de jaren '80 van de vorige eeuw was een standaardsyfilis screening nog gebruikelijk bij een dermatologisch consult. Sinds het afschaffen van deze standaardscreening is het van groot belang de mogelijkheid van een soa in de differentiaaldiagnose op te nemen bij diverse huidbeelden, laagdrempelig een anamnese op soa af te nemen en zo nodig gericht daarop te screenen. Dermatologen zijn hierbij belangrijk want zij herkennen huidziekten die door een soa veroorzaakt kunnen worden.

Hoe staat het met de huidige zorg van soa in ons vak, hoe staat het met onze kennis hiervan en is het van belang om dit onderdeel van ons vak in de opleiding tot dermatoloog te behouden? De verantwoordelijkheid van de soa-bestrijding ligt met name bij de huisarts en voor specifieke risicogroepen bij de GGD. De rol van de dermatoloog zit in de tweede lijn als de eerste lijn er niet uitkomt. Meestal gaat het dan om behandeling van uitgebreide of langdurige condylomata acuminata, recidiverende herpes genitalis of voor de stadiëring en behandeling van syfilis. Naast deze tweedelijnsfunctie is het goed dat er tijdens de algemene dermatologische spreekuren alertheid is op de mogelijkheid van een soa, met name hiv en syfilis vanwege ernstige consequenties bij het missen van deze diagnosen. Er valt te denken aan laagdrempelig testen bij dermatologische hiv-indicatorziekten, maar ook aan het herkennen van vroege syfilis bij zwangere vrouwen na het eerste trimester. Hoewel het zeldzaam is, komt congenitale syfilis in Nederland nog steeds voor door infectie bij de moeder. [1] Vanwege bovenstaande argumenten is het van belang dat soa voor het dermatologisch pakket behouden blijft.

De domeingroep soa en Huidinfecties heeft zich afgelopen decennia ingespannen om de venereologie op hoog niveau te houden door samen te werken met aanpalende specialisten in de ontwikkeling van beleid, richtlijnen, nascholing en onderwijs. Naast de venereologie houdt de domeingroep zich bezig met huidinfecties in het algemeen en is er een werkgroep Tropische Dermatologie actief met de ontwikkeling van leidraden en richtlijnen en het geven van nascholing.

Momenteel bestaat de domeingroep uit tien leden. Voor de komende tijd zullen onze belangrijkste speerpunten zijn: (1) bijdragen leveren aan herzieningen en ontwikkeling van richtlijnen, (2) het verzorgen van nascholing en onderwijs, (3) het borgen van de soa-stage in de opleiding en (4) borging van soa-expertise onder dermatologen. Met het oog op dit vierde punt is het onze ambitie om een landelijk netwerk op te richten van dermatologen met soa-zorg als aandachtsg gebied. Niet iedereen kan en wil aanspreekpunt zijn met betrekking tot soa, maar voor de huisarts en de GGD is het van belang dat duidelijk is welke dermatoloog in de eigen regio te consulteren is als het gaat om tweedelijns soa-zorg. Daarnaast zal binnen een dergelijk landelijk netwerk ook laagdrempeliger onderling overleg mogelijk zijn en nascholing gefaciliteerd kunnen worden.

LITERATUUR

1. Keuning MW, Kamp GA, Schoneberg-Meinema D, et al. Congenital syphilis, the great imitator – case report and review. *Lancet Infect Dis.* 2020(20);7:e173-79.

CORRESPONDENTIEADRES

Marja Oldhoff

E-mail: j.m.oldhoff@umcg.nl

Namens de domeingroep soa en Huidinfecties:

¹ Dermatoloog, UMC Groningen, voorzitter domeingroep soa en Huidinfecties

² Dermatoloog, Noordwest Ziekenhuisgroep Den Helder en Centrum Seksuele Gezondheid GGD Amsterdam, lid domeingroep soa en Huidinfecties



Theodoor van Leeuwen (1876-1952)

Vigfús Sigurdsson, dermatoloog

Prof. dr. Theodoor Marius van Leeuwen was de eerste hoogleraar dermatologie in Utrecht. Van Leeuwen studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht waar hij ook promoveerde op een proefschrift getiteld *Herhaalde sectio caesarea*. Na enkele jaren als huisarts hebben gewerkt, ging hij zich specialiseren in dermatologie in Berlijn, Hamburg en Parijs. In 1914 werd Van Leeuwen aangesteld als assistent op de afdeling chirurgie van het Academisch Ziekenhuis in Utrecht. Hij werd daar verantwoordelijk voor de behandeling van patiënten met huid- en geslachtsziekten want voor 1919 waren de huid- en geslachtsziekten onderdeel van de chirurgie in Utrecht. Wegens maatschappelijke ontwikkelingen en sterke toename van geslachtsziekten in alle landen van Europa vond men een benoeming van een hoogleraar dermatologie en het opzetten van een eigen afdeling dermatologie in Utrecht noodzakelijk. Daarop volgde op 12 maart 1919 zijn benoeming tot hoogleraar Huid- en Geslachtsziekten aan de Rijksuniversiteit van Utrecht en op 17 mei 1919 aanvaardde van Leeuwen zijn ambt met het uitspreken van een rede: *Over den invloed van het zonlicht op de gezonde en op de zieke huid*. Deze leerstoel was de eerste aan een rijksuniversiteit in Nederland. Tevoren was alleen aan de Gemeente-Universiteit van Amsterdam een dergelijke leerstoel gevestigd, vanaf 1898 bezet door prof. dr. Mendes da Costa.

Het wetenschappelijke werk van Van Leeuwen concentreerde zich vooral rondom geslachtsziekten en hun bestrijding. In de periode van Van Leeuwen verschenen 13 proefschriften, waarvan 6 handelden over geslachtsziekten, 2 over allergie bij



huidziekten, 2 over röntgenbestraling bij huidziekten en 3 over diverse andere onderwerpen. Van de overige 126 publicaties hadden 51 als onderwerp geslachtsziekten.

Van Leeuwen nam ontslag om gezondheidsredenen in 1945 en werd opgevolgd door prof. dr. J.J. Zoon. Van Leeuwen overleed op 8 oktober 1952 op 75-jarige leeftijd.

CLINISCHE LESSEN.

OVER HUIDKANKER,

DOOR

Prof. Dr. Th. M. VAN LEEUWEN, *te Utrecht.*

(MET EEN PLAAT.)

Onder de pogingen, die alom met groote scherpzinnigheid en hardnekkigheid worden ondernomen om een inzicht in de pathogenese van den kanker te krijgen, neemt sedert jaren het experimentele onderzoek de voornaamste plaats in, en de studie van de morphologie der kankercel, bij proeven op dieren en in weefsel kweeken, zoowel als het chemische onderzoek van de stofwisseling dezer cellen hebben veelbelovende perspectieven geopend. Dit mag evenwel geen reden zijn voor den clinicus zijn taak te vergeten, om bij den mensch zijn waarnemingen systematisch voort te zetten; want nog steeds houd ik de uitspraak van DE VRIES voor juist: „dat voor elk afzonderlijk orgaan, allicht zelfs voor elk afzonderlijk type van carcinoom, gezocht moet worden naar oorzaak en behandeling. Wij hebben behoefte aan nauwkeurig detailwerk” 1). En welk orgaan biedt zulke gunstige voorwaarden als de huid voor het waarnemen van het beginstadium van het carcinoom en van de factoren, die op het ontstaan van invloed zijn?

Op grond van deze overwegingen wil ik ditmaal met U niet één enkel ziektegeval als punt van uitgang voor mijn klinische les behandelen, maar eenige beschouwingen houden naar aanleiding van 360 gevallen van huidkanker, welke in de 15-jarige periode tusschen 1920—1935 in de kliniek en polikliniek werden gezien.

Talrijke vragen op het gebied van de pathogenese van den kanker wachten nog op antwoord; en hoewel ik ervan overtuigd ben, dat dit antwoord niet te verwachten is van statistische gegevens, kan het stellen van vragen en het toetsen van de waarde van hypothesen ook door de studie van een reeks van klinische waarnemingen misschien ertoe bijdragen, op sommige punten eenig licht in de duisternis te brengen. „The sense of limitation with the cool, persistent effort to pierce the barrier at its weakest spot: this is science” (A. FLEXNER). In verband met het doel, om de 360 waargenomen gevallen van huidkanker te beschouwen telkens in verband met een ander facet van het kankervraagstuk, wil ik deze op verschillende wijzen groepeeren.

1) Uiterlijk vóórkomen (type van efflorescentie).

In hoofdzaak zijn twee types te onderscheiden: a) *ulcus rodens*; b) *tumor* (fig. 1 en 2).

Plaat 141
(voorzijde),
fig. 1 en 2.

Bij het *ulcus rodens* begint de *nécrose* der carcinoomcellen reeds in een zeer vroeg stadium der ontwikkeling, zoodat de nieuwvorming gewoonlijk slechts met eenige moeite te herkennen is

1) *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 73, I, No. 7, 1929.

als een licht-verheven wal aan den rand der ulceratie; bij het tumortype blijft de nieuwvorming veel langer intact als een duidelijk zichtbare, dikwijls ronde papel, soms met een meer-papillomateus uiterlijk.

	♂	♀	totaal
ulcus rodens	128	83	211
tumor	105	44	149

2) Het beloop der huidkankers is in talrijke gevallen gekenmerkt door de oppervlakkigheid daarvan, door de langzame progressie en herhaaldelijk door een neiging tot gedeeltelijke spontane genezing. Deze eigenschappen zijn vooral eigen aan het type *ulcus rodens*; het is dan ook niet te verwonderen, dat zoo-velen onzer patiënten zich pas langen tijd na het begin der afwijking ter onderzoek aanmelden. Het prototype van oppervlakkigheid en goedaardigheid is wel het *carcinoma superficiale cicatrisans*.

Aan het andere einde der gamma van variëteiten staat het *carcinoma cutis*, dat reeds na enkele weken tot maanden een belangrijken omvang heeft bereikt met destructie der onderliggende weefsels; bijna altijd is dit het gezweltype.

De vraag, die zich aan ons opdringt of het wel juist is, al deze neoplasmata, met zulk een verschillend uiterlijk en gedrag, als carcinoom te beschouwen, meen ik bevestigend te moeten beantwoorden. Hierbij liggen de moeilijkheden, die opgelost moeten worden, ten deele op klinisch, ten deele op histologisch terrein. Op klinisch terrein, omdat het in het beginstadium van ontwikkeling van een huidkanker bijna onmogelijk kan zijn, deze als zoodanig te herkennen; gelukkig behoeft het uiterlijk der efflorescenties en vooral de vroegtijdige necrose van een deel van het neoplasma, zooals dit bij het type *ulcus rodens* het geval is, gewoonlijk niet veel twijfel over te laten. Bij het type tumor daarentegen is gewoonlijk de snelle en infiltrerende groei beslissend voor de diagnose. De moeilijkheid op histologisch terrein is misschien het beste te omschrijven met de vraag: nog niet? of: reeds? carcinoom? — of anders geformuleerd: hoe onderscheiden wij histologisch den aard, „de potentie” van een cel, wanneer deze kwaadaardig wordt? „De moeilijkheid ligt hierin, dat wij de vroege carcinoomstadiën niet kunnen herkennen” (DE VRIES). Daartoe behoeft de clinicus dan ook zeker geen poging te doen. Bij de groepeerings der huidkankers heb ik dan ook die afwijkingen buiten beschouwing gelaten, die de bodem zijn, waarop zich in een zeker percentage carcinoom ontwikkelt en welke de clinicus gaarne prae-carcinoom noemt, zooals leucoplakie, *cornu cutaneum*, *keratoma senile*, *morbus BOWEN*; eveneens *morbus PAGET mammillae*, omdat deze vorm van huidkanker mijns inziens behoort tot de metastatische huidkankers, hier uitgaande van de borstklier. Maar wel heb ik in mijn beschouwingen opgenomen als *carcinoma basocellulare* de beginnende, oppervlakkige vormen daarvan, ook al omdat deze bij eenzelfde patiënt op de ééne plaats

Plaat 141
(voorzijde),
fig. 3.

benigne kunnen blijven en op een andere plaats te eenigertijd maligne worden 1) (zie fig. 3).

3) Voor dezelfde vraag zien wij ons gesteld, zoodra wij de histologie der huidcarcinomen vergelijken; want wat een groot verschil bestaat er in de structuur van een oppervlakkig carcinoma basocellulare en van een carcinoma planocellulare of parelcarcinoom, met het carcinoma spinocellulare als tusschenschakel! Moeten wij deze alle als carcinoom beschouwen? Ik meen: zonder twijfel.

Is dan het verschil in graad van kwaadaardigheid, in neiging of potentie, behalve in het beloop (clinisch gedrag) niet tevens te herkennen aan het histologische beeld? of met andere woorden is niet het betrekkelijk goedaardige, oppervlakkige carcinoom zonder metastases steeds een basocellulair carcinoom? en het snelwoekerende, in de omgeving doordringende en metastase-vormende carcinoom steeds een spino- of planocellulair carcinoom? zoodat men uit het beloop reeds de histologische diagnose zou mogen afleiden?

Ons materiaal geeft het volgende antwoord: onderzocht zijn:

		basocell.	spinoc.	planoc.
ulcus rodens	81	66	7	8
tumor	72	11	15	46

4) Aantal huidkankers bij eenzelfden patiënt.

Bij de meeste patiënten ontwikkelde zich maar één carcinoom. Slechts in 26 gevallen werden verscheiden carcinomen bij denzelfden patiënt gezien, of tegelijkertijd of achtereenvolgens met tusschenpoozen ontstaan (meestal na verwijdering van de voorgaande exemplaren, doch op een andere plaats; dus niet de recidieven ter plaatse.

Daarvan kwamen alle carcinomen in het gelaat voor bij 17 patiënten, en wel bij

10 patiënten	2 exemplaren;
4 "	3 " ;
2 "	4 " ;
1 "	6 " .

Onder hen hadden 5 tuberculosis cutis ter plaatse der kankers, nog niet of reeds volkomen genezen.

In 5 gevallen kwamen van de 2 carcinomen één voor in het gelaat en het tweede aan de oorschelp of in de omgeving daarvan.

In 1 geval 2 carcinomen in het gelaat en 1 aan het scrotum.

1 Man had een 5-tal, 1 vrouw een 30-tal exemplaren van carcinoma superficiale, waarvan er geleidelijk eenige in tumoren overgingen.

Bij één man ontwikkelde zich een gezwel op beide handruggen.

Voorzoover histologisch onderzoek der verschillende kankers werd verricht, behoorde het vinden van een verschillende histolo-

1) Ter vermindering van misverstand wil ik hieraan toevoegen, dat ik met het trekken van deze grenslijn tusschen: reeds carcinoom of atypische epitheelwoekering, nog-niet-carcinoom niet bedoel, een meening uit te spreken over het vraagstuk, of carcinoomcellen op een gegeven oogenblik als zoodanig ontstaan of dat epitheelcellen geleidelijk tot carcinoomcellen worden.

gische structuur tot de uitzonderingen; slechts 3 × werd bij denzelfden patiënt een basocellulair en een planocellulair type gevonden.

5) Leeftijd.

Omtrent den leeftijd, waarop de patiënten zich wegens huidkanker voor behandeling aanmeldden, geeft onderstaande tabel ons inlichtingen:

	♂	♀	totaal		
20—30 jaar	4	2	6	(1.5%)	} = 21 %
30—40 „	9 (t2)	8	17	(4.7%)	
40—50 „	31 (t3)	23 (t1)	54	(15%)	
50—60 „	57 (t1)	22 (t2)	79	(22%)	} = 79%
60—70 „	64 (t2)	33 (t2)	97	(27%)	
70—80 „	48 (t2)	34	82	(23%)	
ouder	20	5	25	(7%)	

Hierbij is op te merken, dat niet in mindering is gebracht de tijdsduur sinds het begin van de afwijking, zoodat deze tabel geen nauwkeurige inlichtingen geeft omtrent den leeftijd, waarop de kanker is begonnen; maar voor een globaal overzicht is dit niet van beteekenis, zooals blijken kan uit de onderstaande cijfers: van de 270 gevallen, waarin de duur van bestaan der huidkankers eenigszins nauwkeurig bekend is, bestonden er

41 korter dan 1/2 jaar;
30 sinds 6—12 maanden;
61 sinds 1—2 jaar;
73 sinds 2—5 jaar;
36 sinds 5—10 jaar;
29 langeren tijd.

6. Localisatie	♂	♀	totaal	
Neus	49 (t1)	39 (t4)	88	} = 279 + 10 gev. van ca. multipl. in het gelaat = 289
Wangen	40 (t5)	23 (t1)	63	
Slaapstreek	26 (t1)	11	37	
Voorhoofd	6	12	18	
Ooghoeken	17	13	30	
Oogleden	9	3	12	
Bovenlip	2	2	4	
Lippenrood	23	1	24	
Kin	2	1	3	
Oorschelp	23 (t1)	0	23	
Behaarde hoofd	0	5	5	
Hals	4 (t2)	0	4	
Romp	4	6	10	
Armen	2	0	2	
Handen	5	2	7	
Beenen	4	0	4	
Penis	12	—	12	
Vulva	—	4	4	

228 + 122 = 350 + 10 = 360

(t = ontstaan op den bodem van lupus).

Hoewel een getal van 360 huidkankers ongetwijfeld veel te klein is om aan de waarneming daarvan het recht te ontleenen tot het vormen van een meening omtrent de pathogenese van den huidkanker, behoeft het toch ook niet daarvan geheel te weerhouden; immers, dergelijke overzichten van grooteren en kleineren omvang toonen zooveel overeenkomst in talrijke opzichten, dat ons

overzicht als deel van een grooter geheel beschouwd mag worden, mits een berekening in percentages achterwege blijft.

Ik meen dan ook, aan de bij deze 360 gevallen verkregen waarnemingen eenige beschouwingen te mogen vastknoopen, welke zich zullen bewegen telkens om één der volgende centrale punten:

- a) In hoeverre zijn de factoren, die tot kanker leiden, in hoofdzaak van algemeen-constitutioneelen aard?
- b) In hoeverre zijn deze te zoeken in de constitutie van de huid?
- c) Welke zijn de plaatsbepalende factoren van exogenen of endogenen aard?

Bij het overzien van de gevallen van huidkanker worden wij allereerst getroffen door een eigenschap, die men misschien niet zou verwachten bij carcinoom, namelijk de betrekkelijke goed-aardigheid. De duur van het bestaan voordat de patiënt zich voor behandeling aanmeldt, bedraagt gewoonlijk vele maanden tot zelfs vele jaren; de onder de huid liggende weefsels worden slechts in een klein deel der gevallen aangevreten; metastases in de regionale lymphklieren zijn zeldzaam, evenals het ontstaan van recidieven na verwijdering door excisie of bestraling. Door vroegtijdige necrose der kankercellen komt in een aantal gevallen gedeeltelijke genezing tot stand (ulcus rodens). Het is waarschijnlijk, dat zulk een langdurig stadium van betrekkelijke goed-aardigheid, waarin de kwaadaardigheid wel histologisch te herkennen is, maar nog niet geheel tot uiting kan komen, eveneens in andere organen voorkomt; van den M. PAGET mammillae weten wij, dat de metastases in de epidermis gewoonlijk gedurende jaren worden voorafgegaan door verschijnselen, die veroorzaakt worden door een met ulcus rodens vergelijkbare afwijking van het epitheel der melkklier of van de uitvoergangen daarvan. Ook in de prostata zijn analoge waarnemingen beschreven.

Argumenten om aan factoren van algemeen-constitutioneelen aard een belangrijke beteekenis voor de pathogenese der huidkankers toe te schrijven, zijn niet te vinden. De patiënten behooren zeer dikwijls tot de „krasse oudjes”; onder de 360 patiënten is mij er geen bekend, die tevoren of later aan carcinoom van eenig ander orgaan geleden heeft. Het tegelijkertijd of successievelijk ontstaan van verscheiden huidkankers behoort tot de uitzonderingen (zie blz. 4772); en waar multiple exemplaren voorkomen, is de beteekenis van huid-constitutioneelen en van plaatsbepalende factoren dikwijls grooter te achten.

Op den factor „erfelijkheid” is onvoldoende gelet om deze in het geding te kunnen brengen.

Dat aan de huidconstitutie beteekenis te hechten is, is reeds waarschijnlijk wegens het feit, dat 79 pCt. pas na het 50e jaar verschijnt en zelfs 94 pCt. na het 40e jaar. De gesteldheid der huid immers is geen constante grootheid, maar deze doorloopt een ontwikkelingsgang van de geboorte af tot het senium toe, welke ontwikkeling normaal eindigt met den (zeldzamen) physiologischen dood. De huid van de pasgeborenen verschilt in kleur, in functie en in reactie op schadelijke agentia van die in de puberteitsjaren, in de graviditeit, in het climacterium en in het senium;

en deze ontwikkelingsgang wordt mede bepaald door erfelijkheidsfactoren. Het gebruik van den term: „naevus tardus” is ons bekend en het op hooger leeftijd tot gelding komen van een aangeboren eigenschap is een volkomen aanvaardbaar begrip, al is ons het wezen daarvan geheel onbekend. Maar deze gang van evolutie en involutie doorloopt de huid in normale omstandigheden in onderlinge harmonie der samenstellende weefsels; en al wordt de huid op hooger leeftijd rimpelig door veranderingen in cutis en epidermis (tengevolge waarvan niet alleen uiterlijk en consistentie veranderen, maar bijvoorbeeld ook congenitale anomalieën zooals mollusca fibrosa, die op jongeren leeftijd nauwelijks verheven zijn, als ronde tumortjes boven de omgeving uitpuilen) toch moeten er bijzondere factoren bestaan, die dit evenwicht verstoren en tot het ontstaan van kanker bijdragen.

Gewoonlijk is aan de huid daarvan niets aantoonbaar en komen de huidkankers voor in een omgeving, die geen enkele verandering toont, welke niet in overeenstemming is met den leeftijd der patiënten. Een uitzondering daarop — waar dus wél pathologische veranderingen in de overige huid bestaan — vormen de volgende gevallen.

	♂	♀	totaal
Keratosis senilis	13	3	16
Tuberculosis cutis	10	5	15
Röntgenatrophie	1	1	2
Radiumatrophie (+ lupus erythem.)	—	1	1
Litteeken brandwond	—	2	2
Ulcus cruris	1	—	1
Naevus pigm.	1	1	2
Andere cong. anomalie	2	—	2
	28	13	41

Dit beteekent, dat er slechts in 41 gevallen met eenige zekerheid de toestand van de huid pathologisch was vóór het carcinoom; want de gevallen, waarin een of ander letsel zou zijn voorafgegaan, zijn onvoldoende betrouwbaar (zelfs als wordt medegedeeld, dat het carcinoom ontstaan is precies op de plaats, waar vóór 6 jaar een injectienaald werd ingestoken wegens neuralgiebehandeling).

Het is ook niet geoorloofd, uit het voorkomen van bepaalde factoren in de pathogenese van sommige huidkankers (zooals de invloed van zon, regen en wind bij de „Seemannshaut” of „Farmer-skin”) te besluiten tot het bestaan derzelfde factoren in al die gevallen, waarin daarvan niets te bespeuren is buiten de kankerplek.

Van de bovengenoemde 41 gevallen verdienen enkele groepen onze bijzondere aandacht. Vooreerst die der kankers, welke zich ontwikkeld hebben op den bodem van tuberculosis cutis, of nog actief met verschijnselen van ontsteking, of reeds jarenlang volkomen genezen met litteekenvorming. Het aantal, 15, is wel niet zoo groot; maar het percentage lupuslijders, bij wie zich carcinoom ontwikkelt, wordt geschat op 3—9 pCt. in verschillende instituten; en meermalen ontwikkelen zich successievelijk meer carcinomen op verschillende plaatsen. Beide feiten maken

bijzondere factoren waarschijnlijk, die daarbij werkzaam zijn. Waarschijnlijk is één dezer factoren te vinden in de omstandigheid, dat bij de necrose van lupusinfiltraten in de cutis kleine, diepe ulcera ontstaan, die zich niet sluiten door de vorming van bindweefsel uit de omgeving, welke tengevolge van het ontstekingsproces daartoe nog niet in staat is. Zodoende wordt het ulcus tot diep in de cutis bekleed met epidermis en vindt men na genezing van den lupus epidermisspruiten in volkomen abnormale verhouding tot de — eveneens pathologisch-veranderde — cutis der omgeving. Het is niet aan twijfel onderhevig, dat het normale evenwicht tusschen deze beide lagen der huid verstoord is.

Zulk een dysharmonie, op geheel andere wijze, is aannemelijk bij de atrophie tengevolge van Röntgenbestralingen, na genezing van brandwonden en bij de „zeemanshuid”, bij welke afwijkingen de epidermis gereduceerd is tot één enkele of tot enkele lagen van cellen, die bovendien neiging toonen tot hyperkeratosis, en bij welke de cutis veranderd is in een vaatarm bindweefsel van plompe structuur. In deze omstandigheden kunnen potenties der epidermiscellen tot uiting komen, welke in normale, harmonische verhoudingen latent blijven. Op één bijzonderheid wil ik nog wijzen, namelijk op de lange periode, welke kan liggen tusschen de litteekenvorming en het begin van den kanker; zoo bijvoorbeeld carcinoom in een litteeken van tuberculosis cutis, welke sinds 40 jaar genezen en onbehandeld was.

Ook hierin ligt een aanwijzing, dat er een geleidelijke en langdurige voorbereiding is geweest voor het scheppen van die omstandigheden, waarin de in elke epidermiscel aanwezige latente potenties tot actie geprikkeld worden, waarbij plaatsbepalende factoren de voornaamste beteekenis hebben.

Al valt er uit de besproken (ten deele onvolledige) waarnemingen weinig positiefs af te leiden, dit ontslaat den huidarts, die zoozeer in de gelegenheid is om het ontstaan van kanker en de geneeslijkheid daarvan waar te nemen, daarom allerminst van den plicht, zijn waarnemingen met groote nauwkeurigheid en zoo uitvoerig mogelijk te verrichten en te boek te stellen, ook al moet hij overtuigd zijn, dat het kankervraagstuk door clinische waarnemingen niet tot zijn oplossing gebracht zal kunnen worden; daarvoor zijn de te beantwoorden vragen teveel van principiëlen aard en staan te dicht bij het raadsel van het leven zelf.



Fig. 1. Vrouw, 52 jaar.
Ulcus rodens.



Fig. 2. Man, 43 jaar.
Carcinoma spinocellulare
in 6 weken ontstaan.

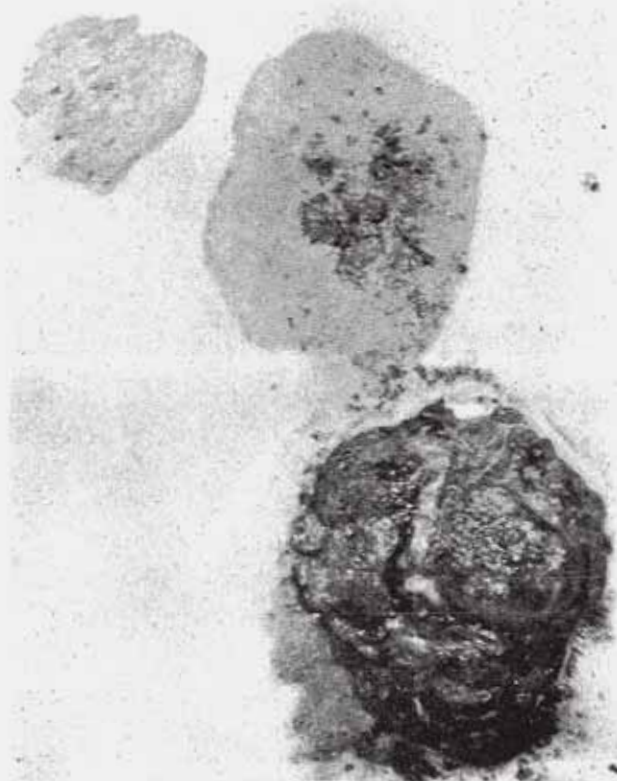


Fig. 3. Vrouw, 60 jaar. Carcinoma cutis multiplex
superficiale cicatrisans + tumor.

TH. M. VAN LEEUWEN, OVER HUIDKANKER.

(Plaat No. 141, voorzijde).



'Clinische lessen': over basaalcelcarcinomen

J.M. Muche¹, K. Mosterd²

"Onder de pogingen, die alom met grote scherpzinnigheid en hardnekkigheid worden ondernomen om een inzicht in de pathogenese van den kanker te krijgen, neemt sedert jaren het experimenteele onderzoek de voornaamste plaats in, en de studie van de morphologie der kankercel, bij proeven op dieren en in weefsel kweeken, zoowel als het chemische onderzoek van de stofwisseling dezer cellen hebben veelbelovende perspectieven geopend." [1] Met deze nagenoeg literaire zin opent collega prof. dr. Th. M. van Leeuwen 81 jaar geleden zijn klinische les over huidkanker. En hij continueert: "Dit mag evenwel geen reden zijn voor de clinicus zijn taak te vergeten, om bij den mensch zijn waarnemingen systematisch voort te zetten; want nog steeds houd ik de uitspraak van De Vries voor juist: 'dat voor elk afzonderlijk orgaan, allicht zelfs voor elk afzonderlijk type van carcinoom, gezocht moet worden naar oorzaak en behandeling.'..."

Wanneer heeft u voor het laatst zoveel woorden in maar twee zinnen zo mooi bij elkaar gevoegd? En wanneer heeft u voor het laatst 360 huidkankers bij elkaar gevoegd voor "eenige beschouwingen"?

Collega Van Leeuwen heeft vijftien jaar moeten verzamelen om te constateren dat er maar twee klinische uitingen zijn van huidcarcinoom (namelijk ulcus rodens en tumor) en drie pathologische (basocellulair, planocellulair en spinocellulair carcinoom). Ulcus rodens komt vaker voor bij basocellulair carcinoom, tumor bij planocellulair carcinoom, 17 patiënten hebben multiële tumoren, 79% zijn ouder dan 60 jaar, 65% zijn mannelijk en 87% van de carcinomen zitten in het gelaat (inclusief de oren). In zijn zoektocht naar de oorzaak van huidkanker vindt hij geen factoren van "algemeen-constitutioneel aard" en ook geen veranderingen van de omliggende huid anders dan verwacht bij veroudering (hierop slechts 41 uitzonderingen: 16x seniele keratose, 15x tuberculosis cutis, 3x stralingsveranderingen, 2x brandwondlitteken, 1x ulcus cruris, 4x congenitale anomalie). Hij benadrukt dat er "zulk een langdurig stadium van betrekkelijke goedaardigheid (bestaat), waarin de kwaadaardigheid wel histologisch te herkennen is, maar nog niet geheel tot uiting komt" en hij vermoedt een belangrijke rol van het verstoorde evenwicht tussen epidermis en cutis.

Om 360 nieuwe patiënten met "huidcarcinoom" te verzamelen zijn in Nederland tegenwoordig maar twee dagen nodig. [2] Maar gebruiken we dit grote aantal om aan onze plicht te voldoen onze "waarnemingen met groote nauwkeurigheid en zoo uitvoerig mogelijk te verrichten"? In de laatste tien jaar had 3% van alle in PubMed opgenomen publicaties over kanker Nederlandse (co-)auteurs. Hetzelfde geldt voor publicaties over het basaalcelcarcinoom (BCC). Ten aanzien van de epidemiologie van het BCC halen Nederlanders zelfs 6%. [3]

Verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van een BCC waren al bekend, namelijk intermitterende en hevige zonexpositie (voornamelijk in de vroege levensjaren), Noordepense etniciteit, lichte huidkleur, neiging tot huidverbranding in plaats van pigmentatie, voorgeschiedenis van zonverbranding met blaren, zonnebankgebruik, eerdere radiotherapie, immunosuppressie en enkele genetische syndromen. [4] Nederlanders hebben in de afgelopen vijf jaar echter veel kennis toegevoegd. Zoals dat één op de vijf Nederlanders tijdens zijn leven huidkanker ontwikkelt waarbij het in 97% een carcinoom van de keratinocyt betreft. Waren vroeger vooral mannen aangedaan, tegenwoordig treft de aandoening steeds meer vrouwen; het eerste superficiële BCC komt vaker voor bij jonge vrouwen op de romp. [5] Ook weten we nu dat het hebben van meerdere BCC's (vooral tijdens de eerste diagnosestelling) leidt tot nog meer BCC's. [6] Bovendien is er na het optreden van een eerste huidmaligniteit een langdurig verhoogd risico op het ontwikkelen van volgende huidkankers, voornamelijk van het type BCC (13,2-27,8%). [7] Een cumulatieve dosering hydrochloorthiaziden van >50.000 mg verhoogt het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom (3,05x) en een BCC (1,34x). [8] Na radiotherapie voor kanker op kinderleeftijd is de kans op een BCC zelfs 30 keer verhoogd. [9] En ook: orgaangetransplanteerden die behandeld worden voor actinische keratose blijken een dubbel zo hoog risico te hebben op plaveiselcelcarcinomen als getransplanteerden die geen behandeling behoeven. [10] Gelukkig leidt het hebben van keratinocytenkanker en de behandeling daarvan niet tot een lagere levenskwaliteit [11]

Namens de domeingroep Oncologie:

¹ Dermatoloog, Mohs Klinieken, Hoorn

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

en het hebben van BCC niet tot een kortere levensduur. [12] Bij getransplanteerden lijkt consumptie van veel onverzadigde vetzuren het risico op keratinocytenkanker te reduceren. [13] BCC's groeien afhankelijk van het tumortype (micronodulair/sprieterig: 4,46 mm per jaar; nodulair/superficieel: 1,06 mm per jaar) en onafhankelijk van initiële grootte en lokalisatie. [14] BCC subtypering op basis van een punchbiopt kan beter in meerdere niveaus gebeuren, aangezien een agressieve groeiwijze in 24,1% van de gevallen gemist wordt bij het (standaard) onderzoek op één niveau. [15] Dit heeft ook invloed op de therapiekeuze, want in 38,6% van de recidieven na niet-chirurgische behandeling van superficiële BCC's bleek er toch sprake van een andere (niet-superficiële) groeiwijze. [16] De plaats van nieuwe optische technieken in de diagnostiek moet nog bepaald worden: Terwijl confocale microscopie minder sensitief is in de diagnose en subtypering van BCC's dan biopsie en pathologisch onderzoek [17], is optical coherence tomography toch een goede aanvulling op klinische beoordeling met dermatoscopie en verhoogt het de diagnostische accuratesse significant. [18] Ook wat betreft de therapie hebben nieuwe technieken wellicht een plaats: Raman spectroscopie, maar ook deep learning modellen kunnen gebruikt worden voor 'objectieve' beoordeling van de snijvlakken bij Mohs micrografische chirurgie (MMC). [19,20]

Bij een conventionele excisie beoordeelt pathologisch onderzoek overigens maar 0,19% van het snijvlak. [21] Het zou interessant zijn om te weten of dit juist de representatieve 0,19% zijn. Maar sowieso kan een BCC het best verwijderd door een dermatoloog (93% radicaal versus 70% bij de huisarts en 83% bij de plastisch chirurg). [22] Onze klinische blik lijkt hierin bepalend, want evidentie voor een optimale chirurgische marge is er niet. [23] Wellicht zijn de in onze richtlijn aanbevolen chirurgische marges voor conventionele excisie zelfs te krap, maar wat betreft de indicaties voor MMC leidt de richtlijn tot (kosten)efficiënt gebruik van deze operatiemethode. [24] Toepassing van MMC spaart bovendien 46,1% gezond weefsel. [25]

Als er niet gesneden wordt, is imiquimod de beste non-invasieve behandeling van het superficiële BCC (80,5% tumorvrij overleven na vijf jaar ten opzichte van 70,0% bij 5-FU en 62,7% bij fotodynamische therapie (MAL-PDT)). [26] Combinatie van curettage en imiquimod kan zelfs bij nodulaire BCC's een goede optie zijn. [27] PDT kan overigens in één dag worden uitgevoerd (drie en vijf uur na applicatie) [28] en waarschijnlijk is er geen verschil tussen de effectiviteit van ALA-PDT en MAL-PDT. [29] Ten slotte kan de keuze van behandeling bij BCC's beter niet afhangen van de leeftijd, maar van factoren zoals co-morbiditeit en polyfarmacie. [30,31]

In zijn onderzoek naar de oorzaak excludeert Van Leeuwen expliciet erfelijkheid. Het syndroom van Gorlin en Goltz (basaalcel naevus syndroom, BCNS) [32] kende hij nog niet. Maar juist de combinatie van klinisch en genetisch onderzoek heeft in de laatste jaren veel opgeleverd. Tegenwoordig kom je bij een "klinische" les over huidkanker niet meer weg zonder genetica. Sterker nog, het sporadische BCC lijkt de meest gemuteerde humane kanker überhaupt en 76% van alle mutaties zijn gerelateerd aan UV-licht. [33] Deze grote mutatielast zou ook

een voordeel kunnen zijn: de antigeniciteit van de kankercel stijgt en ons immuunsysteem zorgt voor wat Van Leeuwen "een langdurig stadium van betrekkelijke goed aardigheid" noemt. [34] (Omgekeerd verhoogd immunosuppressie de kans op BCC's.)

Hoewel we al wisten dat het BCNS is gekoppeld aan kiembaanmutaties in de Sonic Hedgehog (Hh) pathway, bewezen Nederlanders dat het ook veroorzaakt kan worden door postzygotisch mozaïcisme in de Hh pathway. [35]

Met genetic profiling werden de Hh pathway mutaties bovendien aangetroffen in 85% van de sporadische BCC's. [36] Bij de kleine fractie BCC's die geen Hh mutaties tonen, lijken andere defecten te leiden tot activatie van transcriptiefactoren stroomafwaarts in deze pathway. [37] De Hh pathway is belangrijk voor de embryonale ontwikkeling van het neurale, musculoskeletale, hematopoietische en dermale orgaansysteem, maar stuurt ook differentiatie en proliferatie van het volwassen weefsel. Een ongeremde Hh pathway is op zichzelf in staat tumorigenesis te veroorzaken door activatie van de celcyclus richting mitosis. [38] En het type cel dat geraakt wordt door de mutatie lijkt ook de kliniek te bepalen: basale cellen uit de interfolliculaire epidermis lijken eerder superficiële BCC te ontwikkelen, stamcellen uit de haarfollikel eerder nodulaire. [39] Echter, de bovengenoemde genetic profiling toonde ook mutaties in andere aan kanker gerelateerde genen (85%), waaronder p53 mutaties (61%). Ook zijn er meer genetische syndromen met een verhoogd risico op BCC (zie [40] voor een overzicht). Verlies van p53 kan ontwikkeling van BCC's uit interfolliculaire basaalcellen veroorzaken, maar ook vanuit de follikelcellen.

Zoals altijd leiden er dus meerdere wegen naar Rome. De Hh pathway is hierbij de meest gekozen snelweg en de route die je neemt, bepaalt hoe je eruitziet als je aankomt. Nederlanders zijn op al deze wegen naar Rome te vinden. In de geest van Van Leeuwen moeten we dat ook zo houden.

LITERATUUR

1. Van Leeuwen. *Clinische lessen. Over huidkanker.*
2. Schreuder K, De Groot J, Hollestein L, Louwman M. *Huidkanker in Nederland. Cijfers uit 30 jaar Nederlandse kankerregistratie. IKNL 2019.*
3. *Pubmed analyse dd 20-09-2021*
4. Hastings AK, Fikrig E. *Zika Virus and Sexual Transmission: A New Route of Transmission for Mosquito-borne Flaviviruses. Yale J Biol Med. 2017;90(2):325-330.*
5. Verkouteren JAC, Pardo LM, Uitterlinden AG, Nijsten T. *Non-genetic and genetic predictors of a superficial first basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(3):533-540.*
6. Smedinga H, Verkouteren JAC, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T, Vergouwe Y. *Occurrence of metachronous basal cell carcinomas: a prognostic model. Br J Dermatol. 2017;177(4):1113-1121.*
7. Van der Leest RJT, Hollestein LM, Liu L, Nijsten T, de Vries E. *Risks of different skin tumour combinations after a first melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in Dutch population-based cohorts: 1989-2009. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(3):382-389.*
8. Morales DR, Pacurariu A, Slattery J, Kurz X. *Association between hydrochlorothiazide exposure and different incident skin, lip and oral cavity cancers: A series of population-based nested case-control studies. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(7):1336-1345.*

9. Teepeen JC, Kok JL, Kremer LC, Tissing WJE, et al. DCOG-LATER Study Group. Long-Term Risk of Skin Cancer Among Childhood Cancer Survivors: A DCOG-LATER Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(8):845-853.
10. Green AC, Way M, Oster M, Plasmeijer EI, et al. Destructive and topical treatments of skin lesions in organ transplant recipients and relation to skin cancer. *Arch Dermatol Res*. 2020 Sep 5. Epub ahead of print.
11. Arts LPI, Waalboer-Spuij R, de Roos KP, et al. Health-Related Quality of Life, Satisfaction with Care, and Cosmetic Results in Relation to Treatment among Patients with Keratinocyte Cancer in the Head and Neck Area: Results from the PROFILES Registry. *Dermatology*. 2020;236(2):133-142.
12. Waalboer-Spuij R, Hollestein LM, van de Poll-Franse IV, Nijsten TEC. Histological diagnosis of basal cell carcinoma is not associated with life expectancy in elderly Dutch people: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):e88-e89.
13. Miura K, Way M, Jiyad Z, Marquart L, et al. Omega-3 fatty acid intake and decreased risk of skin cancer in organ transplant recipients. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):1897-1905.
14. Van Winden MEC, Hettterschijt CRM, Bronkhorst EM, et al. Evaluation of Watchful Waiting and Tumor Behavior in Patients With Basal Cell Carcinoma: An Observational Cohort Study of 280 Basal Cell Carcinomas in 89 Patients. *JAMA Dermatol*. 2021;Sep 8:e213020.
15. Van Delft LCI, Nelemans PJ, Abdul Hamid M, Kelleners-Smeets NWJ. Single versus Multiple Level Sectioning for the Subtyping of Basal-Cell Carcinoma: A Retrospective Study. *Dermatology*. 2020;236(3):237-240.
16. Van Delft LCI, Nelemans PJ, Jansen MHE et al. Histologic subtype of treatment failures after noninvasive therapy for superficial basal cell carcinoma: An observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1022-1028.
17. Woliner-van der Weg W, Peppelman M, Elshot YS, et al. Biopsy outperforms reflectance confocal microscopy in diagnosing and subtyping basal cell carcinoma: results and experiences from a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(4):663-671.
18. Sinx KAE, van Loo E, Tonk EHI, et al. Optical Coherence Tomography for Noninvasive Diagnosis and Subtyping of Basal Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 2020;140(10):1962-1967.
19. Boitor R, de Wolf C, Weesie F, et al. Clinical integration of fast Raman spectroscopy for Mohs micrographic surgery of basal cell carcinoma. *Biomed Opt Express*. 2021;12(4):2015-2026.
20. Van Zon MCM, van der Waa JD, Veta M, Krekels GAM. Whole-slide margin control through deep learning in Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Exp Dermatol*. 2021;30(5):733-738.
21. Van Delft LCI, Nelemans PJ, van Loo E, Abdul Hamid M, Kelleners-Smeets NWJ. The illusion of conventional histological resection margin control. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1240-1241.
22. Ramdas K, van Lee C, Beck S, et al. Differences in Rate of Complete Excision of Basal Cell Carcinoma by Dermatologists, Plastic Surgeons and General Practitioners: A Large Cross-Sectional Study. *Dermatology*. 2018;234(3-4):86-91.
23. Van Loo E, Sinx KAE, Welzel J, et al. Cumulative Sum Analysis for the Learning Curve of Optical Coherence Tomography Assisted Diagnosis of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(19):adv00343.
24. Muche JM, Van Rengen A, Mosterd K. Radicale behandeling van basaal-celcarcinoom. Kosteneffectiviteit van Mohsoperatie versus conventionele excisie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161: D1549.
25. Van Kester MS, Goeman JJ, Genders RE. Tissue-sparing properties of Mohs micrographic surgery for infiltrative basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1700-1703.
26. Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM, et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):527-533.
27. Sinx KAE, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Winnepenninckx VJL, Arits AHMM, Mosterd K. Surgery versus combined treatment with curettage and imiquimod for nodular basal cell carcinoma: One-year results of a noninferiority, randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):469-476.
28. Nguyen KP, Knuiman GJ, Blokx WAM, Hoogedoorn L, Smits T, Gerritsen MJP. Is a single day patient friendly methyl aminolevulinate photodynamic therapy illumination scheme for superficial basal cell carcinoma feasible? A randomized multicenter pilot trial. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(2):194-199.
29. Kessels JPHM, Kreukels H, Nelemans PJ, et al. Treatment of superficial basal cell carcinoma by topical photodynamic therapy with fractionated 5-aminolaevulinic acid 20% vs. two-stage topical methyl aminolaevulinate: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1056-1063.
30. Van Winden MEC, Bronkhorst EM, Visch MB, et al. Predictors of surgical treatment burden, outcomes, and overall survival in older adults with basal cell carcinoma: Results from the prospective, multicenter BATO cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2021;S0190-9622(21)01034-3.
31. Leus AJG, Frie M, Haisma MS, et al. Treatment of keratinocyte carcinoma in elderly patients - a review of the current literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1932-1943.
32. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med*. 1960;262:908-912.
33. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):213-220.
34. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, et al. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014;134:213-220.
35. Reinders MGHC, Cosgun B, Gijzen LMC, et al. Genetic profiling of basal cell carcinomas detects postzygotic mosaicism in basal cell naevus syndrome. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):587-591.
36. Bonilla X, Parmentier L, King B, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2016;48(4):398-406.
37. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB, et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2005;152(1):43-51.
38. Roy S, Ingham PW. Hedgehogs tryst with the cell cycle. *J Cell Sci*. 2002;115(pt 23):4393-4397.
39. Grachtchouk M, Pero J, Yang SH, Ermilov AN, Michael LE, Wang A, et al. Basal cell carcinomas in mice arise from hair follicle stem cells and multiple epithelial progenitor populations. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1768-1781.
40. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):303-317.

CORRESPONDENTIEADRES

Marcus Muche

E-mail: j.muche@mohsklinieken.nl



Eduard Hubertus Hermans (1894-1981)

Henk Menke, dermatoloog

De in Maastricht geboren Eddy Hermans studeerde geneeskunde in Utrecht en deed de eerste stap in zijn carrière: assistent op de afdeling dermatologie van het Militair Hospitaal in dezelfde stad. In 1919 vertrok hij naar Nederlands-Indië, waar hij eerst werkte op de afdeling huid- en geslachtsziekten van een militair hospitaal (Java) en daarna in de lepra- en framboesiabestrijding (Molukken). Vanaf 1924 was hij assistent op de afdeling dermatologie in Leiden. In 1928 promoveerde hij aldaar op een proefschrift over framboesia tropica en in 1932 volgde zijn benoeming tot lector tropische dermatologie. Als medeoprichter en bestuurder van de Q.M. Gastmann-Wichersstichting zette hij zich in voor leprapatiënten in Nederland, afkomstig uit Indonesië en Suriname. Hermans vestigde zich in 1925 als dermatoloog in Rotterdam en was in 1927 medeoprichter van het Havenziekenhuis. Op zijn instigatie kwamen vanaf 1933 adviesbureaus voor geslachtsziektebestrijding van de grond (aanvankelijk in Zuid-Holland, later in heel Nederland), voor behandeling en epidemiologisch onderzoek. Hij legde de grondslag voor het SOA-researchprogramma van zijn opvolgers (Cornelis Beek en Ernst Stolz) aan de Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR). In 1958 volgde zijn benoeming tot buitengewoon hoogleraar in de dermatologie in Utrecht, ten behoeve van de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs in Rotterdam, voorloper van de medische faculteit van de EUR. De door hem opgeleide dermatologen bleven ook na hun opleiding, mede dankzij zijn bezieling, trouw de tweewekelijkse patiëntendemonstraties in Rotterdam bijwonen. Hij schreef diverse dermatologieboeken en wetenschappelijke artikelen over dermatologie, venereologie en tropische ziekten. Met zijn publicatie over een syndroom dat hij als vijfde facomatose duidde (1959) was hij het basaalcelnaevussyndroom op het spoor, nog net voor de baanbrekende publicatie van Gorlin en Goltz (1960). Hermans was ook publicist van fictie en non-fictie. Zo schreef hij een twee-



delige bundel over humor in de geneeskunde (1961, 1962) en een autobiografie (1976). Hij was een eminent clinicus, maar moest niet veel hebben van moderne laboratoriumtechnische ontwikkelingen, die hij "dermatologie in een reageerbuisje" noemde. Hij was een levensgenieter die humor als een van de belangrijkste factoren beschouwde om fleur en charme aan het bestaan te geven.

N. T. V. G. 93. IV. 41

ZATERDAG 8 OCTOBER 1949

DE BETEKENIS DER RÖNTGENCONTACTTHERAPIE VOOR DE DERMATOLOGIE

DOOR DR. E. H. HERMANS SR. EN E. H. HERMANS JR.

*Uit de Centrale Organisatie voor de Bestrijding van
Geslachtsziekten en Huidziekten te Rotterdam*

LEIDER: DR. E. H. HERMANS SR.

De röntgencontacttherapie zoals wij die thans o.a. kunnen toepassen met een speciaal voor dat doel ontworpen röntgenbuis van PHILIPS, is tot een zo belangrijk onderdeel van ons therapeutisch arsenaal uitgegroeid, dat het niet aanwenden van deze therapie, in verschillende gevallen als een kunstfout moet worden beschouwd.

Het doel van de contacttherapie is in een scherp omschreven gebied, aan de oppervlakte, maar wat nog belangrijker is, ook tot op zekere diepte een vernietiging of althans verandering van het weefsel te verkrijgen zonder het omliggende weefsel te beschadigen, waarbij dus de buiten onze actie-radius liggende lagen volkomen worden ontzien en door het onbeschadigd blijven der omgeving ook een beter herstel in het vernietigde gedeelte wordt verkregen. De röntgencontactbuis is door een zeer bijzondere constructie zodanig ingericht, dat een zeer korte focus-huidafstand (F.H.A.) wordt bereikt, namelijk slechts 18 mm, hetgeen met geen ander apparaat mogelijk is. Daarnaast is door keuze van een betrekkelijk lage spanning (50 K.V.) en een zeer geringe eigen filterwaarde van het venster (0.3 mm alum.) een betrekkelijk weke straling verkregen, die medewerkt aan het snel afnemen van de stralingsintensiteit in de diepte. Ter bescherming kan men de omgeving van het bestralingsveld afdekken met lood-folie van ongeveer $\frac{1}{4}$ mm dikte, dat men met een gewone schaar kan knippen. Eenvoudiger is het, gebruik te maken van tubi van verschillende afmetingen, welke over de voorzijde van de buis geschoven worden.

Bij gebruik van tubi zonder verlengstuk (hetgeen in het algemeen voor de huid het geval is) bedraagt de F.H.A. ongeveer 20 mm. Het apparaat is zeer praktisch geconstrueerd zodat het met de hand te bedienen is, hetgeen grote voordelen met zich brengt o.a. bij de bestraling van zuigelingen en kinderen. Een te onderkennen nadeel is de stralenspreiding in de omgeving. De het toestel bedienende medicus moet steeds met een loden schort en handschoenen beschermd zijn. Nog een ander groot voordeel is de grote röntgendosis die per seconde wordt toegediend (voor ons toestel bij een buisstroom van 2 mA 157 r), waardoor de bestralings-tijd per veld zeer kort is en meestal slechts enkele seconden bedraagt. Daaruit volgt echter ook, dat geringe fouten bij het berekenen van de belichtingstijd zeer belangrijke consequenties kunnen hebben. De maximale diameter van het bestralingsveld is

gelijk aan de afstand tussen focus en bestraald oppervlak. Bij de minimum F.H.A. van 20 mm bedraagt de velddoorsnede dus maximaal 20 mm. Is het te bestralen oppervlak groter, dan kan men toch deze minimum afstand handhaven en meer velden laten aaneensluiten. Dat gaat zeer eenvoudig daar men door het drukken van de tubus op de huid een duidelijke omlijsting van het bestraalde veld krijgt.

Het essentiële is dus het snel afnemen van de diepte-intensiteit tengevolge van de korte F.H.A., hetgeen duidelijk blijkt uit de bij meting in de lucht opgestelde fig. 1, 2 en 3. In fig. 1 bedraagt

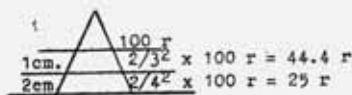


Fig. 1

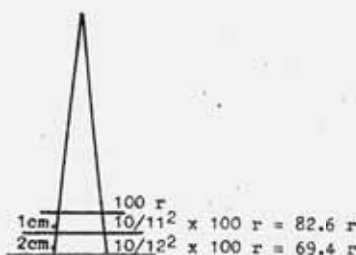


Fig. 2

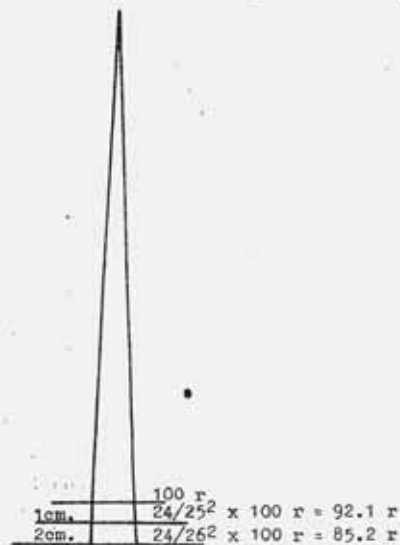


Fig. 3

Fig. 1. Dosis op de diepte van 1 en 2 cm bij een oppervlakedosis van 100 r en met een F.H.A. van 2 cm.

Fig. 2. Dosis op de diepte van 1 en 2 cm bij een oppervlakedosis van 100 r en met een F.H.A. van 10 cm.

Fig. 3. Dosis op de diepte van 1 en 2 cm bij een oppervlakedosis van 100 r en met een F.H.A. van 24 cm.

de F.H.A. 2 cm zoals bij het röntgencontacttoestel met tubus het geval is en wij zien dan, dat op een diepte van 1 cm de intensiteit nog slechts 44.4 pCt. bedraagt, terwijl deze op 2 cm al gedaald is tot 25 pCt. Vergelijken we hierbij bestraling met een F.H.A. van 10 cm (fig. 2), dan zien we dat daar op 1 cm nog 82.6 pCt. van de intensiteit over is en op 2 cm toch nog 69.4 pCt., terwijl bij een F.H.A. van 24 cm (fig. 3) van de normale oppervlaktebestraling op 1 en 2 cm diepte resp. nog 92.1 en 85.2 pCt. over is. Deze getallen zijn eenvoudig berekend volgens de quadratenwet en geven dus de dosis aan, in lucht gemeten. Een correctie tengevolge van de absorptie in lucht kan vervallen daar deze zeer gering is voor deze korte afstand. In het weefsel is echter de absorptie uit de aard der zaak veel groter, zoals fig. 4 laat zien, waaruit blijkt dat de dieptecoëfficiënt bij een F.H.A. van 2 cm op

een diepte van 1 en 2 cm respectievelijk nog slechts 14 en 4 pCt. bedraagt!

Ook de grootte van het veldoppervlak en de daarmee in verband staande bestraalde hoeveelheid weefsels heeft hier enige invloed. De waarden in fig. 4 zijn opgemeten bij een velddoorsnede van

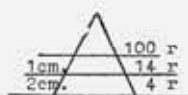


Fig. 4. Dosis op de diepte van 1 en 2 cm bij een oppervlakedosis van 100 r en met een F.H.A. van 2 cm in het weefsel gemeten. Veldgrootte 10 mm.

1 cm. Indien het veld groter is, zijn de dieptecoëfficiënten enkele procenten groter. Dit komt doordat in het laatste geval meer deeltjes door röntgenstralen getroffen worden en dus ook meer deeltjes röntgenstralen van een weliswaar zwakke intensiteit uitzenden, waardoor dus de totale röntgenintensiteit vergroot wordt.

Tabel 1 stelt een tabel van de röntgenintensiteit op verschil-

TABEL 1. RÖNTGENINTENSITEIT OP VERSCHILLENDE DIEPTE, EXTRA FILTER 0, F.H.A. 2 CM, VELDDOORSNEDE 1 CM, OPPERVLAKTE VELD 0.8 CM².

Oppervlakte	1000 r	3200 r	7100 r	13900 r	23800 r
½ cm diep	310 r	1000 r	2220 r	4350 r	7450 r
1 cm diep	140 r	450 r	1000 r	1950 r	3350 r
1.5 cm diep	72 r	230 r	510 r	1000 r	1710 r
2.0 cm diep	42 r	135 r	300 r	585 r	1000 r

lende diepten met de daarbij behorende oppervlakedosis voor. Willen wij dus op een diepte van 1 cm b.v. 1000 r brengen, dan is de daarbij behorende oppervlakedosis voor een F.H.A. van 2 cm en een ronde veldoppervlakte van 0.8 cm² 7100 r; willen we 1000 r op een diepte van 2 cm brengen, dan zouden wij dus een oppervlakedosis nodig hebben van niet minder dan 23.800 r!

Het spreekt vanzelf, dat men ook bij dit toestel door grotere afstanden en hardere stralenmengsels (door gebruik van filters) minder steil afnemende intensiteit en dus grotere dieptewerking kan krijgen. Er worden daartoe bij het apparaat aluminiumfilters van 1 en 2.5 mm geleverd. Dat daardoor zeer grote verschillen ontstaan, toont tabel 2. Uit den aard der zaak wordt de bestralingstijd bij gebruik van filters natuurlijk verlengd (ons toestel geeft zonder extra filters 9400 r/m, dus 157 r per seconde, met filter van 1 mm alum. wordt dit 2250 r/m, dus maar 37 r per seconde. Ook door het toepassen van tubi die de F.H.A. vergroten, wordt natuurlijk eveneens minder steil afnemende intensiteit en dus grotere dieptewerking verkregen. In het algemeen heeft echter vergroten van focus-huidafstand noch gebruik van filters waarde voor de oppervlakkig blijvende therapie, die door de dermatoloog wordt toegepast.

Indien wij gewend zijn met toestellen voor oppervlaktetherapie te werken en ons met het contacttoestel hebben vertrouwd gemaakt, levert deze therapie geen bijzondere moeilijkheden op.

TABEL 2. OPPERVAKTEDOSIS NODIG VOOR HET GEVEN VAN 1000 R VOOR HAARDEN GELEGEN OP VERSCHILLENDE DIEPTE. VELD 10 mm, F.H.A. 2 cm MET EN ZONDER ALUMINIUM FILTER

Haard op een diepte van:	Oppervlakedosering met filter (1 mm aluminium)	Zonder filter
Oppervlakte	1000 r	1000 r
0.5 cm	2130 r	3200 r
1 cm	4000 r	7100 r
1.5 cm	6900 r	13900 r
2 cm	11100 r	23800 r
3 cm	26000 r	60000 r

Uiterste nauwkeurigheid blijft echter altijd geboden, daar een kleine vergissing van slechts enkele seconden in de bestralingstijd of ook in de afstand een zeer grote verandering van de werkelijk toegediende dosis veroorzaakt.

Wij laten nu een aantal huidaandoeningen volgen, waarbij wij met goede resultaten van de röntgencontacttherapie gebruik maakten. Uit den aard der zaak is de betekenis van deze therapievorm vooral groot bij de behandeling van *huidcarcinomen* en biedt daar tot dusverre ongekennde mogelijkheden.

Bij een huidcarcinoom wordt uitgegaan van het doel: volledige vernietiging van de tumor met een daarbij behorende grenslaag, waarvan de breedte afhankelijk van de aard van het gezwel wordt genomen. Ook in deze grenslaag moet dus de celdodende dosering worden toegediend. De oppervlakedosis is altijd hoog genoeg, zelfs relatief te hoog, maar het gaat om het brengen van een voldoende sterke dosering in carcinoom en grenslaag. De dosis in de grenslaag bij een enkele bestraling moet 2500 tot 3000 r bedragen. Bij een kleine, platte tumor van enkele millimeters dikte komt dit dus hierop neer, dat de oppervlakedosering bij F.H.A. 2 mm en zonder extra filters 3500 r moet zijn.

Het verdient echter nog meer aanbeveling deze dosering gefractionneerd te geven b.v. 2 maal 2000 r of 3 maal 1500 r. In bepaalde gevallen worden ook veel hogere doseringen gegeven, b.v. een totale dosis van 8000—16000 r in 8—12 zittingen in een periode van 2—3 weken. Wel is waar geven deze hoge doseringen heftige reacties; deze blijven echter oppervlakkig en genezen met verrassend gunstig cosmetisch resultaat.

Een van de factoren, die invloed heeft op het bepalen der dosering, is de vraag of we met een spino- of basocellulair carcinoom te maken hebben. Hierbij komt het aspect te hulp of ook de krabmethode volgens TZANCK of wel een proefexcisie, die dan echter moet worden verricht, nadat de bestraling heeft plaats gehad, daar dan de carcinoomcellen door een dodende dosis zijn getroffen. Indien blijkt, dat wij met een spinocellulair carcinoom te maken hebben, kan het aanbeveling verdienen nog een aantal r na te geven.

De resultaten zijn in het algemeen zeer goed zowel in klinisch als in cosmetisch opzicht, zodat b.v. na een half jaar de oorspronkelijke zetel van een klein carcinoom nauwelijks is terug te vinden. Dit moedigt ons aan de dosering aan de hoge kant te nemen, vooral in de gevallen waar blijkt dat we een spinocellulair carcinoom voor ons hebben.

Indien we met een dikker huidcarcinoom te maken hebben, kan het aanbeveling verdienen de F.H.A. groter te maken en de dosis nog iets meer gefractionneerd te nemen, maar in het algemeen is dit bij de dermatologische therapie niet nodig en diepere bestralingen vallen buiten het kader van de door de dermatoloog toe te passen caustiektherapie.

Bij een *haemangioom* moeten wij onderscheid maken tussen het haemangioma planum, dat zeer weinig gevoelig is voor röntgenstralen, en het haemangioma tuberosum of cavernosum waarvan het weefsel vooral bij jonge zuigelingen zeer gevoelig voor röntgentherapie is. Diep gelegen haemangiomen zijn niet voor röntgencontacttherapie geschikt, maar herhaaldelijk kan men van een dieper gelegen haemangioom een oppervlakkig gelegen haemangioom maken door de tubus die men op de huid zet, sterk aan te drukken, waardoor dus het caverneuze haemangioom een platte schijf wordt. Dit doet men ook steeds met boven de huid uitstekende haemangiomen. De eerste maal geven wij in de regel bij een goed samendrukbaar haemangioom tot 750 r, na 3 tot 4 weken volgt dan 600 r en indien nodig na 6 tot 8 weken nogmaals 600 r.

Het cosmetische eindresultaat wordt zeker beter, als men niet door blijft bestralen totdat de laatste zichtbare resten van het haemangioom verdwenen zijn, maar kleinere plekje's die na 1 of 2 bestralingen overblijven met de fijne diathermienaald tracht te coaguleren. Flink diep gelegen haemangiomen kunnen beter met radium of radium in combinatie met röntgencontact behandeld worden.

Bij *keloiden* zijn de resultaten onzeker. Hoe jonger het keloid is hoe beter de resultaten. Daarom verdient het dikwijls aanbeveling een bestaand keloid weg te nemen en het litteken, zodra zich dit gevormd heeft, te bestralen. Hierbij moet de omgeving zeer nauwkeurig beschermd worden. Bij de eerste bestraling geven wij een dosis van 750—1000 r naar gelang van de dikte van het keloid, en dan om de vier weken van 3 tot 4 maal 600 r, in totaal dus 2550 tot 3400 r. Daarbij bereiken wij nooit dat het keloid geheel onzichtbaar wordt, maar wel bereiken wij een belangrijke cosmetische verbetering en krijgt ook herhaaldelijk de huid haar normale soepelheid terug.

Bij *verrucae vulgares* geven wij onder zeer nauwkeurig bedekken van de omgeving eenmaal 1000 tot 1500 r afhankelijk van de dikte van de wrat. Anderen geven 2500 tot 3500 r. Wij willen bij een dergelijke onbetekenende aandoening waarschuwen voor te hoge dosering, hetgeen b.v. aan de voetzool tot onaangename consequenties kan leiden. Indien de toegepaste bestraling na 6 weken

geen resultaat oplevert, heeft het geen zin deze te herhalen en moeten wij een andere behandelingsmethode toepassen (uitkrabben, diathermie of exstirperen). Ook *verrucae planae* reageren vaak voortreffelijk op een enkele bestraling van 600 tot 1000 r.

Afgezien van verschillende andere toepassingsmogelijkheden kan uit het bovenstaande wel blijken dat de contacttherapie een belangrijke aanwinst voor de dermatoloog betekent. Zonder twijfel behoort de contacttherapie van de huid te worden uitgevoerd door de dermatoloog of in samenwerking tussen radioloog en dermatoloog, daar hier een grote dermatologische ervaring — ook diagnostisch — vereist wordt en alleen de dermatoloog kan uitmaken of de contacttherapie de voorkeur verdient boven andere therapievormen of dat het aanbeveling verdient de contacttherapie met andere therapeutische ingrepen (diathermie, koolzuursneeuw, chemische therapie) te combineren.

SAMENVATTING

Uiteengezet wordt de essentiële betekenis der röntgencontacttherapie voor de dermatoloog, de toepassingstechniek en de behandeling dezer bestralingsvorm van enkele huidaandoeningen als huidcarcinomen, haemangiomen en verrucae. De contacttherapie van de huid behoort te worden uitgevoerd door de dermatoloog al of niet in samenwerking met de radioloog.

Résumé

Discussion sur l'importance de la Roentgencontact-thérapie dans le traitement des maladies de la peau, la technique et le traitement du carcinome, des hémangiomes de la peau et des verrues. Ce traitement doit être appliqué par le dermatologue et si possible avec le concours du radiologue.

Zusammenfassung

Es wird die ausschlaggebende Bedeutung der Röntgenkontakttherapie für den Dermatologen, die Behandlungstechnik und die Anwendung bei Hautkarzinomen, Haemangiomen und Warzen auseinandergesetzt. Die Kontakttherapie der Haut soll entweder durch Dermatologen allein oder zusammen mit dem Radiologen ausgeführt werden.

Summary

Discussion of the importance of Roentgen-contacttherapy for the treatment of diseases of the skin, the technique and the treatment of carcinoma and haemangiomas of the skin and of warts. This treatment must be performed by the dermatologist, eventually together with the roentgenologist.

Mei 1949



De betekenis van röntgencontacttherapie

S. van der Geer¹, G.L. van Rooijen²

1949 was het jaar waarin voor het eerst een vliegtuig (B-50 bommenwerper) succesvol non-stop de wereld rondvloog. Het Noord-Atlantisch verdrag werd ondertekend, de Citroën 2CV ging in productie, de Sovjet-Unie testte haar eerste atoombom en de DDR werd opgericht. In datzelfde jaar verscheen het artikel *De betekenis van Röntgen Contacttherapie voor de Dermatologie* in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

Dit overzichtsartikel van dr. Hermans, later professor in Utrecht en Rotterdam, gaf op een fraaie manier weer hoe men röntgencontacttherapie gebruikte ter behandeling van basaal- en plaveiselcelcarcinomen, maar ook van goedaardige aandoeningen als hemangiomen, wratten en keloiden. Het artikel geeft niet alleen een overzicht van mogelijke behandelindicaties maar ook een advies over de te gebruiken parameters van de, door Philips geproduceerde, röntgencontactbuis. Hermans beschreef de relatie tussen de korte huid-focusafstand van de buis en de duur van de bestraling bij de geleverde output (energie) die gezamenlijk een voorspelling gaven van de diepte van het röntgeneffect. Het gebruik van röntgencontacttherapie bestempelde Hermans als essentieel voor de dermatoloog.

Voortschrijdend wetenschappelijk inzicht veranderde de blik van de dermatoloog enorm. Heden ten dage is toepassing van röntgen als stralingstherapie niet langer in gebruik. Waar radiotherapie nu nog een weg vindt als behandeling voor bijvoorbeeld perineurale groeiwijze bij het plaveiselcelcarcinoom en waar men brachytherapie ziet als mogelijke behandeling van keloid, gebruiken dermatologen straling niet meer als invasieve therapie.

In de jaren '80 van de vorige eeuw kwam het gebruik van röntgentherapie openlijk ter discussie te staan. Collega Rampen, destijds arts-assistent in opleiding tot dermatoloog aan de UvA, schreef in 1983 een artikel in *Medisch Contact* waarin hij het gebruik van röntgentherapie ter discussie stelde. Hij schreef de afnemende toepassing in de voorgaande decennia toe naar een groeiend bewustzijn van patiënten en dermatologen over de schadelijke gevolgen. Hij signaleerde ook dat de opleiding binnen de dermatologie wat betreft röntgentherapie onvoldoende was en dat men arts-assistenten en dermatologen beter kon opleiden in de stralen-fysica en

radiobiologie. Intussen waren er nieuwe behandelmethoden ontwikkeld waardoor de noodzaak voor röntgentherapie langzaam verdween. Na de Tweede Wereldoorlog kwamen corticosteroiden en antibiotica ter beschikking voor de behandeling van non-maligne huidaandoeningen. Met de komst van lasertherapie en cryochirurgie stond het gebruik van röntgentherapie ook voor de hemangiomen en maligne huidtumoren ter discussie.

Rampen (1983) wees ook op de voordelen van cryochirurgie ten opzichte van röntgentherapie. De cryochirurgie was eenmalig, minder belastend, het kon herhaald worden (in tegenstelling tot röntgentherapie), de kosten waren lager en het cosmetisch resultaat was prima. Meerdere brieven kwamen als reactie binnen op zijn artikel, zijn kritische punten werden van alle kanten becommentarieerd, zowel positief als negatief. [1] In de jaren daarna verdween de röntgentherapie uit het arsenaal van behandelingen van de dermatoloog.

In 1996 beschreven Scholten et al. een vergelijkend onderzoek tussen elektronenbestraling en röntgencontacttherapie in het Academisch Ziekenhuis Leiden. Zij lieten weten dat de contacttherapie voor de behandeling van huidmaligniteiten vanaf 1980 in de Leidse kliniek geleidelijk was vervangen door elektronenbestraling. De belangrijkste voordelen van elektronenbestraling vergeleken met de oppervlakkige röntgenstraling waren het sparen van dieper gelegen weefsel door scherpe dosisafval, de mogelijkheid om grotere tumoren te kunnen bestralen door het vlakke dosisprofiel vanaf het centrum van het bestralingsveld naar de randen en de gelijke absorptie van de elektronenstraling in huid en bot; bij röntgentherapie is de absorptie in bot bijna vier maal zo groot, met het risico op botnecrose.

Nadelen van de bestraling waren destijds en zijn nog steeds onder andere: het ontbreken van histologische controle van de randen en de lange duur van de behandeling, door het aantal

Namens de domeingroep Dermatochirurgie & lasers:

¹ Dermatoloog, MohsA Huidcentrum, Eindhoven en Venray

² Dermatoloog, Spaarne Gasthuis, Haarlem en Huid Medisch Centrum, Amsterdam

behandelsessies; bij röntgencontacttherapie 6-10, bij elektronenbestraling 17-30 sessies. Uit hun retrospectief onderzoek kwam naar voren dat elektronenbestraling voor non-melanoma huidkanker niet minder effectief is dan röntgencontacttherapie, en dat het recidiefpercentage (4,9%) gelijk is plus dat het leidde tot een beter cosmetisch resultaat. [2]

In 1998 beschreef collega Thissen het resultaat van een enquête onder 208 dermatologen naar de behandeling van het basaalcelcarcinoom. Excisie bleek de voorkeursbehandeling voor alle subtypen van basaalcelcarcinomen. Tweede behandelkeuze was cryochirurgie of curettage/ electrocoagulatie. Uit de enquête kwam naar voren dat röntgencontacttherapie zo goed als verlaten was. Voor die tijd nieuwe methoden, zoals fotodynamische therapie en immunotherapie, vonden nog slechts sporadisch toepassing of enkel in een onderzoekssetting. [3]

Langzaam kreeg de dermatochirurgie de overhand voor de behandeling van huidkanker. Inmiddels is er een scala aan behandelingen voor met name het basaalcelcarcinoom. Ondanks dat er steeds meer non-invasieve behandelingen aanwezig zijn, blijft dermatochirurgie de belangrijkste therapie. [4]

Radiotherapie voor het basaalcelcarcinoom passen dermatologen enkel nog toe als een chirurgische behandeling niet meer uitvoerbaar is of op ernstige bezwaren stuit. En daarnaast als postoperatieve therapie na dermatochirurgie bij onder andere perineurale groei.

Een ernstige potentiële bijwerking van radiotherapie bij een BCC is de kans op maligniteiten in het bestraalde gebied. In een retrospectieve studie noemen de auteurs een percentage van 3,5% na 10 jaar. Als er sprake is van een recidief in een bestraald gebied dan is radiotherapie vaak niet meer mogelijk. Ook chirurgie in dat gebied wordt bemoeilijkt door het ontstaan littekenweefsel na radiotherapie. Het feit dat na bestraling een recidief tumor agressiever groeit, bemoeilijkt de kans om radicaal te kunnen opereren. [5]

De toepassing van cryochirurgie voor basaalcelcarcinomen nam in de loop van de jaren ook af. Ten opzichte van chirurgische verwijdering is het een beduidend minder effectieve behandeling. Het recidiefpercentage voor primaire basaalcelcarcinomen is 13% na 1 jaar en 39% na 2 jaar. [5]

Dat in 72 jaar een hoop veranderd is, moge duidelijk zijn. Een gestage kritische blik op ons eigen werk zorgt voor goede reflectie en verandering van beleid. Zo is röntgenstraling stiltes van het toneel verdwenen en is een goede dermatochirurgische opleiding essentieel voor de dermatoloog.

LITERATUUR

1. Rampen FJH. Dermatologie en röntgentherapie. *Medisch Contact*. 1983;50:1882.
2. Scholten AN, Griep C, Davelaar J, Chin A, Leer JWH. Elektronenbestraling effectief bij behandeling van huidcarcinomen; een vergelijking met röntgencontacttherapie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1996;140:428-31.
3. Thissen MRTM, Neumann HAM, Berretty PIM, Ideler AHB. De behandeling van patiënten met basaalcelcarcinomen door dermatologen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998;142(27):1563-7.
4. Peris K, Fagnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *European J of Cancer*. 2019;118(1):10-34.
5. Kelleners-Smeets NWJ, et al. Richtlijn Basaalcelcarcinoom. NVDV, Utrecht 2016.

CORRESPONDENTIEADRES

Göran van Rooijen

E-mail: goran.vanrooijen@gmail.com



Hermann Werner Siemens (1891-1969)

Gerard Smeenk, dermatoloog

Dermatologie als apart vakgebied begon met de Weense arts Plenck, die in 1776 zijn *System der Hautkrankheiten* publiceerde, waarin huidziekten naar hun zogenaamde efflorescenties werden ingedeeld. In de volgende jaren werden grote stappen gezet in de ontwikkeling van de dermatologie (Hebra, Darier, Jadassohn en anderen). Een vooraanstaand exponent van het morfologisch-beschrijvend denken was H.W. Siemens, die van 1929 tot 1962 hoogleraar in Leiden was. Hij was afkomstig uit München en had zijn opleiding onder andere genoten bij Jadassohn in Breslau en bij Von Zumbusch in München. In de naoorlogse jaren deed hij niet mee met de ontwikkelingen in de dermatologie, maar bleef hij klinisch-morpholoog. "Die Dermatologie ist Morphologie oder Sie wird nicht sein", was een van zijn gevleugelde uitspraken. Zijn kliniek werd daarvoor een beetje een reservaat van een voorbijgaande periode. In deze sfeer kwam ik terecht, toen ik in 1961 begon als arts-assistent met de opleiding dermatologie in Leiden. Toch was het jaar, dat ik bij Siemens doorbracht (in 1962 werd hij opgevolgd door Polano, bij wie ik mijn opleiding voortzette) bijzonder leerzaam. Twee ochtenden per week maakte professor visite langs de opgenomen patiënten, die geacht werden geheel naakt in bed te liggen. Omdat dermatologie vooral 'kijken' betekende, was hij uitgerust met een voorhoofdloep, waarmee hij de patiënt van dichtbij inspecteerde. Zijn secretaresse en de medische fotograaf behoorden tot het directe gevolg. Soms zag hij een huidafwijking die hem in verrukking bracht.



"Juffrouw, schreiben Sie mal auf..." riep hij dan naar zijn secretaresse, waarna een gedetailleerde beschrijving volgde van hetgeen te zien was.

In de lunchpauze beklom Siemens zijn oude damesfiets die voor zijn kamerdeur stond, reed door de gang van de kliniek, stak de Rijnsburgerweg over en fietste naar zijn woonhuis aan de Boerhavelaan, om met zijn vrouw (ook van Duitse afkomst) de lunch, gereed gemaakt door de Duitse dienstbode Lenie, te gebruiken. Overigens distantieerde hij zich in de Tweede Wereldoorlog nadrukkelijk van nazi-Duitsland.

In de jaren voor de Tweede Wereldoorlog beschreef hij enkele ziektebeelden waar zijn naam aan werd verbonden (waaronder *incontinentia pigmenti* van Siemens-Bloch, varianten van *keratosis palmoplantaris* en varianten van *epidermolysis bullosa*). In 1937 beschreef Siemens op grond van klinische kenmerken het ziektebeeld 'ichthyosis bullosa', waarvan het bestaan door latere auteurs werd ontkend. Het zou een vorm van *erythrodermia ichthyosiformis congenita bullosa* zijn. In recent moleculair-biologisch onderzoek wist Steijlen echter aan te tonen dat *ichthyosis bullosa* een aparte entiteit is en dat Siemens dus gelijk had.

Sonderabdruck
aus „Der Hautarzt“, 3. Jahrgang, 7. Heft, Juli 1952, S. 307—309.
Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg.

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Reichsuniversität Leiden (Vorstand: Prof. Dr. H. W. SIEMENS).

Die Technik der Rechts-Links-Behandlung für den Praktiker.

Von H. W. SIEMENS.

Mit 1 Textabbildung.

Schon früher habe ich darauf hingewiesen, daß der Grundgedanke der Einseitenbehandlung¹ lange bekannt war (SIEMENS 1942). Er versteht sich wohl auch von selbst. Sogar der Quacksalber SCHWENINGER, der Arzt *Bismarcks*, hat in seinem Kolleg einen Krankheitsherd in 4 Teile geteilt und jeden Teil mit einer anderen Salbe bestrichen, um den Studenten in der nächsten Stunde zu zeigen, daß alle 4 Teile gleich sind, daß also die äußere Behandlung gar keinen Zweck hat. Auch der Polizeiarzt DREUW hat den Glauben an seine „DREUWsche Salbe“ dadurch gefestigt, daß er ein paar Einzelherde bei einem Psoriasispatienten verschieden behandelt und über das Resultat in der Dermatologischen Wochenschrift

berichtet hat. Freilich hat auch er eine ungenügende Technik angewandt, so daß er trotz seiner vermeintlichen Vorsicht unrichtige Resultate bekam. Auch in neuerer Zeit haben einzelne Untersucher gelegentlich rechts und links verschieden behandelt, wie HOWARD FOX, um Röntgen und Steinkohlenteer zu vergleichen, SCHMIDT-LA BAUME, um Salbengrundlagen zu untersuchen, SULZBERGER, um 2 verschiedene Mittel bei Fußmykose zu erproben. SULZBERGER hat auch der Meinung Ausdruck gegeben, daß dieser Methode eine *allgemeine* Bedeutung zukäme. Eine Weiterverfolgung solcher tastenden Versuche hat aber niemand unternommen. Offenbar hat man sich doch nicht viel davon versprochen.

Dies ist nun aber meiner Meinung nach ein großer Irrtum, dessen Ursache sich übrigens leicht aufzeigen läßt. Wie andere Untersuchungsmethoden, so erfordert nämlich auch die Rechts-Links-Methode eine besondere *Technik*. Bevor man diese nicht studiert hat und ihre Regeln nicht bekannt sind, kann man deshalb auch keine wirklichen Resultate erwarten.

Die Technik der Rechts-Links-Behandlung ist nicht so einfach, wie sie sich SCHWENINGER und DREUW vorgestellt haben. Mich selbst hat es 6 Jahre fruchtloser Versuche gekostet, bis ich endlich wußte, wie man es machen muß. Wenn man dann aber über die elementaren Fehler hinweg ist, gibt die Methode sehr viel mehr, als selbst ihre Fürsprecher davon erwartet haben.

¹ Statt von Einseitenbehandlung wird auch von „Simultanbehandlung“ (bzw. simultaneous paired comparison method) gesprochen. Dieser Ausdruck scheint mir nicht glücklich. Oft — zumal am Anfang — handelt es sich ja wirklich nur um die Behandlung der *einen* Seite. Aber auch wenn beide Seiten eine Behandlung bekommen, pflegt man dabei im Prinzip doch von *einem* Mittel auszugehen, zu dem das andere bloß die Kontrolle bildet. Außerdem kommt es, wenn keine *reine* Einseitenbehandlung vorliegt, nicht darauf an, daß 2 Hautstellen *gleichzeitig* („simultan“) behandelt werden, sondern gleichzeitig mit *verschiedenen* Mitteln. Und schließlich sollte es ein leitender Gesichtspunkt bleiben, daß es nicht eine beliebige Hautstelle, sondern eine *Körperseite* ist, die — mit oder ohne Kontrollbehandlung der andern Seite — behandelt wird. Denn Vergleiche nicht-symmetrischer Hautstellen, also Vergleiche in vertikaler Richtung, sind bei wohlüberlegter Anwendung der Methode unzulässig (vgl. meine „Allgemeine Dermatologie“). Eine gute Übersetzung von Einseitenbehandlung wäre deshalb *half-body-treatment*.

Der Ausdruck „Rechts-Links-Behandlung“ ist aus den angeführten Gründen ebenfalls nicht ganz korrekt. Er gibt aber zum mindesten das Wesentliche des Prinzips richtig wieder und hat außerdem eine große Anschaulichkeit und eine gewisse humoristische Note für sich.

Vor allem nämlich darf man nicht glauben, daß es eine Methode ist, die nur den Wissenschaftler interessieren kann, der Salbengrundlagen, neue Mittel u. dgl. untersuchen und erforschen will. Freilich liegt ein enormes Forschungsfeld für sie noch offen (SIEMENS 1943). Das ist aber nur die eine Seite der Sache. Die andere Seite ist die, daß die Rechts-Links-Behandlung in allen schwierigen Fällen von Hautkrankheiten, die äußerlich behandelt werden müssen, schon heute die *Methode des Praktikers* sein kann. Und daß sie die Methode des Praktikers sein muß. Denn nur mit ihrer Hilfe kann es gelingen, auch in schwierigen Fällen noch zu einem Erfolg zu kommen. Ohne sie ist keine „reaktionsgemäße“ äußere Behand-

gewinnt der Patient, wenn er es selbst tun muß, den Eindruck, daß der Arzt nur „herumprobiert“, wodurch er jedes Vertrauen in die Behandlung verliert. Auch in der Klinik aber sollte man sich bei Einführung dieser Behandlungsweise daran gewöhnen, die Schwestern zu kontrollieren, die die Behandlung auszuführen haben. Natürlich muß man es ihnen auch leicht machen, und darum muß alle Sorgfalt darauf verwendet werden, die beabsichtigte Therapie leichtverständlich aufzuschreiben. Solange man bloß rechts und links verschieden behandelt, mag die gebräuchliche Fieber- und Therapie-Kurve genügen. Will man aber bei ausgedehnten Ausschlägen die 6-Felder-Methode verwenden (Arme, Rumpf und Beine

THERAPIEFORMULAR PROF. SIEMENS, KLINIK VON HUIDZIEKTEN

Name: JANSEN, Pieter		No. 50-201 Bogen: 7		Hg. ~			
Diagn.: Eks. prur. ff		Lokal.: Sauicht, Ellbogen, Kanten					
Seit.: 12 Jahren		Etiol.: pap.-eros., lich					
1950	ARME	STAMM	BEINE	Gesicht	INT. THER.	UNTERSUCHUNG	VERLAUF
3. II.	⊕ 10 Zink-Tas.	⊕ 10 Zink-Tas.	⊕	⊕	Antall.	Blut.	
4. II.				10 Zink-Tas.	3-1	Leite	
5. II.							
6. II.		*) <					*) auch R. besser
7. II.	10 Z. Tas. Lip carb.	10 Z. Tas. 15 L. Z. Tas.					
8. II.					⊕		
9. II.							
10. II.			<				
11. II.		10 L. Z. Tas.		⊕			
12. II.							
13. II.							
14. II.							
15. II.							
16. II.		*)					*) noch 10 R. Tas., sonst gehalt

Abb. 1. Vordruck zur Durchführung der Einseiten-Behandlung.

lung¹ möglich; ohne sie bleibt die „Maximal-Behandlung“, die wir auch bei der äußeren Therapie anstreben müssen, oft bloß ein frommer Wunsch; und ohne sie muß man darauf gefaßt sein, immer wieder von neuem geradezu grotesken Irrtümern über die Wirkung der von uns benutzten Heilmittel zum Opfer zu fallen. Der Praktiker, der klinische Fälle behandelt, wird sich deshalb der Notwendigkeit, die Einseitenmethode anzuwenden, auf die Dauer nicht entziehen können.

Bisher war eine allgemeine Anwendung der Einseitenmethode nicht möglich. Denn jeder, der mit dieser Methode anfängt, läuft Gefahr, seine Verwirrung zu mehren, statt seine Einsicht. Man darf sich nämlich nicht etwa vorstellen, daß man bei der Einseitenbehandlung das, was man wissen muß, mit Hilfe der Kontrollseite von der Haut einfach ablesen kann. Wenn man aber die Klippen kennt, auf denen man dabei strandet, dann kann man sie auch vermeiden und aus der Methode den größten Nutzen ziehen: Nutzen für die Vermehrung der eigenen Erfahrung und Nutzen für den behandelten Patienten.

Vor allem sollte der, welcher Anfänger in der Methode ist, niemals probieren, sie *ambulant* anzuwenden. Bei der notorischen Unzuverlässigkeit vieler Patienten, die selber gerne „probieren“ wollen, kann er dadurch zu Fehlererfahrungen kommen, die sich nur schwer wieder korrigieren lassen. Außerdem

apart behandelt), oder gar die 8-Felder-Methode (noch das Gesicht dazu), dann muß man sich über die Art der Aufzeichnung gut schlüssig werden. Um das Material zu vergrößern (bei klinisch-experimentellen Forschungen), oder um Zeit zu sparen (für den Patienten in der gewöhnlichen Praxis), wird man nun aber stets sehr leicht zu der Teilung der Körperseiten in Felder kommen. Darum ist zur ordnungsgemäßen Durchführung der Einseitenbehandlung die Benutzung eines *Therapieformulars* nötig, in dem eigene Kolonnen vorhanden sind für die Behandlung von Armen, Rumpf, Beinen, Gesicht und sonstigen Regionen, welche im speziellen Fall noch in Frage kommen, jedesmal getrennt in „Rechts“ und „Links“. Einen brauchbaren Vordruck haben wir im Laufe der Jahre allmählich an der Leidener Klinik entwickelt (Abb. 1). Die beobachteten Unterschiede zwischen den Seiten werden zweckmäßig mit Hilfe von Zeichen (z. B. <, bzw. =, bzw. >) eingetragen, spezielle Befunde aber in einer dafür vorhandenen Kolonne bzw. rückseitig aufgeschrieben oder während der Visite einer Sekretärin diktiert (vgl. SIEMENS, Über die Protokollierung unserer klinischen Erfahrungen. *Hautarzt*, 184 (1952)).

Bei der eigentlichen Durchführung der Methode ist dann im einzelnen folgendes zu beachten:

Vor allem muß man sich davor hüten, zu *kleine Felder* abzustechen. Mehr als 6 (mit Gesicht 8) Unterteilungen zu machen scheint als Routinebehandlung auf jeden Fall unzulässig. Wer aber noch keine

¹ SIEMENS, Die reaktionsgemäße Eksembehandlung. *Münch. med. Wochr.* 1939. 1145.

Erfahrung mit der Methode hat, sollte möglichst auch darauf verzichten und grundsätzlich nur die ganzen Körperseiten vergleichen, also nicht mehr als zwei Behandlungen zugleich anwenden. Sind die Felder klein, dann fällt man nämlich leicht dem „Fehler des kleinen Feldes“ zum Opfer, der dem „Fehler der kleinen Zahl“ analog ist. Denn bei dem einen läßt die kleine Anzahl der Fälle, bei dem andern der kleine Umfang des Raumes den Zufall übermächtig werden. *Asymmetrische Felder* sollten überhaupt nicht verglichen werden, weil bei ihnen unberechenbare Unterschiede in der Hautempfindlichkeit vorhanden sein können. Natürlich muß *Überschmieren der Salbe* auf benachbarte Felder verhindert werden, eventuell durch geeignete Schutzverbände; auf alle Fälle muß bei der Rechts-Links-Behandlung der Beine eine Hose (Unterhose oder Pyjama) getragen werden. Treten Reizungen auf, so muß man auf Wanderung, Überspringen auf symmetrische Hautbezirke und Fernreizungen achten.

Bei dem Verschreiben der Mittel muß dafür gesorgt werden, daß die rechts und links verwendeten Salben *niemals mehr als einen Unterschied* aufweisen. Das ist oft gar nicht so einfach. Denn es kommt ziemlich häufig vor, daß man auf der einen Seite z. B. ein Mittel hat, das sich in Schminke löst, auf der anderen eines, das in höheren Konzentrationen nur in Paste verwendbar ist. Dann tritt bei beiderseitiger Steigerung der Konzentration der Zustand ein, daß auf beiden Seiten nicht nur das Medikament, sondern auch die Applikationsform differiert. Wir erhalten eine „Gleichung mit zwei Unbekannten“, welche die Beurteilung der Resultate unendlich erschwert, wenn nicht unmöglich machen kann.

Um deutliche Unterschiede zu bekommen, muß man sich bemühen, stets *maximal* zu behandeln. Unentschlossenheit beim Rezeptieren führt dazu, daß die vorhandenen Unterschiede in der Wirksamkeit der Salben nicht genügend zum Ausdruck kommen.

Will man dann schließlich die Resultate ablesen, dann darf man vor allem nicht den Fehler machen, *unbedeutende Unterschiede zu beachten*. Es gibt Methoden, bei denen es den Stolz des Untersuchers ausmacht, daß er gewissenhaft jede Kleinigkeit notiert. Dazu gehört die Einseitenmethode *nicht*. Unterschiede, die nicht deutlich sind, sind oft zufälliger Natur; auf jeden Fall sind sie unsicher. Sie dürfen deshalb nicht beachtet und nicht registriert werden, weil die Verwendung zweifelhafter Befunde Verwirrung stiftet.

Aber auch wenn der Unterschied deutlich ist, sollte man sich noch nicht dabei beruhigen. Alle *wichtigen* Beobachtungen jedenfalls sollten, soweit möglich, durch *Wiederholung des Versuchs*, eventuell unter Seitenumkehrung, gesichert werden.

So wie das Protokollieren undeutlicher Befunde Verwirrung stiftet, so tut das auch die Beachtung von Unterschieden nach zu *kurzer Beobachtungszeit*.

Man sollte im allgemeinen 14 Tage behandeln, bevor man das Resultat protokolliert. Aber auch dann sollte man erst noch einige behandlungsfreie Tage einschalten, bevor man sein endgültiges Urteil fällt.

In dieser Weise vorbereitet und kritisch angewendet, ist die Methode in jedem Krankenhaus durchführbar. Natürlich muß man die Schwestern dafür interessieren. Es ist aber nicht schwer, ihnen begreiflich zu machen, welch ein Wert in dieser Art der Behandlung liegt. Ist doch bei der gewöhnlichen Salbenapplikation das Urteil über die Wirkung der verwendeten Mittel so blind und so reich an falschen Auslegungen, daß es der Arzt in jedem schwierigen Fall als eine Erlösung empfinden wird, wenn er sich instande sieht, im Laufe der Behandlung zu einem schärferen Urteil über das zu kommen, was in dem betreffenden Fall eine Chance hat und was nicht. Wer einmal angefangen hat, die Rechts-Links-Behandlung zu verwenden, wird deshalb nicht mehr von ihr lassen können, und er wird sich wundern, daß man nicht eher dazu gekommen ist, in ihr nicht nur ein wissenschaftliches Hilfsmittel, sondern — zumal in allen resistenten Fällen — die *unentbehrliche Routinebehandlung des Praktikers* zu erkennen.

Zusammenfassung. Daß man die Bedeutung der Rechts-Links-Behandlung — auch für die Praxis — bisher verkannt hat, liegt an dem Umstand, daß sie ohne richtige Technik keine gehörigen Resultate ergibt.

Bei richtiger Technik kann sie auch heute schon in allen schwierigen, äußerlich zu behandelnden Fällen die *Methode des Praktikers* sein, die es ihm ermöglicht, seine Patienten „reaktionsgemäß“ zu behandeln und dadurch seine Heilerfolge zu verbessern.

Die Methode eignet sich nicht zur ambulanten Behandlung, kann aber in *jedem Krankenhaus* durchgeführt werden. Allerdings geht das nicht ohne Verwendung eines geeigneten *Therapieformulars*.

Die *wichtigsten Fehler*, auf die man achten muß, sind: das Abstecken zu kleiner Felder, das Überschmieren benachbarter Hautpartien, die Behandlung mit Salben, welche mehr als einen Unterschied aufweisen, das Unterlassen der Maximalbehandlung, das Beachten unbedeutender Unterschiede, die Inspektion nach zu kurzer Beobachtungszeit, die Unterlassung der Wiederholung bzw. Umkehrung des Versuchs bei wichtigen Beobachtungen.

Wer sich mit der Methode erst einmal vertraut gemacht hat, wird sich gar nicht mehr vorstellen können, wie er bis dahin schwierige Fälle ohne Kontrollbehandlung der anderen Seite — also gewissermaßen blind — hat behandeln können, und er wird sehr bald dazu kommen, in ihr die *Routinebehandlung des Praktikers* zu sehen.

Literatur. SIEMENS: Arch. f. Dermat. 183, 223; 183, 439 (1942/43). — Allgemeine Dermatologie. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer (im Druck).

Anschrift: Prof. Dr. H. W. SIEMENS, Leiden, Dermatologische Klinik und Poliklinik der Reichsuniversität Leiden.



Gaan we linksom of gaan we rechtsom?

A.L. Nguyen¹, A. Galimont², E.I. Plasmeijer³, K. de Vries⁴

De links-rechts verhouding komen we in de huidige maatschappij veelvuldig tegen, onder andere in de politiek, verkeer, sport, kleding en muziek, zo ook in het liedje van de Snollekebollekes. Ook binnen de geneeskunde en de dermatologie duiken vaak links-rechts vergelijkingen op. Zo kijken dermatologen bij het beoordelen van een patiënt al gauw naar de (a)symmetrie van huidafwijkingen, aangezien dat een belangrijke aanwijzing kan zijn voor de diagnosestelling (zoals bij een dermatomycose). Links-rechts vergelijkingen reiken echter ook tot aan de therapie. Hermann Siemens schetste al in 1942 hoe diverse mensen met het idee speelden van een links-rechts vergelijking, zonder dat het toen leidde tot een uitgewerkt voorstel voor een gestructureerde en gestandaardiseerde aanpak. Hij achtte een dergelijke aanpak wel mogelijk, schreef hij vol vertrouwen: 'Durch ihre Planmäßige Durchführung kann es jedoch gelingen'. [1] Tien jaar later, in 1952, werkte hij de methodiek en de daaraan te stellen eisen verder uit in *Der Hautartz*. [2]

KERNPUNTEN VAN SIEMENS

Siemens benadrukt het grote belang van de links-rechts behandeling. [1,2] Dat onderzoek gestandaardiseerd moet plaatsvinden om betrouwbare resultaten te kunnen opleveren, is tegenwoordig niet anders. Hij beschrijft echter ook dat deze methode niet alleen nuttig is voor wetenschappers in het algemeen, maar ook voor individuele artsen-behandelaars. Deze behandelaars zouden de methode kunnen gebruiken om bij 'moeilijke gevallen' tot een behandeling te komen, die voor de betreffende patiënt het beste werkt. Belangrijke aandachtspunten in de door Siemens beschreven links-rechts behandeling zijn [2]:

- Men mag nooit proberen deze techniek poliklinisch toe te passen, maar enkel in klinische setting. In de poliklinische setting is er namelijk een gebrek aan controle over de therapietrouw van de patiënt en ontbreekt de noodzakelijke nauwkeurigheid in de toepassing van de lokale behandeling door de patiënt.
- De te behandelen velden moeten groot genoeg zijn.
- De huidafwijkingen moeten symmetrisch en in vergelijkbare mate over de te vergelijken lichaamsdelen aanwezig zijn.
- Men moet voorkomen dat de lokale behandeling op de contralaterale lichaamszijde terechtkomt. Bijvoorbeeld, bij een vergelijkende behandeling op de benen moet de patiënt een broek dragen.
- Bij lokale behandeling mag men slechts 1 variabele veranderen: de basis waarin een werkzame stof zit, de concentratie van de werkzame stof of de werkzame stof zelf.

- Adequate documentatie van de toegepaste behandelingen per lichaamsdeel is belangrijk om medisch inhoudelijke redenen, maar soms ook op juridische gronden. Als iets niet genoteerd staat in het dossier, dan beschouwde Siemens dat als zijnde 'niet gedaan'.
- Bij de bepaling van het effect moet een behandeling minimaal 14 dagen duren, gevolgd door een paar behandelingsvrije dagen.
- Laat bij de effectbeoordeling kleine, onbeduidende verschillen buiten beschouwing. En beschouw opvallende verschillen niet zomaar als relevant. Essentieel is bevestiging door herhaling of het wisselen van de behandelde kant.

DAGELIJKE PRAKTIJK

In de dagelijkse praktijk passen dermatologen links-rechts vergelijkende behandelingen nog steeds toe. Hoewel Siemens terecht stelde dat toepassing ervan in een klinische setting het meest optimaal en gecontroleerd is uit te voeren, is dit in de hedendaagse praktijk minder haalbaar doordat de beschikbaarheid van klinische dermatologiebedden in de meeste ziekenhuizen is afgenomen. Daardoor krijgt deze methode vaker, zij het in een vereenvoudigde vorm, poliklinische toepassing. Dat komt mede doordat artsen tegenwoordig patiënten meer bij hun behandeling betrekken. Patiënten krijgen uitleg over diverse behandelopties, de voor- en nadelen en de juiste toepassing daarvan, waarna de patiënt de mogelijkheid krijgt om een weloverwogen keuze te maken voor de door de patiënt gewenste behandeling. In Siemens' tijd bestond het hele con-

Namens de domeingroep Dermatotherapie:

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

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, dermaTeam, Middelburg en Bravis Ziekenhuis, Roosendaal

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie Ommelander Ziekenhuis Groningen, Scheemda

cept van samen beslissen en zelfmanagement nog niet. Samen beslissen zou je ook de nieuwe vorm van links-rechts vergelijkingen kunnen noemen. Vroeger had je als patiënt de keuze om de enige juiste weg - de weg van de dokter - te kiezen, of geen weg. Het samen beslissen opent dus nieuwe deuren en nieuwe wegen: gaan we linksom of rechtsom? Die medeverantwoordelijkheid voor de behandelkeuze maakt dat zelfmanagement ook voor patiënten een nieuw gegeven is. Voor een groot deel van de patiënten is links-rechts beslissen en medeverantwoordelijk zijn voor de gekozen route een belangrijke vooruitgang, wat mogelijk ook weer de therapietrouw bevordert.

Links-rechts vergelijkende behandelingen zijn in de heden-daagse praktijk op verschillende manieren inzetbaar:

- 1 Bij het selecteren van een comfortabel emolliens. Zo kan een patiënt bijvoorbeeld op een zalfspreekuur diverse emollientia proberen door deze op verschillende lichaamsdelen te smeren. Hiervoor gebruiken we een systematiek die we *sensory profiling* noemen, oftewel een soort van crème/zalf proeven. Samen met de verpleegkundige kan de patiënt een zoektocht naar een geschikte basis uitvoeren. Het enige wat daarvoor nodig is: een deskundige verpleegkundige, diverse emollientia en een formulier.
- 2 Voor het beoordelen van de effectiviteit van topische dermatica versus placebo. Bijvoorbeeld het effect van clobetasol lotion versus placebo (oftewel natuurlijk beloop) bij een alopecia areata van de scalp.
- 3 Voor het beoordelen van effectiviteit van verschillende concentraties van topische middelen. Bijvoorbeeld de toepassing van tacrolimus 0.03% zalf versus tacrolimus 0.1% zalf.
- 4 Als diagnostische en therapeutische methode ter vergelijking van verschillende klassen van topische behandelingen. Bijvoorbeeld bij een patiënt met een mengbeeld atopisch eczeem en rosacea in het gelaat kan na goed overleg worden gekozen om de ene gelaatshelft te behandelen met triamcinoloncrème en de andere met ivermectinecrème. Deze methode helpt te identificeren welk middel het meest effectief is voor de huidafwijkingen en voorkomt dat men wellicht onnodig een dubbele behandeling toepast.
- 5 Klinische studies. Een search in Pubmed op 'right versus left dermatology' met als filter 2010 tot heden levert 93 artikelen op. Links-rechts vergelijkende behandelingen werden voor diverse dermatologische aandoeningen toegepast zoals nagelafwijkingen, melasma, acne, littekens, psoriasis, eczeem, actinische keratosen en ook binnen de cosmetiek. Bij deze studies werden lokale therapeutica, verschillende vormen van lasertherapie, microneedling of een combinatie van behandelingen met elkaar vergeleken, zoals lokale therapie versus laser- plus lokale therapie. De te vergelijken gebieden waren vaak nagels van de ene hand versus nagels van de andere hand, *split face* of gehele linkerzijde versus de hele rechterzijde van het lichaam. [3,4,5] In deze studies trachten de onderzoekers duidelijk slechts 1 variabele te veranderen (zoals Siemens verordondeerde). Bevestiging

van de bevindingen door herhaling van de behandeling in een andere groep of door van kant te wisselen – een andere aanbeveling van Siemens - werd veelal niet beschreven.

VOOR- EN NADELEN

Een voordeel van een links-rechts vergelijkende behandeling is dat bij duidelijke klinische verschillen zowel door de arts als patiënt de effectiviteit van een behandeling objectificeerbaar is. Hoe vaak komt het namelijk niet voor dat de patiënt aangeeft dat een behandeling niet heeft gewerkt, terwijl de arts wel een effect ziet? Deze manier van behandelen biedt ook een meer geïndividualiseerde aanpak, waarbij men voor de individuele patiënt de meest optimaal werkende lokale behandeling kan identificeren en instellen.

Een nadeel kan zijn dat er een vertraging in de behandeling optreedt bij vergelijking van een werkzame stof versus placebo, gezien er maar één zijde actief wordt behandeld. Anderzijds kan een vergelijkende behandeling tussen twee werkzame lokale middelen juist tijdswinst opleveren. De patiënt kan echter hierbij het gevoel krijgen dat er wordt geëxperimenteerd, wat invloed kan hebben op zijn/haar vertrouwen in de arts en de behandeling. Ook kan de therapietrouw van patiënt een beperkende factor zijn in het toepassen van deze techniek. Zorgvuldige en duidelijke uitleg aan de patiënt over de achterliggende gedachte en het doel van de links-rechts vergelijkende behandeling is – nogmaals gezegd - essentieel om te therapietrouw te bevorderen.

Grosso modo rest ons één conclusie: het artikel van Siemens is nog springlevend.

LITERATUUR

1. Siemens HW. Die Leistungsfähigkeit der Einseitenbehandlung in der experimentellen dermatologischen Therapie. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1942;183:223-49.
2. Siemens. Die Technik der Rechts-Links-Behandlung für den Praktiker. *Der Hautarzt*. 1952;3:307-9.
3. Huang YC, Chou CL, Chiang YY. Efficacy of pulsed dye laser plus topical tazarotene versus topical tazarotene alone in psoriatic nail disease: a single-blind, inpatient left-to-right controlled study. *Lasers Surg Med*. 2013;45(2):102-7.
4. Tirico MCCP, Jensen D, Green C, Ross EV. Short pulse intense pulsed light versus pulsed dye laser for the treatment of facial redness. *J Cosmet Laser Ther*. 2020;22(2):60-4.
5. Simon D, Nobbe S, Nägeli M, Barysch M, Kunz M, Borelli S, Hasan-Ali O, Wildi E, Gasser UE. Short- and long-term effect of two emollients on itching and skin restoration in xerotic eczema. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12692.

CORRESPONDENTIEADRES

Karin de Vries

E-mail: karindevries21@hotmail.com



Johannes Zoon (1902-1958)

Vigfús Sigurdsson, dermatoloog

Prof. dr. Johannes Jacobus Zoon was de tweede hoogleraar dermatologie in Utrecht. Hij studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht van 1920-1927. Een jaar later promoveerde hij op een proefschrift over de complimentbindingsreactie bij gonokokkeninfecties. Van 1927 tot 1929 werkte Zoon als assistent op de afdeling dermatologie in Utrecht en daarna tot 1945 als chef de clinique. Nadat professor Van Leeuwen ontslag had genomen, volgde op 27 december 1945 Zoons benoeming tot hoogleraar dermatologie in Utrecht. Op 16 april 1946 hield hij zijn inaugurele rede getiteld *Beschouwingen over Syphilis*.

Het wetenschappelijke werk van Zoon was, in vergelijking met zijn voorganger, meer op huidziekten gericht en minder op specifiek geslachtsziekten. Er verschenen 97 publicaties in de periode van Zoon, waarvan 7 proefschriften. Twee hiervan handelden nog over geslachtsziekten en eentje over röntgenbehandeling. Van de 90 overige publicaties gingen tien over geslachtsziekten, vier over röntgentoepassing, vier over huidtemperatuur en verwante onderwerpen en zeven over allergie.

Zoon was voorzitter van de NVDV in de periode 1946-1951 en werd later tot erelid benoemd. Hij was ook een periode lid van het hoofdbestuur van de KNMG en in 1954 ondervoorzitter van dit orgaan.

In 1957 ging de gezondheidstoestand van Zoon dermate achteruit dat hij zijn werkzaamheden moest neerleggen. Hij overleed op 28 januari 1958 op 55-jarige leeftijd. Zijn opvolger werd prof. dr. L.H. Jansen.



Travail de la clinique dermatologique de l'Université d'Utrecht
 Directeur: Prof. Dr J. J. Zoon

Balanoposthite chronique circonscrite bénigne à plasmocytes

(contra érythroplasie de Queyrat)

Par J. J. ZOON

Depuis 1911, on connaît sous le nom d'érythroplasie du gland une affection décrite par *Queyrat*¹. Il s'agit de taches d'une rougeur vive et nettement délimitées, situées au gland et à la face interne du prépuce. Ces efflorescences paraissent érosées, mais ne le sont pas à l'examen histologique. Elles ont un aspect velouté, ne sont pas ou très peu élevées au-dessus de la peau ou de la muqueuse normale qui les entoure. Le derme est légèrement infiltré. La maladie fait peu de symptômes. Les taches sur le gland et à la face interne du prépuce sont souvent superposées. Le coït n'est pas gêné.

Depuis les premières descriptions, l'affection est considérée comme sérieuse. *Queyrat* déjà insiste sur la possibilité d'une dégénérescence carcinomateuse après une période plus ou moins longue. Dans les quatre cas originaux de *Queyrat*, une seule fois une biopsie a été faite, et a montré une parakératose avec «transformation épithéliomateuse». Le diagnostic d'«épithéliome» a été posé dans un second cas sans examen microscopique. Les deux derniers cas n'ont pas non plus été contrôlé histologiquement. *Queyrat* note également que trois de ses malades avaient une anamnèse syphilitique. Il attribue à cette maladie une importance étiologique. L'affection se montre très résistante au traitement local et interne. *Queyrat* compare son érythroplasie à la leucoplasie des muqueuses, qui est elle aussi circonscrite et a une tendance à la dégénérescence maligne. Le rouge vif des efflorescences l'a amené à proposer le nom d'érythroplasie.

*Darier*² estime que la maladie décrite est identique à son «épithéliome papillaire nu».

Dermatologica. Vol. 105. No. 1 (1952)

1

En dehors de sa localisation à la verge, l'érythroplasie a été décrite plus tard au scrotum, à la vulve et aux muqueuses buccales et labiales.

Dans la plupart des traités et des publications suivantes, l'érythroplasie est toujours interprétée comme une précancérose ou même comme une forme de néoplasme épidermique, compliqué de bonne heure, dans un certain nombre de cas par des métastases dans les ganglions régionaux (*Sutton*³, *Madden*⁴, *Sulzberger* et *Satenstein*⁵, *Desaux*⁶).

S'en référant à ces opinions autorisées, on a toujours associé au diagnostic clinique d'érythroplasie une idée de malignité menaçante ou évidente et recommandé un traitement radical rapide.

D'après les données de la littérature, on doit admettre que cette forme d'érythroplasie existe certainement. Cependant il existe certainement des affections cliniquement parfaitement semblables qui, même à la longue, ne dégénèrent jamais et dont le substratum anatomopathologique n'est qu'une inflammation chronique du derme. Seul l'examen histologique permet de poser le diagnostic différentiel avec la forme tendant à dégénérer ou même à être maligne d'emblée décrite par *Queyrat*.

Pendant les dernières années nous avons pu observer à la clinique d'Utrecht 8 cas tous semblables. Dans aucun de ces cas la biopsie n'a révélé une atypie précancéreuse quelconque.

Les 3 premiers de ces cas ont été présentés et discutés à la société dermatologique néerlandaise en 1950⁷. On trouvera des renseignements plus précis sur ces 8 malades dans le tableau 1.

Les photographies des malades 2 et 3 (fig. 1 et 2) montrent une affection parfaitement semblable à celle présentée dans les traités de dermatologie sous le nom de maladie de *Queyrat*. Il est frappant de remarquer que l'examen histologique donne chez tous nos malades, non seulement en gros, mais dans le détail, le même résultat.

L'épiderme tend à s'atrophier (fig. 3) et est dans beaucoup de cas réduit à quelques couches cellulaires seulement. Dans un seul cas (n° 5) on a trouvé une acanthose modérée (bénigne). En plusieurs endroits, il y a de l'œdème intra- et extracellulaire (type spongieuse). Un certain nombre de cellules montrent une enflure hydropique et un aspect vacuolaire. Elles ressemblent à des cellules dyskératotiques. Les types et les formes cellulaires que l'on rencontre dans la maladie de *Bowen* ne se trouvent pas dans cette affection. On ne voit pas de mitoses. La couche granuleuse fait défaut dans toutes nos coupes, de même que l'hyperkératose. La limite dermo-épidermique est

Fig. 1



Fig. 2

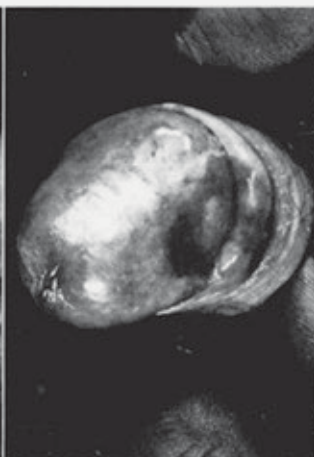


Fig. 3

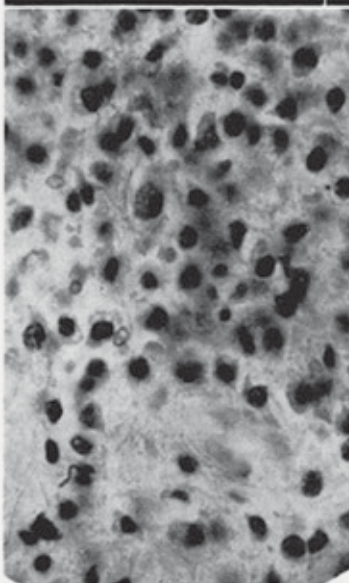


Fig. 4

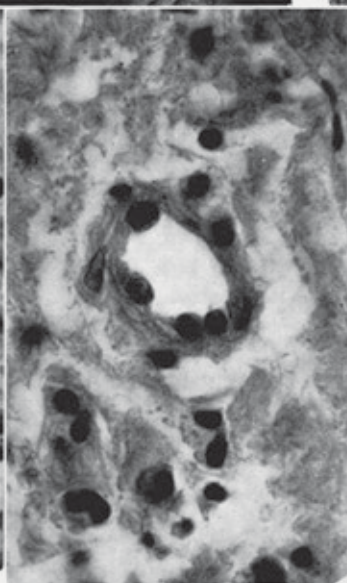


Fig. 5

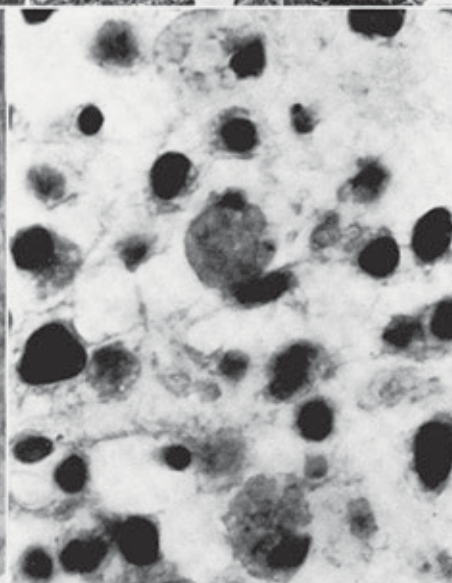


Fig. 6

rectiligne, le corps papillaire du derme avec sa structure finement filamenteuse manque également.

Dans le derme, on voit une infiltration inflammatoire, située principalement dans le chorion. Cette zone est assez nettement délimitée du tissu conjonctif sous-jacent qui est de structure plus grossière. La délimitation avec le tissu normal latéral est moins nette. Dans quelques-unes de nos coupes, l'infiltration inflammatoire reste séparée de l'épiderme par un fin liseré de tissu conjonctif libre d'inflammation.

4 Zoon, Balanoposthite chronique circonscrite bénigne à plasmocytes

No. du ma-lade	Age	Profession	Durée de l'affection	Cause dans l'opinion du malade	Anamnèse vénérienne	Localisation
1	60	Chauffeur	12 années	inconnue	—	dorsum glandis penis et sulc. coron.
2	74	Libraire	13 années	inconnue	—	dorsum glandis penis et prépuce
3	58	Forgeron	20 années	inconnue	—	dorsum glandis penis et prépuce
4	64	Tailleur	1 année	inconnue	—	dorsum glandis penis et prépuce
5	25	Charpentier	?	inconnue	—	autour de l'orifice uréthrale
6	24	Militaire	1 année	phimosi léger	—	glans penis et prépuce
7	61	?	?	inconnue	—	glans penis et prépuce
8	67	Monteur	très longtemps	irritation par le smegme	—	face intérieure du prépuce

Les cellules inflammatoires sont uniquement ou du moins en grande majorité des plasmocytes (fig. 4). A côté de ces plasmocytes on trouve quelques «Mastzellen» (principalement le long des vaisseaux et des nerfs), peu de lymphocytes et de cellules éosinophiles et quelques fibroblastes. On voit de très nombreux capillaires dilatés et on est frappé par le fait que leur paroi est en général épaissie (fig. 5). Le tissu conjonctif est œdématisé.

A l'endroit de l'infiltration inflammatoire, le réseau élastique coloré à l'orcéine est peu dense. C'est une conséquence de l'œdème. On ne constate pas de changements dégénératifs. Sur toutes les coupes se trouvent des corpuscules de Russel, qui sont des dérivés des plasmocytes (fig. 6). La réaction au bleu de Berlin est négative.

Conclusion

Dans l'épiderme: pas de signes de malignité visible.

Dans le derme: tissu d'inflammation chronique avec prépondérance de plasmocytes. Pas ou très peu de destruction, pas de tubercules

Hypertrophies ganglionnaires (inguinales et à la base de la verge)	Phi- mosis	Investi- gations pour syphilis	Urine et Sédiment	Effet du traitement	Épidermo-réaction avec caoutchouc et ses accélérateurs
0	0	—	s. p.	nul	négative
0	0	—	urobiline et leucocytes	nul	négative
0	0	—	s. p.	nul	négative
0	0	—	s. p.	nul	non-exécutée
0	0	—	s. p.	guéri après rø- contact 3000 r, 50 KV FH 2 cm, 2 mA	non-exécutée
0	léger	—	s. p.	nul	non-exécutée
0	0	—	?	inconnu	non-exécutée
0	0	—	?	inconnu	non-exécutée

ou de structures tuberculoïdes. Oedème du tissu conjonctif. Fibres élastiques se colorant normalement, capillaires à parois épaissies (ou enflées).

Cette apparence histologique caractéristique nous paraît digne d'attention. Si dans nos cas, nous maintenons le diagnostic clinique de maladie de Queyrat, nous devons constater que le substratum anatomopathologique de l'affection est ici d'abord une inflammation, présentant des caractères typiques avec des modifications épidermiques secondaires (œdème et atrophie) sans signes de malignité.

La présence de plasmocytes dans l'infiltration inflammatoire de la maladie de Queyrat est souvent notée dans la littérature mais nulle part on ne doute du caractère malin de l'affection (*Desaux, Sulzberger et Satenstein, Madden*).

Il n'y a que *Sachs et Sachs**, qui après des recherches poussées sur 9 cas (tous des patients juifs) en arrivent à la conclusion que l'érythroplasie ne doit pas être considérée comme cancéreuse ou précancéreuse. Il s'agirait d'une inflammation primaire du derme,

peut-être d'une réaction à un agent spécifique. Les auteurs aussi insistent sur la prépondérance des plasmocytes dans l'infiltration inflammatoire et notent le manque de signes de dégénérescence épidermique.

Dans la littérature néerlandaise, *van Schouwen*⁹ cite un cas d'érythroplasie durant depuis des années chez un homme de 49 ans, à antécédents syphilitiques, chez lequel la biopsie n'a révélé aucun signe de malignité, mais bien l'inflammation typique riche en plasmocytes. Ce malade souffrait de toute évidence de la même affection que nous décrivons ici et qui fut aussi observée par *Sachs* et *Sachs*. A notre avis, cependant, l'on n'est pas autorisé, à la suite d'observations telles que celles que nous rapportons ci-dessus, et comme l'ont fait *Sachs* et *Sachs*, à admettre que l'érythroplasie est toujours une simple inflammation. Bien que le travail original de *Queyrat* ne donne que peu d'arguments convainquants en faveur d'une évolution maligne, il est cependant probable que le cancer ou le précancer du gland peuvent se présenter sous la même image clinique comme de petites taches rouges et veloutées.

Seule l'histologie pourra déterminer si l'on doit parler:

- a) d'une érythroplasie de *Queyrat* ou l'histologie doit obligatoirement révéler des modifications cancéreuses ou précancéreuses (entre autres semblables à celles du *Bowen* ou du *Paget*),
- b) de balanoposthite chronique circonscrite bénigne à plasmocytes, dont nous avons communiqué 8 cas dans cet article.

Donc sous une même image clinique on doit distinguer deux affections: la maladie de *Queyrat* dont le pronostic reste réservé et qui exige une thérapie spéciale, et une forme de balanoposthite sur laquelle nous voulons attirer l'attention, balanoposthite dont l'histologie est caractéristique, l'évolution extrêmement chronique et qui résiste à tous les moyens thérapeutiques y compris la röntgen-thérapie.

L'analyse de nos cas ne nous a pas permis de préciser l'étiologie de l'affection. Un seul de nos malades avait un léger phimosis. Dans aucun cas, l'examen clinique ou sérologique ne nous permit de découvrir une syphilis ou une autre maladie vénérienne. Le bacille tuberculeux ne joue certainement aucun rôle étiologique, de même que les irritations externes. Nous ne nous trouvons pas non plus en présence d'une toxidermie. Les malades de *Sachs* et *Sachs* étaient tous juifs, aucun des nôtres ne l'était.

Deux de nos malades n'ont reçu aucun traitement. Cinq ont été

résistants à tous les traitements, y compris la radiothérapie. Un cas a guéri après röntgenthérapie de contact (50 KV, 2 m A, FH 2 cm. 3000 r). Pour plus de détails, voir le tableau.

Résumé

L'auteur présente 8 cas de patients chez lesquels le diagnostic clinique est celui d'érythroplasie glandis de Queyrat. La biopsie n'a révélé dans ces 8 cas qu'une inflammation chronique du derme, consistant principalement en une infiltration de plasmocytes. Aucun signe de dégénérescence maligne de l'épiderme n'a été constaté. L'auteur distingue ce syndrome sous le nom de balanoposthite bénigne à plasmocytes et le sépare de la maladie de Queyrat qui doit être considérée comme un cancer ou une précancérose.

Zusammenfassung

Der Autor berichtet über 8 Fälle, die klinisch alle das Bild der Erythroplasie von Queyrat boten, histologisch jedoch nicht deren präkanzeröse Struktur aufwiesen, sondern nur ein vorwiegend aus Plasmazellen bestehendes entzündliches Infiltrat in der Cutis und keine malignen Veränderungen im Epithel erkennen ließen. Er möchte deshalb dieses Bild als Balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmacellularis vom Morbus Queyrat, der als Kanzerose oder Präkanzerose anzusehen ist, unterscheiden.

Summary

In 8 cases clinically diagnosed as erythroplasia of Queyrat, the author found on histological examination an inflammatory infiltration composed chiefly of plasma cells with no malignant change in the epithelium instead of the usual precancerous lesion. He names this condition balanoposthitis chronica circumscripta plasmacellularis and differentiates it from Morbus Queyrat which is to be considered cancerous or precancerous.

Literaturverzeichnis

- ¹ Bull. Soc. franç. Dermat. 1911, 378. — ² Précis de Dermatologie 1928. — ³ Diseases of the Skin 1939, 718. — ⁴ J.A.M.A. 105, 420, 1935. — ⁵ Arch. of Dermat. 28, 798, 1933. — ⁶ Traitement des Dermatoses communes 1948, 1242. — ⁷ Nederl. Tijdschr. Geneesk. 94, 1529, 1950. — ⁸ Arch. of Derm. 58, 181, 1948. — ⁹ Nederl. Tijdschr. Geneesk. 82, 4758, 1938.



Balanoposthitis plasmocellularis van Zoon: nog immer een raadselachtig ziektebeeld

M.J. Jonker

In het Franstalige artikel maakt onze Utrechtse collega, professor J.J. Zoon, in 1954 voor het eerst melding van een nieuwe vorm van felloidie, scherp begrensde afwijkingen op de glans en het preputium van de penis, gelijkend op de erythroplasie van Queyrat, maar waarbij een specifiek histopathologisch substraat wordt gezien en er geen sprake is van (pre)maligne kenmerken. In het Frans heeft hij dit nieuwe fenomeen beschreven in het tijdschrift *Dermatologica* in 1952. [1] Overigens heeft hij hierover in hetzelfde jaar ook een Nederlandstalig artikel gepubliceerd in het NtvG. [2]

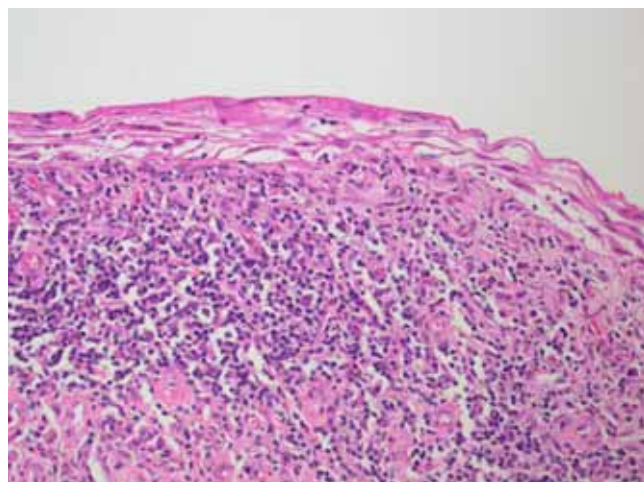
Zoon beschrijft zijn bevindingen bij verschillende patiënten met een afwijking van glans en preputium penis, zoals al in 1911 door Queyrat beschreven en sindsdien bekend onder de term 'erythroplasie van Queyrat'. Sinds de eerste beschrijvingen van dit ziektebeeld wordt het beschouwd als een premaligne of maligne aandoening waarbij in enkele gevallen ook regionale metastasering wordt gezien. Het is een carcinoma in situ van de glanspenis, histologisch identiek aan Morbus Bowen, maar met een slechtere prognose (30% kans op maligne ontaarding tot plaveiselcelcarcinoom). In de nieuwe terminologie wordt de term peniele intra-epidermale neoplasie (P.I.N.) gebruikt. De oncogene HPV typen 16 en 18 spelen een rol bij het ontstaan. Zoon constateerde echter dat er ook een op erythroplasie van

Queyrat gelijkende aandoening bestaat [figuur 1], die nooit maligne degenereert en alleen een chronisch ontstekingsinfiltraat met veel plasmacellen in de dermis laat zien bij histopathologisch onderzoek [figuur 2]. Hij merkt op dat het onderscheid met de maligne vorm, zoals beschreven door Queyrat, alleen te maken is door het verrichten van histopathologisch onderzoek. Zoon constateert dat er sprake is van een nieuwe entiteit die men moet onderscheiden van het syndroom van Queyrat en die hij duidt met de naam balanoposthitis benigna plasmocellularis. [1,2]

Sinds de eerste beschrijving door Zoon in 1952 is er relatief weinig over dit ziektebeeld gepubliceerd, alhoewel het aantal



Figuur 1: balanoposthitis circumscripta plasmocellularis van Zoon (bron: www.huidziekten.nl)



Figuur 2: histopathologisch beeld van balanoposthitis circumscripta plasmocellularis van Zoon (bron: [Penis Zoon Balanitis SNP.jpg-Wikimedia Commons](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Penis_Zoon_Balanitis_SNP.jpg))

Namens de domeingroep Anogenitale dermatosen:
Dermatoloog, Spaarne gasthuis, Haarlem

publicaties de laatste jaren wel is toegenomen. Waar Zoon zich in zijn artikel hoofdzakelijk concentreert op de beschrijving van de histologie, die cruciaal is om het onderscheid met de ziekte van Queyrat en andere dermatosen te kunnen maken, gaan de latere publicaties meer over etiologische verklaringen en mogelijke therapeutische opties. Reflectance confocale microscopie en dermatoscopie kunnen eventueel als non-invasieve methoden gebruikt worden om onderscheid te maken tussen de diagnose Zoon's balanoposthitis en carcinoma in situ en andere diagnosen. [3,4]

Hieronder zal kort worden ingegaan op de in de literatuur beschreven etiologie van balanoposthitis circumscripta plasmocellularis (BCP) en de therapeutische opties. De klinische en histopathologische kenmerken, evenals de differentiaal diagnose staan vermeld in tabel 1. [1,5,6,7]

ETIOLOGIE

Alhoewel Zoon zelf geen melding maakt van een etiologische verklaring voor de BCP worden er in later gepubliceerde literatuur over dit onderwerp wel een aantal mogelijke verklaringen genoemd; de exacte etiologie blijft echter onduidelijk. [8,9] Aangezien de aandoening alleen lijkt voor te komen bij mannen die niet besneden zijn en het met name mannen van middelbare en oudere leeftijd betreft, veronderstelt men dat de oorzaak van BCP gelegen is in een dysfunctionele voorhuid. Hierdoor ontstaat gemakkelijk retentie van urine, smegma en huidschilfers met als gevolg chronische irritatie van de huid. [9,10]

Chronische Mycobacterium smegmatis infectie, bacteriële infecties, frictie, warmte, hypospadie, een anti-IgE gemedieerde respons en slechte hygiëne zijn eveneens genoemd als hypothesen bij het ontstaan van BCP evenals een T-cel geme-

dieerd mechanisme. HPV lijkt geen rol te spelen. [6,9]

De belangrijkste twee oorzakelijke factoren lijken constante blootstelling aan vocht en chronische irritatie te zijn. [9] Het beloop is meestal chronisch en de afwijkingen kunnen soms maanden tot jaren persisteren. In zijn algemeenheid wordt aangenomen dat BCP een benigne aandoening is, alhoewel er ook enkele meldingen zijn van (pre)maligne ont-aarding. Mogelijk speelt chronische inflammatie hierbij een rol. [6,8]

Een vergelijkbare klinische conditie is beschreven bij vrouwen en wordt vulvitis circumscripta plasmocellularis genoemd. Er zijn zelfs soortgelijke afwijkingen beschreven op de orale mucosa, conjunctiva, urethra en peri-anele regio. Gezamenlijk worden deze afwijkingen plasmacel mucositis genoemd. [6,9]

THERAPEUTISCHE OPTIES

Zoon merkte in zijn artikel al op dat het een moeilijk te behandelen aandoening betreft. Dit wordt bevestigd in de later gepubliceerde literatuur: de aandoening is vaak zeer therapieresistent voor topische middelen. De eerste keus behandeling is circumcisie. Dit is de enige behandeling die op de lange termijn tot volledige remissie leidt. [7,8,9] Ook fotodynamische therapie en CO₂-of Erbium YAG laserbehandelingen kunnen effectief en veilig worden toegepast, alhoewel weinig patiënten dit een aantrekkelijke behandeloptie vinden gezien de lokalisatie. Het valt te overwegen bij therapieresistente afwijkingen. [6,9]

Als patiënten een chirurgische ingreep in het genitale gebied niet zien zitten, bestaan er verschillende alternatieven met wisselend resultaat. Sowieso dient de patiënt geïnformeerd te worden over de noodzaak van goede hygiëne. [9]

Topische corticosteroiden worden frequent toegepast, alhoewel er weinig bewijs is dat succes van deze behandeling ondersteunt. Tang et al. beschreven een goede respons op een combinatiebehandeling van oxytetracycline 3%, nystatine 100.000 EH/g en clobetasol butyrate 0,05% crème (Trimovate®), waarbij er gesmeerd werd totdat er geen zichtbare afwijkingen meer waren. Helaas trad bij 4 van de 10 patiënten binnen 3-12 maanden een recidief op, dat ook weer snel verbeterde na herstart van de behandeling. [11]

Calcineurine inhibitors, zoals tacrolimus 0,1 en 0,03% zalf en pimecrolimus 0,1% crème worden ook regelmatig toegepast. Verschillende studies toonden een goede effectiviteit aan met een beperkt aantal bijwerkingen. Complete remissie kan gezien worden na 3-8 weken behandeling. Deze middelen worden steeds vaker als eerste keus behandeling van BCP toegepast. [6,9]

Mupirocine 2% zalf 3 keer daags gedurende 6 weken tot 3 maanden kan ook tijdelijk effectief zijn. De effectiviteit van dit middel werd voor het eerst beschreven door Lee en Cohen in 2017. Sindsdien zijn er enkele succesvolle case reports beschreven. Mupirocine is een antibioticum dat de eiwitsynthese blokkeert, hetgeen de hypothese steunt dat bij BCP bacteriële infecties of super-antigenen direct of indirect een rol spelen. [6,9,12] Ook zijn enkele casus beschreven over effectiviteit van fusidinezuur 2% crème, gedurende 8-16 weken 1 keer daags applicatie. Het effect zou kunnen berusten op zowel anti-inflammatoire als antibacteriële activiteit. [6]

Tabel 1: klinische en histopathologische kenmerken en differentiaal diagnose van balanoposthitis circumscripta plasmocellularis van Zoon.

Klinische kenmerken

Solitaire (soms meerdere), scherp begrensde, glanzende oranje/rode plaque(s) met kleine donkerrode stippeltjes (cayenne pepper spots).

Gelokaliseerd op glans- en/of preputium penis.

Meestal asymptomatisch, soms milde jeuk- of irritatieklachten.

Persisteren van de afwijkingen >3 maanden.

Vaak therapieresistent voor topische middelen.

Histopathologische kenmerken

Epidermis: in vroeg stadium vaak een verdikte epidermis, later juist epidermale atrofie (stratum corneum en stratum spinosum zijn dan vaak afwezig) met parakeratose; spongiose; de keratinocyten zijn vaak afgeplat (diamant of rozenblaadjesvorm) en soms necrotisch.

Dermis: dicht, lichenoid, superepidermaal inflammatoir infiltraat, dat hoofdzakelijk uit plasmacellen bestaat (>50%); ook varianten met minder plasmacellen komen voor. In latere stadia wordt fibrose van de bovenste laag van de dermis gezien, met soms subepidermale loslating.

Vaten: er wordt vaak een groot aantal verwijde capillairen gezien met een verdikte vaatwand; erythrocyten extravasatie al dan niet met hemosiderine deposities kan voorkomen.

Afwezigheid van vesikels, mitosen en keratinocyten dysplasie.

Differentiaal diagnose

Erythroplasie van Queyrat, lichen planus, lichen sclerosus, psoriasis, contact dermatitis, fixed drug eruptions, pemphigus vulgaris, infecties (candidiasis, herpes simplex, secundaire syfilis), Reiter syndroom en plaveiselcelcarcinoom.

CONCLUSIE

Balanoposthitis circumscripta plasmocellularis van Zoon is een in 1952 voor het eerst beschreven entiteit van gelokaliseerde erythemateuze afwijkingen op de glans- en/of het preputium penis, met name optredend bij onbesneden mannen van middelbare en oudere leeftijd. Ofschoon er binnen de dermatologie sprake is van voortschrijdende inzichten in de immunologie en diagnostische technieken zijn er helaas nog immer dermatologische aandoeningen waarvan de oorzaak niet is opgelost; deze aandoening is daar een duidelijk voorbeeld van, ondanks dat we ruim een halve eeuw verder zijn.

LITERATUUR

1. Zoon JJ. Chronic benign circumscribed plasmocytic balanoposthitis. *Dermatologica*. 1952;105(1):1-7.
2. Zoon JJ. Differential diagnosis between chronic circumscribed benign plasmacellular balanitis and Queyrat's erythroplasia. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1952 Sep 20;96(38):2349-53.
3. Arzberger E, Komericki P, Ahlgrim-Siess V, Massone C, et al. Differentiation between balanitis and carcinoma in situ using reflectance confocal microscopy. *JAMA Dermatol*. 2013;149(4):440-445.
4. Errichetti E, Lacarrubba F, Micali G, Stinco G. Dermoscopy of Zoon's plasma cell balanitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):e209-10.
5. Weyers W, Ende Y, Schalla W, Diaz-Cascajo C. Balanitis of Zoon: A clinicopathological study of 45 cases. *Am J Dermatopathol*. 2002;24:459-67.
6. Dayal S, Sahu P. Zoon balanitis: A comprehensive review. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2016 Jul-Dec;37(2):129-138.
7. Kumar B, Narang T, Dass Radotra B, Gupta S. Plasma cell balanitis: Clinicopathologic study of 112 cases and treatment modalities. *J Cutan Med Surg*. 2006;10:11-5.
8. Porter WM, Hawkins DA, Dinneen M, Bunker CB. Zoon's balanitis and carcinoma of the penis. *Int J STD AIDS*. 2000 Jul;11(7):484-5.
9. Lepe K, Salazar FJ. Balanitis circumscripta plasmacellularis. 2021 Jan 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29489180 (Free Books & Documents). Review.
10. Porter WM, Bunker CB. The dysfunctional foreskin. *Int J STD AIDS*. 2001 Apr;12(4):216-20.
11. Tang A, David N, Horton IW. Plasma cell balanitis of Zoon: response to Trimovate cream. *Int J STD AIDS*. 2001 Feb;12(2):75-8.
12. Lee MA, Cohen PR. Zoon balanitis revisited: Report of balanitis circumscripta plasmocellularis resolving with topical Muporidine ointment monotherapy. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(3):285-7.

Met dank aan Kim Meeuwis, Bart Nanninga en Hester Vermaat (leden domeingroep Anogenitale Dermatosen) voor hun kritische beoordeling van het manuscript.

CORRESPONDENTIEADRES

Maureen Jonker

E-mail: mjonker@spaanegasthuis.nl



Rudi Harold Cormane (1925-1987)

Theo van Joost, dermatoloog

Rudi Cormane (Bandoeng, 17 april 1925) kreeg poliomyelitis tijdens zijn artsenstudie in Leiden. Na revalidatie waarbij hij slechts gedeeltelijk herstelde, studeerde hij af en koos in Leiden voor de vervolgopleiding tot internist bij prof. Mulder. De belangstelling voor de dermatologie en voor de immunologische achtergronden was toen al gewekt. Prof. L.H. Jansen in Utrecht nodigde hem in 1960 uit voor een vervolgopleiding tot dermatoloog, waarop Cormane inging.

Al tijdens de Utrechtse tijd behoorde Cormane mondiaal tot de eersten die de immunofluorescentie-methodeken introduceerden in de dermatopathologie. De publicatie in de *Lancet* (1964) over lupus erythematoses verscheen reeds in deze periode. Dat artikel was de aanzet tot verder diepgaand onderzoek op immunodermatologisch gebied, waarbij ook bulleuze dermatosen werden betrokken.

Cormane werd in 1968, 100 jaar na de eerste hoogleraar dermatologie Chanfleury van IJsselstein, hoogleraar bij de Universiteit van Amsterdam (UvA). Hij legde beleidsmatig vooral het accent op die nieuwe subdiscipline, de immunodermatologie, waarvan hij internationaal een der grondleggers was. Deze lijn ontwikkelde zich tot centraal thema in zijn ambtsperiode en in de begripsvorming ontstond zo 'de Nieuwe Amsterdamse School'.

Ook voor buitenlandse onderzoekers was hij een inspirerende bron en de *European Society for Dermatological Research* werd mede door hem opgericht. Hij was eredoctor van de universiteit van Szeged in Hongarije. Cormane bleef bijna twintig jaar hoogleraar en hoofd van de afdeling Dermatologie en Venereologie bij de UvA, eerst in het Binnengasthuis en later - tot zijn overlijden op 18 februari 1987 - in het huidige AMC.



Beroepshalve werden vele reizen gemaakt, waarbij hij echter nimmer de nauwe banden vergat met het betoverende Oosten, zijn land van herkomst.

Van de directe leerlingen van Cormane werden een aantal hoogleraar: Th. van Joost, J.D. Bos, W.R. Faber en H.A.M. Neumann. In navolging van Cormane vestigden zij met andere dermatologen, waaronder J.B. van der Meer, een nieuwe traditie in de immunodermatologie en gaven daarmee in die tweede helft der 20ste eeuw de Nederlandse dermatologie nieuwe impulsen en een belangrijk internationaal aanzien.

from 10 to 40 years. The jaundice had begun not more than 10 days before the onset of the treatment. They were inhabitants of Naples and its surroundings during 1962.

The criteria adopted for evaluating the evolution of the disease were: (1) the serum-bilirubin level, (2) the serum glutamic-pyruvate transaminase (S.G.P.T.) level, (3) the serum glutamic-oxaloacetic transaminase (S.G.O.T.) level, (4) the S.G.O.T./S.G.P.T. ratio, and (5) the fructose-diphosphate aldolase level. Determinations were made in each patient at the 3rd, 6th, 12th, 18th, and 24th day after the onset of the clinical experimentation. Only patients with the following biochemical manifestations were included in this study:

Serum-bilirubin	> 5 mg. per 100 ml.
S.G.P.T.	> 6 μ mol. per ml. per 15 min.
S.G.O.T.	> 4 μ mol. per ml. per 15 min.
S.G.O.T./S.G.P.T. ratio	< 0.80
Aldolase	> 40 Bruns units per ml.

The results were submitted to a double statistical analysis by the Student *t* and χ^2 tests of Pearson. Figs. 1-4 show the serum level of bilirubin and of the enzymic activities during the whole period of treatment. No statistically significant differences were observed in the biochemical data, and the disease was not shortened in the treated group of patients.

CONCLUSION

The conclusion is that, in the present group of patients, on the basis of the above criteria, prednisone therapy did not modify the course and the severity of viral hepatitis.

F. DE RITIS
G. GIUSTI
L. MALLUCCI
M. PIAZZA

Department of Infectious Diseases,
University of Naples, Italy

"BOUND" GLOBULIN IN THE SKIN OF PATIENTS WITH CHRONIC DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

In what respect chronic discoid lupus erythematosus is related to systemic lupus erythematosus is still uncertain. In discoid lupus the lupus-erythematosus (L.E.) pheno-

menon is negative, and the history does not suggest vascular lesions or involvement of serous membranes. In both diseases the pathogenesis of the skin lesions is unknown, but they are probably the result of an autoimmune mechanism.

The starting-point of the present study was a hypothesis that, in the diseased skin, an (auto) antibody directed against an antigen is already present. To study this possibility the fluorescent antibody method was used.

Holborow et al.¹ and Friou² have shown that sera giving a positive L.E.-cell test contain a globulin factor with affinity to tissue nuclei. This phenomenon is attributed to an immune mechanism, with the L.E. factor as the (auto) antibody, directed against nucleoprotein as the antigen. Moreover, in systemic lupus erythematosus, Vazquez and Dixon³ and others, using the fluorescent antiglobulin method, were able to demonstrate gamma-globulin at the sites of renal lesions and in the fibrotic lesions of spleen. More recently, Kaplan and Vaughan⁴ demonstrated "bound" gamma-globulin in biopsy samples of rheumatoid synovial tissue.

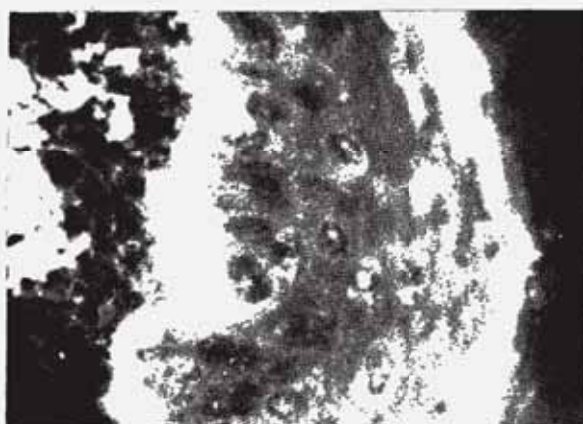
I thought it likely, therefore, that if sections of lupus erythematosus eruptions were exposed to fluorescein-conjugated anti-human-globulin serum, certain tissue structures would become fluorescent.

METHOD

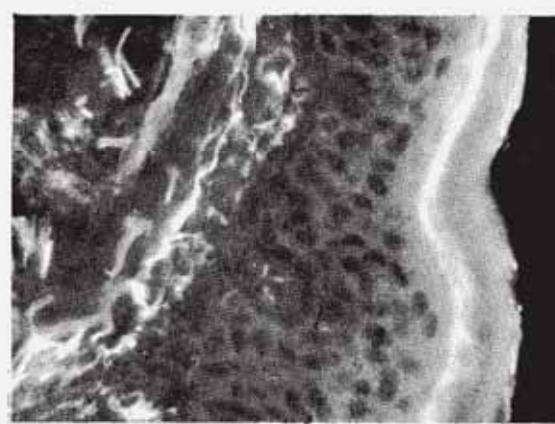
Skin biopsy samples were obtained from the diseased and the normal skin of patients with discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. The material was instantly frozen with CO₂ and transferred to a cryostat cabinet kept at -20°C in which sections were cut on a microtome at 8 μ thickness and mounted on slides. Each section was covered with a few drops of fluorescein-conjugated goat anti-human-globulin (Difco) serum. Duplicated sections were similarly treated with (a) unconjugated anti-human-globulin serum, (b) "L.E.-positive" serum, (c) serum from patients with discoid lupus erythematosus, and (d) normal serum.

After thirty minutes' incubation at room temperature, the sections were washed and mounted in FTA-mounting fluid (Difco). Mounted preparations were examined microscopically

1. Holborow, E. J., Weir, D. M., Johnson, G. D. *Brit. med. J.* 1957, ii, 732.
2. Friou, G. *J. clin. Invest.* 1957, 36, 890.
3. Vazquez, J. J., Dixon, F. J. *Lab. Invest.* 1957, 6, 205.
4. Kaplan, M. H., Vaughan, J. H. (Abstract). *Arthritis and Rheumatism*, 1959, 2, 356.



(a)



(b)

Discoid lupus erythematosus.

(a) "Diseased" skin. Note the positive staining of the region of the basal membrane. The speckled staining of the nuclei of the cells of the spinous layer and the fluorescence of the altered elastic fibres in the cutis are not considered specific.

(b) Normal skin. Note the absence of staining of the region of the basal membrane and the autofluorescence of the stratum granulosum and the elastic fibres.

using a mercury superpressure lamp: Osram HBO 200 W as the source of ultraviolet light; UG I (3 mm.) and UG II (2 mm.) as ultraviolet exciting filters; BG 23 (red) and GG 4 (UV) as barrier filters (Zeiss equipment).

RESULTS

In all sections of the diseased skin from 11 patients (discoid 8; systemic 3) examined after exposure to fluorescein-conjugated anti-human-globulin serum, fluorescence in the region of the basal membrane was conspicuous. The nuclei of the cells of the spinous layer sometimes showed speckled staining; but this could also be seen in the nuclei of spinous cells of normal skin. In the cutis elastic fibres showed autofluorescence.

In discoid lupus sections of duplicated biopsy samples from the "clinically" normal skin did not show any specific staining; but in systemic lupus they sometimes showed a faint staining which was thought to be specific. Sections from normal persons, when similarly treated, never showed fluorescence of these structures, but only autofluorescence of the elastic fibres and of the granular layer. In conditions which may be confused with lupus erythematosus eruptions (e.g., polymorphous light eruptions and seborrhoeic dermatitis) no fluorescence was observed.

When sections of diseased skin had previously been exposed to unconjugated antiglobulin serum, a reduced specific fluorescence was found, probably due to blocking of the specific sides. Further evidence of the specificity of the phenomenon was obtained by the following methods.

If sections of diseased skin were treated with unrelated fluorescein-conjugated rabbit antisera or with "normal" rabbit globulin serum, no specific staining was seen. On the other hand, with the sandwich technique, using rabbit anti-human globulin serum and fluorescein-conjugated goat anti-rabbit globulin serum, specific staining was obtained. Moreover, absorption of the anti-globulin conjugate with human gamma-globulin removes its ability to produce positive staining.

Pretreatment of sections from the normal skin with "L.E.-positive" serum resulted in positive staining of the nuclei, as already observed by Friou and Holborow, but the region of the basal membrane is not stained by this procedure.

DISCUSSION

In both discoid and systemic lupus erythematosus, the region of the basal membrane can be specifically stained with fluorescein-conjugated anti-human globulin serum.

A similar "bound" globulin factor (s) seems to be present in both diseases. Moreover, in systemic lupus erythematosus, it seems sometimes to be present—though to a much lesser extent—in the basal membrane of the "clinical" normal skin.

This "bound" globulin is not apparently related to the antinuclear factor or to the so-called L.E. factor.

This method may be of use in cases in which the clinical and histological diagnoses are questionable. Perhaps it also contributes to a better understanding of the skin lesions in both discoid and systemic lupus erythematosus. Fuller investigations are in progress.

Addendum.—Since this communication was submitted for publication an article on the subject has appeared in the *Journal of Investigative Dermatology* (December, 1963) by T. K. Burnham, T. R. Neblett, and G. Fine.

Department of Dermatology,
University of Utrecht,
The Netherlands

R. H. CORMANE
M.D. Leyden

A METHOD FOR ESTIMATING AORTIC ATHEROMATOSIS

RESEARCH in atherosclerosis is hampered by the inability to study the development of atheromatous plaques in vivo. Thus the effects of different therapy upon these plaques cannot be compared. For this reason we have developed a method of estimating the degree of aortic atheromatosis.

This technique is based on the difference in optical-reflection spectra between atheromatous plaques and the normal aortic wall, utilising two light-guides consisting of flexible bundles of small glass fibres conducting light from one end to the other without appreciable loss. Light is carried to the aortic wall through one light-guide, and the reflected light is transmitted back through the other light-guide to a measuring system.

The equipment consists of a light source, an optical-beam splitter, a rotating sector, a grey wedge, two monochromatic filters, a beam merger, the two light-guides (whose fibres are intermixed into one bundle), and a photomultiplier measuring

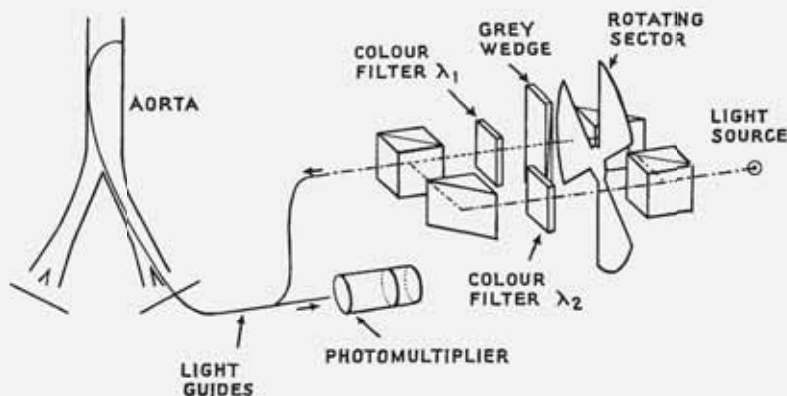


Fig. 1—Diagram of the apparatus and the light-guide in the aorta.

system (fig. 1).

The light entering the guide consists of two alternating monochromatic beams. The intensity of the two beams is adjusted by the grey wedge so that the response of the photomultiplier is equal for the two wavelengths when the tip of the bundle is in contact with a normal aortic wall. On the other hand, an unequal response is received because of the different reflection spectra.

The choice of wavelengths is critical. The spectrum from a plaque and that from blood are plotted in fig. 2, where the reflected intensity from a normal aortic wall is taken as unity for each wavelength. The largest difference between reflected intensities from normal and atheromatous areas is obtained at 550 mμ and 650 mμ. For in-vivo applications these wavelengths are inconvenient because of their different transmittance in blood. The easiest way to overcome this difficulty is to use wavelengths below 600 mμ, when a thin layer of blood

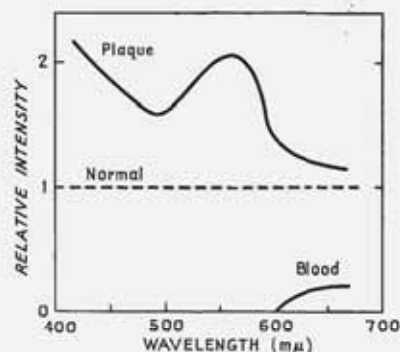


Fig. 2—Reflection spectrum from atheromatous plaques and from blood. The reflected intensity from a normal aortic wall has been taken as unity for each wavelength.



Professor Cormane en de Lupus Band

R. Hoekzema

Als jong gepromoveerd internist in Leiden ondervond Rudi Cormane dat de patiëntenzorg in dat specialisme hem zwaar viel door zijn fysieke beperkingen. [1] De uitnodiging van hoogleraar Leendert Hendrikus Jansen om in Utrecht de opleiding tot dermatoloog te komen volgen, paste goed bij Cormanes bijzondere interesse in huidziekten en immunologie. Onder Jansen was in de Utrechtse kliniek één van de grootste dermatologische researchafdelingen van ons land gerealiseerd. Zelfs de (ongebruikte) eigen operatiekamer werd omgebouwd tot laboratorium, onder andere voor immunofluorescentiestudies. [2]

HET LANCET ARTIKEL UIT 1964

Het plan dat Rudi Cormane in de loop van zijn opleiding tot dermatoloog in Utrecht kreeg om bij patiënten met cutane LE (CLE), respectievelijk SLE in huidcoupes te zoeken naar deposities van immunoglobulines was waarschijnlijk ingegeven door publicaties eind jaren '50 over dergelijke neerslagen in glomeruli van patiënten met renale SLE en in synoviaal weefsel bij reumatoïde artritis. In die tijd werd het zoeken naar immunoglobulines in pathologisch weefsel door middel van directe immunofluorescentie (DIF) mogelijk, dankzij de uitvinding van Albert Hewett Coons om antisera te koppelen aan fluoresceïne. [3] Cormanes hypothese was dat in (lesionale) huid van LE patiënten wellicht ook immunoglobulines aantoonbaar zouden zijn.

Voor zover bekend was Cormane niet op de hoogte van het feit dat Thomas Burnham en medewerkers in Detroit vergelijkbaar onderzoek deden op huidbiopten van (S)LE-patiënten, alsmede bij psoriasis, atopisch eczeem en mycosis fungoides. [4] Uiteindelijk was Burnham net een paar maanden eerder met publiceren, hetgeen Cormane keurig in zijn *Preliminary Communication* in de Lancet vermeldde. [5] Daarmee is Burnhams beschrijving van "...a striking well-demarcated band of bright yellow-green fluorescence at the dermal-epidermal junction..." de eerste publicatie over immunoglobulinedeposities in CLE.

De artikelen van Burnham en Cormane laten interessante verschillen zien. Zo vond Burnham bij CLE- en SLE-patiënten géén immunofluorescentieband in niet-aangedane huid. Cormane zag weliswaar ook dat de niet-aangedane huid van CLE-patiënten negatief was, maar in niet-aangedane huid van SLE-patiënten ontdekte hij toch immunoglobulinedeposities langs de basaalmembraan, die hij als specifiek beschouwde. Later werd duidelijk dat dit typisch is voor actieve SLE. Daarmee was Cormane in feite de ontdekker van de Lupus Band Test. Burnham beschouwde de (vage) immunofluorescentie langs de basaalmembraan in biopten van psoriasis en eczeem als specifiek. Ten onrechte, want waarschijnlijk betrof het specifieke binding van fluoresceïne-gelabelde immuunglobulines aan de coupes. Dergelijke achtergrondfluorescentie kan onder

andere het gevolg zijn van te weinig verdund antiserum, of van in het antiserum aanwezige fluoresceïne-gelabelde immuunglobulines die vanwege hun elektrische lading binden aan tegengesteld geladen moleculen op de vriescoupes. Ondanks blocking door incubatie vooraf, of toevoeging van dierlijk serum of runderalbumine, was achtergrondkleuring een hardnekkig probleem in de jaren dat antisera nog in dieren opgewekt moesten worden (monoclonale antilichamen waren nog niet uitgevonden). Cormane liet in controle-experimenten met niet-gerelateerde gelabelde antisera zien dat achtergrondfluorescentie ter plaatse van de basaalmembraan niet optrad. In coupes van patiënten met polymorfe lichterruptie, respectievelijk seborroïsch eczeem (lupus-nabootsers) vond hij dan ook géén immunofluorescentieband.

Opvallend is dat Cormane in de (korte) discussiesectie van zijn artikel niet zinspeelde op in de huid neergeslagen immuuncomplexen als mogelijke verklaring voor zijn bevindingen. Burnham suggereerde die mogelijkheid wel en deed tevergeefs een poging om dit te bevestigen door coupes te incuberen met 'caviacomplement' (niet nader door Burnham gespecificeerd) en deze vervolgens te kleuren met een gelabeld konijn anti-cavia antiserum. Het was opnieuw Cormane die samen met Götze Kalsbeek als eerste aantoonde dat op de immunoglobulinedeposities in de huid van LE-patiënten complement-eiwitten (C3a en C4) aanwezig zijn. [6] Suggestief, maar niet bewijzend voor de aanwezigheid van immuuncomplexen.

DE LUPUS BAND TEST (LBT)

In 1974 introduceerde Gilliam de term 'lupus band' en 'Lupus Band Test' (afgekort LBT) voor het aantonen van immuundeposities in niet-aangedane huid bij verdenking op SLE. [7] Bij de originele methode van Gilliam neemt men het biopt voor DIF af uit niet-aangedane huid van de volaire zijde van de onderarm. In zijn studie had 91% van de SLE-patiënten met verlaagd serum complement een positieve LBT, bij SLE-patiënten met normale complementspiegels was dat 15%. Ook actieve nefritis was geassocieerd met een sterk positieve LBT.

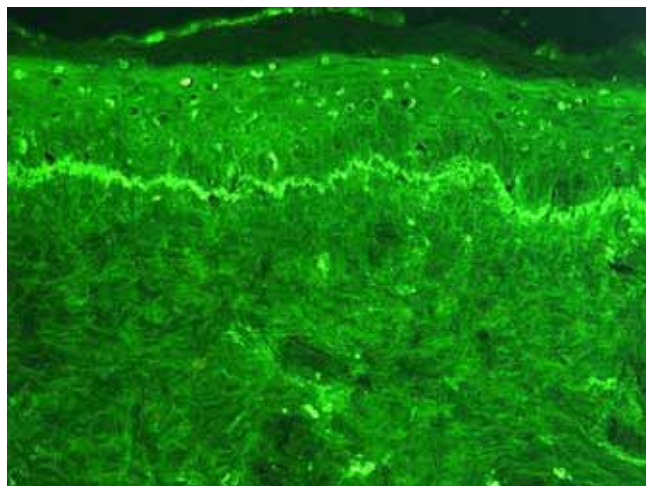
Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum, Amsterdam

Sindsdien zijn talrijke artikelen gewijd aan de LBT en aan de vraag in hoeverre deze test bij SLE bijdraagt aan de diagnostiek. Als aios werd uw auteur door internisten bij verdenking op SLE steevast gevraagd om een 'complete LBT'. Dat betekende drie vriesbiopten: van lesionale huid (indien aanwezig), zonlicht-blootgestelde normale huid (onderarm) en niet-zonlicht-blootgestelde normale huid (nates). Hoewel sommigen de term LBT gebruiken voor DIF op een biopt van huidlesies bij CLE (zonder SLE) blijft de meest gehanteerde definitie: DIF op niet-aangedane huid bij vermoeden op SLE, op zoek naar deposities van IgG, IgM en C3 (figuur).

DE BETEKENIS VAN DE LUPUS BAND

Bijna 60 jaar na het werk van Cormane is de pathogenetische betekenis van de deposities van immunoglobulines en complement in de huid van patiënten met CLE of SLE nog steeds onopgehelderd. In 2017 publiceerde de Groningse groep een poging om de deposities te relateren aan autoantigenen, afkomstig van kerneiwitten en apoptotische celresten. [8] In een aantal gevallen konden zij langs de basaalmembraan kernantigenen of DNA-fragmenten aantonen en leek er sprake van co-lokalisatie met neergeslagen IgG of IgM. Ro52 (onderdeel van SS-A) of dubbelstrengs-DNA werd echter niet in de neerslagen gevonden en een match tussen circulerende autoantistoffen en antigenen in de deposities was slechts in twee gevallen aanwezig. De auteurs waren voorzichtig met hun conclusies en claimden zeker niet immuuncomplexen te hebben aangetoond.

De LBT is nooit opgenomen in de *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) criteria voor SLE, noch in de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) criteria. Ook in het meest recente review over de pathogenese van CLE komt het begrip Lupus Band niet voor. [9] De (zeer) recente *British Association of Dermatologists* richtlijn voor CLE stelt: "Direct immunofluorescence [...] can demonstrate linear or granular deposits of



Positieve Lupus Band Test bij een SLE patiënt, verricht met een fluoresceïne-gekoppeld antiserum tegen IgG. Antinucleaire autoantistoffen (ANA) waren bij deze patiënt verantwoordelijk voor de aankleuring van de epidermale kernen.

Bron: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lupus_band_test.jpg

immunoglobulin (IgG, IgM and IgA) and complement at the dermal-epidermal junction in lesional skin in isolated CLE and both lesional and non-lesional skin in SLE. These changes are however non-specific and DIF is therefore not routinely recommended in CLE". [10]

In geval van een lastig te classificeren grensvlakdermatitis met CLE als overweging kan DIF op een lesionaal biopt zinvol zijn. Voor de diagnose en monitoring van SLE bestaan voldoende betrouwbare criteria: de LBT heeft daar geen aanvullende waarde.

Internist-dermatoloog Rudi Cormane zou het daar anno 2021 mee eens zijn.

TREFWOORDEN

Cormane - lupus erythematosus – immunofluorescentie - lupus band

LITERATUUR

1. Faber WR, Bos JD, Hulsebosch HJ. Rudi Harold Cormane (1925-1987): a fabulous researcher and clinician. *Clin Dermatol.* 2009;27:237-39.
2. Young E. Geschiedenis van de dermatologische kliniek van de Universiteit van Utrecht. In: van Vloten WA, van Everdingen JJE, Mesander B (red). 100 jaar Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie 1896-1996. Utrecht 1996.
3. Coons AH, Kaplan MH. Localization of antigen in tissue cells; improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J Exp Med.* 1950;91:1-13.
4. Burnham TK, Neblett TR, Fine G. The application of the fluorescent antibody technic to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J Invest Dermatol.* 1963;41:451-6.
5. Cormane RH. "Bound" globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1964;1(7332):534-5.
6. Kalsbeek GL, Cormane RH. "Bound" complement in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1964; 2(7352):178-80.
7. Gilliam JN, Cheatum DE, Hurd ER, Stastny P, Ziff M. Immunoglobulin in clinically uninvolved skin in systemic lupus erythematosus: association with renal disease. *J Clin Invest.* 1974;53(5):1434-40.
8. Koopman K, Romeijn TR, de Leeuw K, Jonkman MF, Pas HH, Diercks GFH. Nuclear proteins and apoptotic bodies are found in the Lupus Band of patients with cutaneous Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2017;137:2652-54.
9. Kahlenberg JM. Rethinking the pathogenesis of cutaneous Lupus. *J Invest Dermatol.* 2021; 141:32-5.
10. O'Kane D, McCourt C, Meggitt S, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus (CLE) 2021. *Br J Dermatol.* 2021;online ahead of print.

CORRESPONDENTIEADRES

Rick Hoekzema

E-mail: r.hoekzema@amsterdamumc.nl



Max Ruiter (1900-1974)

Ruud Horlings, dermatoloog

*De gouden Mendes da Costa medaille, die is ingesteld door de Nederlandse vereniging van Dermatologen en die eens in de vijf jaar uitgereikt kan worden voor verdienstelijk werk op het gebied van de dermatologie is voor de eerste maal op 14 mei jl. uitgereikt aan Prof. Dr. M. Ruiter.
NTvG, 28 Mei 1960*

Prof. Maximiliaan Ruiter, stond bekend als een vooraanstaand en toegewijd vertegenwoordiger van de dermatologie, een wetenschapper die daarnaast over grote klinische begaafdheid beschikte. Geboren in Nijmegen, doorliep hij het gymnasium in Leeuwarden en volgde zijn geneeskunde en dermatologie opleiding aan de Universiteit van Groningen. In 1933 promoveerde hij cum laude op het onderwerp chronische pyodermie. Na een periode in Deventer keerde hij in 1947 terug in Groningen als hoogleraar dermatologie.

Ruiter had een opvallende interesse in ziektebeelden die niet tot de huid beperkt bleef. In zijn Deventer jaren publiceerde hij samen met Pompen (internist) en Wyers (patholoog) over angiokeratoma diffusum als marker van een fosfolipiden stapeling, een thesaurismosis. Internationale bekendheid verwierf hij met onderzoek naar vasculitis allergica, een tot dan toe nog weinig begrepen aandoening. Ruiter herkende dat de aandoening een allergische reactie is op diverse prikkels, zoals bacteriën, geneesmiddelen, voedingsstoffen of insectenbeten. In de nadagen van zijn ordinariaat was Ruiter de eerste die met behulp van een elektronenmicroscopie aantoonde dat epidermodysplasia verruciformis veroorzaakt wordt door het humane papillomavirus.

Naast de dermatologische zorg was Ruiter in Groningen betrokken bij de transitie van een naoorlogs houten noodgebouw naar een fraaie dermatologische kliniek. Toch meenden



sommigen van zijn toenmalige collega's dat het oude gebouw mogelijk beter paste bij de teruggetrokken en haast iets verlegen prof. Ruiter. Daar had hij dagelijks contact met zijn leerlingen en heerste de intieme sfeer waar hij zo'n behoefte aan had. Ruiter was een man met een brede interesse in kunst, geschiedenis en muziek. Na zijn emeritaat in 1969 portretteerde de bekende schilder Sierk Schröder hem in witte jas. Ruiter sleet zijn laatste jaren in het landelijke Norg. Hoewel collegiaal contact hierdoor veelal verbroken werd, bleef hij wetenschappelijk actief.

Dermatologica 129: 217–231 (1964)

From the Department of Dermatology, University of Groningen
(The Netherlands)

Arteriolitis (Vasculitis) “Allergica” Cutis (Superficialis). A New Dermatological Concept

By M. RUITER

The designation arteriolitis (vasculitis) “allergica” cutis superficialis (a.a.c.) applies to a group of closely related skin eruptions showing variable and polymorphous cutaneous manifestations but falling under one heading, when using the vascular lesions as a common denominator [7–12]. These latter dominate the histological picture and by their typical histological changes, their location in the skin and the caliber of the affected vessels they show a pattern of their own to the effect that they can be satisfactorily delineated from related vascular conditions. This observation afforded the possibility to study the eruptions in question from one and the same point of view and has contributed to a better understanding of the cutaneous syndromes grouped under this heading. Both the theoretical aspects and the clinical usefulness of the concept a.a.c. will be discussed in this paper.

The Histological Features

The vascular changes, *predominantly confined* to the skin, have proved to represent the essential lesion. Histological investigation has shown that *superficial cutaneous blood vessels* (mainly arterioles, but also venules and capillaries) were particularly affected. The affected vessels (Fig. 1) showed endothelial swelling, fibrinoid changes in the vascular wall and inflammatory infiltrates both in the vascular wall proper and in surrounding parts. The often very dense inflammatory infiltrates consisted chiefly of polynuclear leucocytes, as a rule including some eosinophils; they showed remarkably pronounced nuclear disintegration (leucoclasia). In addition to polynuclear leucocytes lymphocytes and monohistiocytic cells were also encountered though in smaller number. The vascular alterations generally showed

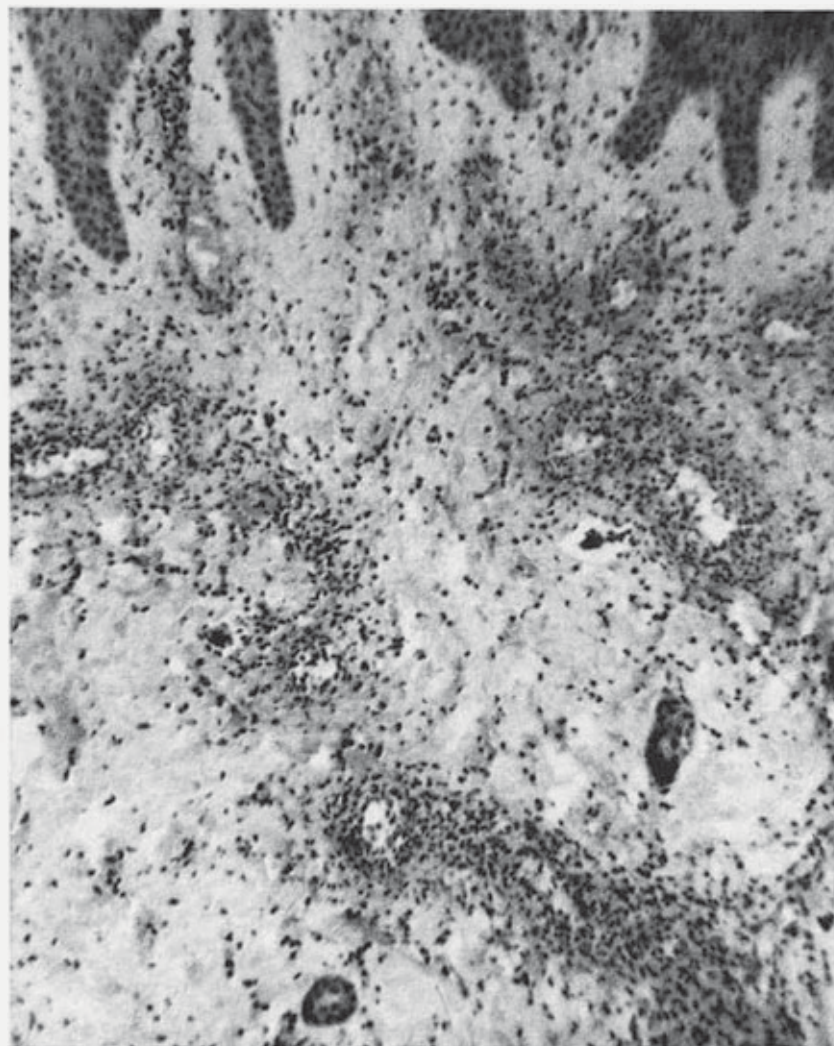


Fig. 1. Histopathological substrate of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis. Panoramic view. H. E. $\times 95$.

an exudative character; as a rule the lesions were histologically of the same age. The fibrinoid changes found in the vascular wall and in the adjacent tissue often lent a characteristic aspect to the histological picture. Only in cases in which haemorrhages predominated were the fibrinoid changes less distinct and, in exceptional cases, even proved to be lacking (an attempt at a detailed analysis of the vascular fibrinoid in a. a. c. [13, 14] has been communicated elsewhere, (1962).

The location of the vascular changes (Fig. 2) was as follows: the vascular alterations were most pronounced in the stratum subpapillare



Fig. 2. Localization of vascular changes in arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis according to their occurrence.

and reticulare. Towards the deeper layers of the dermis the number of affected vessels decreased and so did the extent of the changes. At the junction between cutis and subcutis pathologically changed vessels were only occasionally found; as in the dermis only small vessels were involved.

From a histopathological point of view the vascular lesions found in a.a.c. seem to be closely related to those found in Zeek's hypersensitivity angiitis, although the latter represents a more generalized vascular disease with predominantly visceral involvement.

The Clinical Side of the Concept

A classification exclusively based on histopathological changes is of only limited value for clinical and diagnostic purposes. In the course of our observations, however, we succeeded in establishing a number of common clinical features. First to be mentioned is the rather typical intermittent course of these cutaneous syndromes and the

symmetrical distribution of the efflorescences observed. Secondly a number of common characteristics could be demonstrated with reference to the cutaneous pictures. Thus, the cutaneous lesions as a rule showed: (a) a tendency towards cutaneous haemorrhage; (b) the presence of an urticarial component; (c) inflammatory changes of a transient or more persistent character, sometimes followed by superficial scarring.

In the course of time a number of more or less regularly occurring combinations of cutaneous lesions could be distinguished in addition. These might be regarded as "landmarks" in the rather confusing field of cutaneous manifestations occurring in the arteriolitis group. Such *clinical variants* are best demonstrated with the help of a number of case histories.

Case I

A man aged 59. Early in december 1959 sore throat and fever; some 6 days later painful swelling of the ankles soon spreading to other joints. Simultaneously pain in the upper abdominal region. On the following day a skin eruption developed. Since then there has been a recurrence twice. On 23rd December 1959 the patient was admitted to hospital.

Cutaneous picture: Skin lesions were found especially on the extremities, more particularly on the lower legs (Fig. 3). Efflorescences were seen also on the buttocks, flanks and periaxillary regions. Various stages of development were simultaneously found. The youngest elements consisted of oval to round pale-red oedematous macules.



Fig. 3. Haemorrhagic type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis (case I).



Fig. 4. Nodular-haemorrhagic type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis (case 2) (from "Hautarzt").

Small *haemorrhagic spots* often occurred in the centre. During the later course of the disease the central haemorrhages became confluent and the inflammatory symptoms of the lesion decreased, until only the haemorrhagic part in the form of *purpura* remained. Smaller and larger greyish-brown pigmented patches were found among the efflorescences.

Physical examination: No anomalies. ESR after 1 hour 35 mm. Leucocyte count 4400. Protein pattern: total protein 6.3 g/100 ml: albumin 46.2%, globulins: α_1 5.3%, α_2 10.5%, β 15.6%, γ 22.4%. Platelets: 230,000. Clotting time 2 min 30 sec, bleeding time 4 min. Urine: no albumen or glucose; a few erythrocytes. Macroglob.: negative; Cryoglob.: negative. AST 500 E. C-reactive protein +++: L.E. phenomenon negative. Examination for focal infections: negative. Throat swab: pyogenic streptococci.

Histology: Typical vascular lesions in the upper and middle layers of the corium: slight fibrinoid changes.

Diagnose: *Haemorrhagic type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis.*

Course: In the past 2 years repeated remissions and exacerbations. Antistreptolysin titres determined during the course of the illness, showed varying though unmistakably elevated values. The articular manifestations did not recur.

Case 2

A 34-year-old Indonesian woman with a 5-day history of a cutaneous affection which had started on the ankles and lower legs. Tight feeling in the calves. No swelling of the joints, no abdominal pain. Two weeks ago sulfa drugs for acute tonsillitis.

Cutaneous picture: The lower legs, both on the flexor and on the extensor sides, showed a limited number of scattered, approximately cent-sized, pale red, round to oval slightly elevated nodular infiltrates, which were fairly sharply defined (Fig. 4). In the centre disk-shaped haemorrhages or haemorrhagic crusts, were observed. Some of these elements showed superficial necrosis. On the anterior aspect of the right foot there were a few bullae with a slightly haemorrhagic content. The ulnar sides of the forearms and the backs of the hands showed erythematous patches with a pale centre.

Physical examination showed no anomalies. ESR after 1 hour 44 mm. Protein pattern: total protein 6.7 g/100 ml; albumin 47.9%, globulins: α_1 4.9%, α_2 6.3%, β 13.6%, γ 27.3%. Urinalysis: no abnormalities. Cryoglob. negative; C-reactive protein + + + + +; AST 800 U.

From the throat pyogenic streptococci (group A) were recovered.

Histological examination of a haemorrhagic nodule: characteristic features with considerable vascular "fibrinoid"; occasionally "hyaline" thrombi in the small affected vessels of the dermis.

Diagnosis: Nodular haemorrhagic type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis.

Course: A few further efflorescences developed in the course of subsequent weeks. After this the patient recovered without medication.

Case 3

A boy aged 15 had suffered from bronchitis from his sixth year; later he coughed up large quantities of green sputum. The patient had shown a relapsing papular eruption for the past 3 years and had suffered recently from hay fever.

Cutaneous picture: Scattered over the body, but more frequent on the extremities than elsewhere, numerous flat papular elements of a red or brownish-red colour, sometimes surrounded by a reddish slightly oedematous border. Several papular elements showed haemorrhagic crusts or haemorrhagic-necrotic plugs over the summit (Fig. 5). Older elements showed some scaling as a rule. Various stages in the eruption were observed side by side, including small, superficial, varioliform scars. The efflorescences occurred on the neck, trunk, arms, thighs, lower legs and the dorsal aspect of the feet. A similar case is shown in Fig. 6.

Physical examination: Leucocyte count: 7900 per cmm; eosinophils 2%. ESR 20 mm in 1 hour. Thrombocytes and bleeding and clotting times normal. Urine: albumen —, glucose —. Pirquet reaction negative. X-ray examination of the chest revealed extensive bronchiectasis in both lungs.

Histological examination: Affected in particular were the small vessels in the stratum papillare and reticulare. There were fibrinoid vascular changes. Mono-

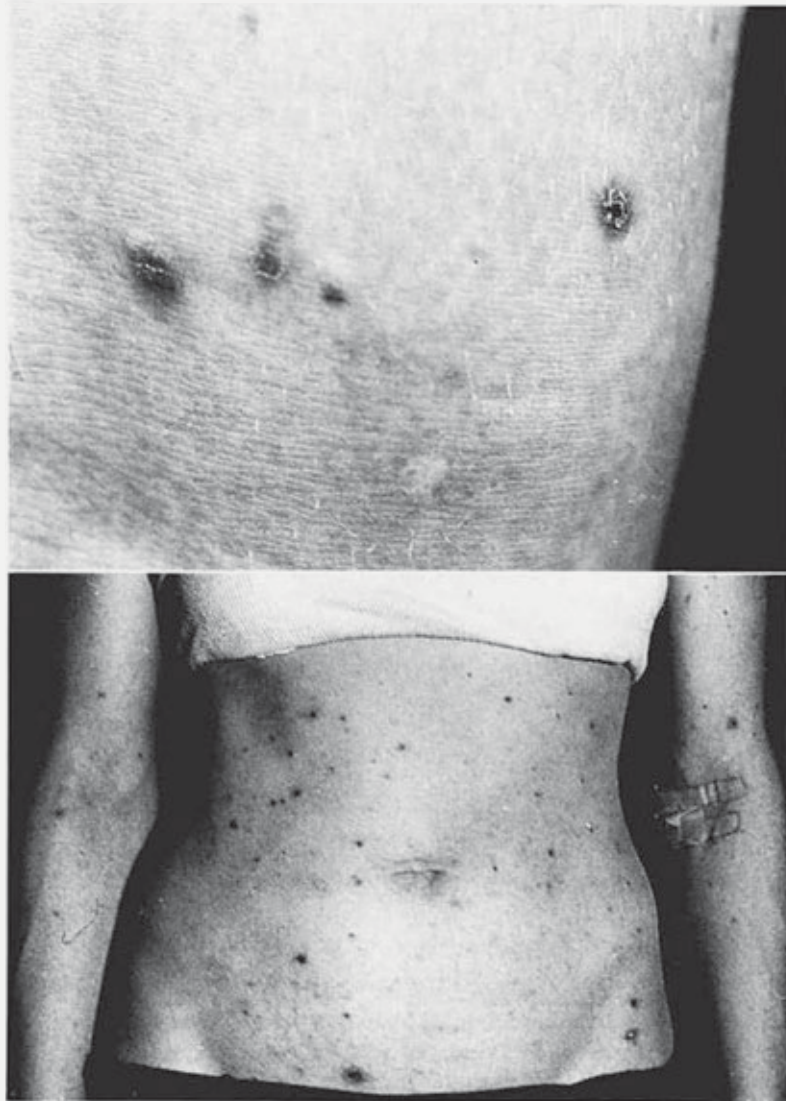


Fig. 5. Papulo-necrotic type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis (case 3) (from Acta dermat.-vener.).

Fig. 6. Distribution of lesions on trunk and arms in a case of the papulo necrotic type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis originally diagnosed as Mucha's disease.

nuclear and reticulo-histiocytic cells formed a larger part of the perivascular infiltrates than is usually seen. Among others a (terminal) arteriole supplying a hair follicle was affected. The larger vessels especially at the cutaneous-subcutaneous border or those in the fatty tissue proved to be unimpaired.

Diagnosis: Papulo-necrotic type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis.

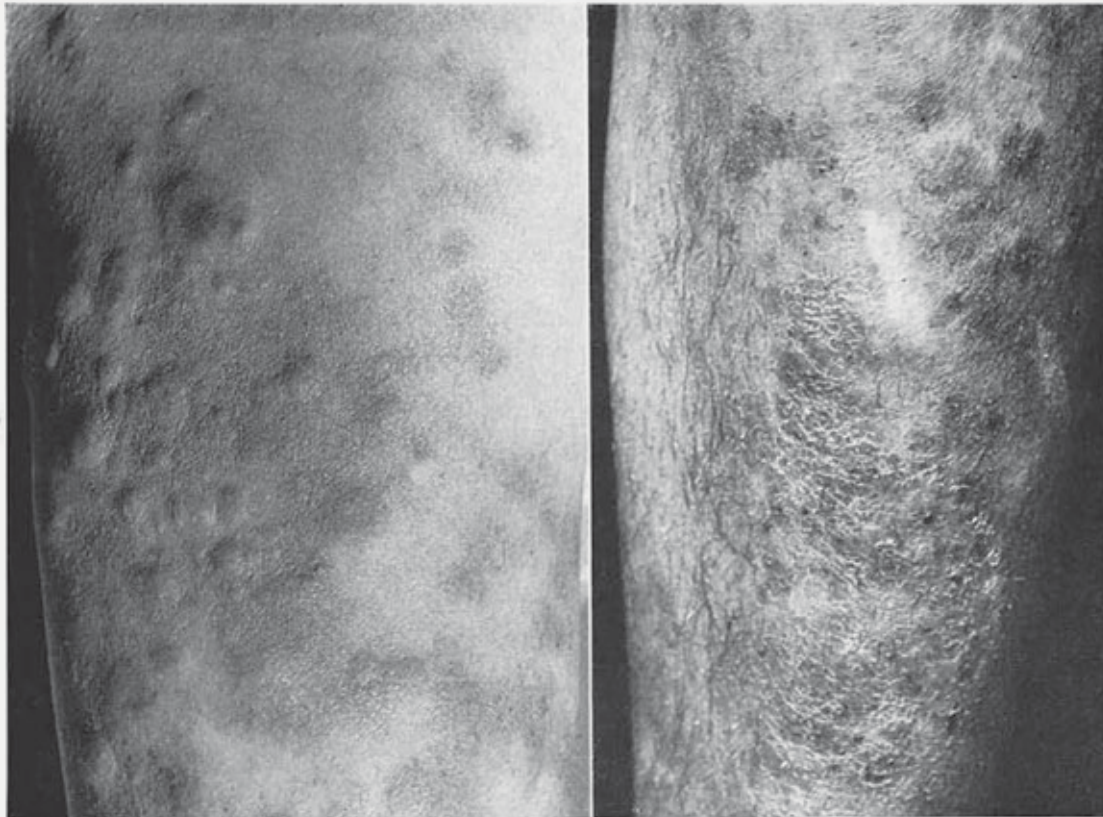


Fig. 7. Polymorphous-nodular type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis. Detail (shoulder) (case 4).

Fig. 8. Polymorphous-nodular type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis. Lesions on the calf (case 4) (from Brit. J. Derm.).

Course: Follow-up examination after 6 months showed that the skin changes had for the greater part receded (on account of antibiotic medication for bronchiectasis?).

Case 4

A woman aged 38. The eruption characterized by remissions and exacerbations had existed for 2 years. It was believed (?) to have developed following medication "for the gall-bladder". The cutaneous lesions were chiefly seen on the extremities, with some on the shoulders and the face. The presence of *firm nodules, the size of a pea or larger* was a conspicuous feature (Fig. 7). They lasted for several days and were somewhat *reminiscent of urticaria*, but too firm and not sufficiently transient for this type of lesion. Young specimens were more brownish-yellow of colour. Some of them showed a pinpoint-size vesicle or a haemorrhage at the top. These papular elements were most marked on the knees and elbows, and some were present over the shoulderblades. In addition to the nodular elements, *irregular erythematous macular lesions with a livid centre and superficially resembling erythema multiforme* were seen. They showed sometimes a pinpoint papule, vesicle or pustule in the centre and

frequently merged into larger patches. On the lower legs they were often associated with *purpuric spots* and occasionally with an annular haemorrhage at the border. Various brownish-red crusts and scabs were also observed. Extensive changes were present particularly on the calves (Fig. 8).

Physical examination: No anomalies. ESR 37 mm in one hour. Leucocyte count: 8000. Protein pattern: total protein 8.1 g/100 ml; albumin 35.7%, globulins: α_1 .4%, α_2 12.3%, β 17.2%, γ 28.4%. Macroglob. negative; Cryoglob. negative. Pirquet reaction + +. AST 50 U/ml. L.E. phenomenon repeatedly negative. Urinalysis: no anomalies. X-ray of gall-bladder: normal. Skiagram of the teeth showed a few retained roots. Culture from dental roots: streptococcus viridans. Throat swab: streptococcus viridans.

Histological examination (papular lesion): characteristic histological features with "fibrinoid" vascular changes.

Diagnosis: *Polymorphous nodular type of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis.*

Course: During the next 5 years virtually unchanged, with remissions and exacerbations. Extraction of the retained dental roots no effect. Slight improvement by administration of prednisone (30 mg daily). Tolerance to this therapy, however, was poor.

In these case histories those combinations of skin lesions, which are more or less characteristic for the various clinical variants are indicated by italics. Typical for all clinical variants of a.a.c. are the symmetrical location of the eruptions and their intermittent character showing a distinct tendency to remissions and exacerbations. From the cutaneous pictures described it appears that these – with the possible exception of the papulo-necrotic type – are not infrequently accompanied by additional skin changes, which, however, from a diagnostical point of view, can be considered as being of secondary importance. Among these vesicles or pustules and (sometimes haemorrhagic) bullae are seen. The latter may be found a.o. on the lower legs (especially the lower third), and sometimes develop into superficial ulcers. Local maceration of the skin was also observed in some cases. Occasionally transient urticarial eruptions during the course of illness occurred.

Comment

Following the description of the a.a.c.-concept a short account should be given of the motives which have lead to its drawing-up.

Arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis includes among others a number of skin eruptions known in the dermatological literature under various designations. Among those is the so-called trisymptom complex of Gougerot. The history of this latter cutaneous

syndrome is not without interest as it clearly shows the difficulties in clinical defining such eruptions. *Gougerot*, in the long run, was compelled to extend his trisymptom complex by conceiving a whole series of symptom complexes ranging from a monosymptom to a pentasymptom. Later on this view was also abandoned and a new term (nodular allergids) was coined. As all these cutaneous conditions were classified along traditional dermatological lines, namely by means of a systematic analysis of their cutaneous manifestations, it is quite understandable that, in view of the polymorphy and variability of the cutaneous pictures in question, their definition was never quite satisfactory from a dermatological point of view. In our a.a.c.-concept a new approach to the whole group of eruptions under discussion, including those of *Gougerot*, is presented. Such rather ill-classified skin eruptions as rheumatic purpura, purpura Schoenlein, Finkelstein's acute haemorrhagic edema etc. also appeared to fall under the concept a.a.c. Moreover the a.a.c.-concept has enabled us to see for the first time the close interrelationship between the various cutaneous eruptions belonging to this group.

It should be stressed that, from the beginning, in drawing up the concept a.a.c. attention was focussed on the fact that these eruptions should be regarded essentially as a form of angiitis of the skin. In this way a link with internal medicine was also established. It also appeared that these cutaneous syndromes were well suited for a study of vascular allergy in general.

Probably of equal interest is the fact that the concept a.a.c. has also contributed to a better classification of a number of poorly understood skin eruptions and cutaneous conditions previously misclassified. Thus some cases of Mucha's disease have been identified a.o. by *Krüger and Weise* as papulo-necrotic variants of arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis superficialis [4]. At the same time the so-called Lucio phenomenon in diffuse lepra has been recognized as being due to the presence of an additional cutaneous allergic arteriolitis (*Kamp et al.* [3]). Apparently *Latapi's* view that in this phenomenon other micro-organisms than the leprosy bacillus play an important role, is supported by this observation (see aetio-pathogenesis of a.a.c.!). Finally *Binkley* [1] came to the conclusion, that a poorly understood dermatosis as dermatitis nodularis necroticans represented a form of cutaneous allergic vasculitis. *Orbaneja* and *Pujol* made a similar observation and wrote: "It is quite possible that in future dermatitis nodularis necroticans should have to be considered as "a more ex-

tensive" variant of the papular-necrotic type of Ruiter's allergic arteriolitis".

Clinical Course and Aetio-Pathogenesis

Clinical course. As to the clinical course the following findings can be reported from 30 personal observations (chiefly adults). Attention has already been drawn to the intermittent character of the eruptions. In our patients duration varied from a few weeks to a few months or years. Associated symptoms were general fatigue and tension or stiffness in the extremities. Sometimes these symptoms preceded the cutaneous manifestations. In a number of cases the appearance of the eruptions was associated with swelling of the joints (knees, elbows, ankles and hands). Vague abdominal symptoms, too, were not uncommon. Complications in the form of internal bleedings were occasionally observed in the haemorrhagic forms. In one of the cases of the haemorrhagic type violent abdominal pain was associated with haematemesis, melaena and haematuria; thrombophlebitis migrans also occurred in this case during the course of the illness. One patient with the nodular-haemorrhagic type showed transient haematuria. In a further case (haemorrhagic type) deviations in the electrocardiogram were found during the eruption. Episcleritis occurred in one of the patients. Rise of temperature was only occasionally observed.

Etiology. As to the etiology bacteria or bacterial products are primarily considered as causative factors [5, 6, 8, 12, 15, 17, 19]. In our experience [12, 15] the skin eruptions comparatively often occurred following local infections such as tonsillitis, pharyngitis, hidradenitis, etc. In some cases there seemed to be a connection with dental granulomata, cystitis or respiratory infections. Pyogenic streptococci were foremost among the micro-organisms recovered from suspected foci and local infections. Other bacteria cultured were staphylococcus aureus, pneumococci, Esch. coli and enterococci. In cases with a pronounced chronic course (several months to a few years), the role of bacteria or bacterial products was less apparent. Accordingly elimination of suspect foci in these cases was effective only exceptionally.

In a fair number of cases the skin changes occurred following treatment of local infections with sulfa-drugs or antibiotics. As a rule these patients recovered within a short time after discontinuation of treatment. On the other hand we observed identical pictures in patients who had received no medication at all.

G. Miescher [5] is of opinion that the type of histological changes found in a.a.c. constitutes an argument in favour of bacterial products being the causative agent. Consequently he believes that chemotherapeutics or antibiotics cannot be responsible themselves, but merely act as "activators" of a focal infection in these cases. It is noteworthy, however, that Winkelmann [20] observed the cutaneous syndromes in patients following contact with insecticides.

Pathogenesis. As to the pathogenesis of cutaneous "allergic" vasculitis various authors assume an *allergic or related* mechanism [5, 8, 9, 12, 15, 17]. G. Miescher (chiefly on clinical grounds) regards the eruptions as allergic haematogenous dissemination reactions of the skin. According to Storck [17] the results of intracutaneous tests with bacterial filtrates also point to an allergic origin. The arguments in favour of an allergy in the more restricted sense (i.e. on the basis of an antigen-antibody reaction) on the other hand cannot be considered proved, though an association of a.a.c. with immunobiological processes does occur in a number of cases. So far, however, it has not been established to what extent these immune-biological processes can be considered causal, or whether they should be regarded as accompanying phenomena. In a number of cases [20] we found, in varying degrees and to some extent dependent on the clinical type, increased β -globulin and γ -globulin fractions in the blood proteins [12, 15]. Antibodies are known to occur preferably in these fractions. In a few of our patients genuine antibodies (Schultz-Dale technique applied according to the inverse anaphylactic principle) against leucocytes and thrombocytes were demonstrated in the serum [12, 15], although the blood cell count was normal. Moreover in several cases the Coombs' consumption test with leucocytes and/or thrombocytes was positive. The possible significance of the latter finding is studied at the moment. In periarteriitis nodosa – a vascular condition in our opinion pathogenetically related to a.a.c. – Vorlaender (1962) recently demonstrated (by a modified agar-gel diffusion method) precipitating serum factors against extract of homologous arterial vessels. P. Miescher 1956 [6]) believes to have succeeded in passive transmitting bacterial allergy in cases of leucoclastic microbids (haemorrhagic type of a.a.c.) by means of the patient's white blood cells. He regards the vascular changes as an unusual allergic tissue reaction of the delayed type, an opinion not shared by other investigators. Thus Spier and others suggested that the vascular alterations represent a clinical analogue of the Arthus

phenomenon. In some types also the so-called Shwartzman phenomenon might be involved. It should be pointed out that this phenomenon can occur on the basis of an antigen-antibody reaction.

As to the genesis of the vascular lesions attention should also be paid to *non-specific* stimuli. They might be called localizing resp. provocative factors. Histological examination of serial sections in our cases revealed that the most pronounced changes were found at the ramification of the dermal blood vessels affected. These findings show that local conditions of blood circulation play a part in the genesis of the vascular lesions – a fact also apparent from the clinical picture. Thus the observation that the limbs are sites of predilection for the cutaneous changes, might be explained on account of a greater risk of irregularities in the blood flow in these parts. In addition, various external stimuli appeared to promote the development of the cutaneous lesions. Thus we observed the occurrence of numerous efflorescences in the course of scratches and at pressure sites (caused by elastic bands in the form of belts, braces etc.). In one of our patients, in which skin tests with vaccines were performed shortly after the onset of a relapse, the intracutaneous injection of the control fluid (saline containing traces of carbolglycerin) caused a haemorrhagic lesion after 24 hours, in which histological changes were found identical with those of the spontaneous lesions. The same procedure, carried out in a normal subject, caused only a non-specific inflammatory reaction, histologically without any vascular changes.

Differential Diagnosis

The *differentiation* of a.a.c. includes various cutaneous conditions. As a rule no major difficulties will arise in this respect. As to an other form of “allergic” resp. necrotizing angiitis viz. the so-called cutaneous type of periarteriitis nodosa [15], which is also predominantly confined to the skin, the histopathological observations reveal that in contrast to a.a.c. more especially larger arterial branches of the muscular type situated at the cutaneous-subcutaneous border or lower in the fatty tissue are affected. Consequently the skin lesions occurring in the cutaneous type of periarteriitis nodosa for the greater part consist of deeply located nodosities and infiltrates, which may develop into ulcers. Allergic resp. necrotising angiitis with cutaneous manifestations and visceral involvement (hypersensitivity angiitis Zeek, allergic granulomatosis Churg and Strauss, “classic” peri-

arteriitis nodosa) can be distinguished from the arteriolitis group in as much as the patients are as a rule seriously ill, showing a more or less elevated temperature and the character of a multiple-organ symptom complex. At the same time among the cutaneous changes in these conditions more extensive lesions, based on involvement of deeper situated cutaneous blood vessels, like cutaneous – subcutaneous nodosities and infiltrates, disseminated patches of hemorrhagic gangrene, large tissue defects and so on may be seen.

Summary

A definition and an analysis of the concept arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis (superficialis) is given. Aetiology and pathogenesis of the eruptions headed under this designation are discussed.

Zusammenfassung

Es wird eine Analyse des Begriffes Arteriolitis (Vasculitis) «allergica» cutis superficialis gegeben. Die unter diesem Begriff aufgeführten Erscheinungen werden in ihrer Ätiologie und Pathogenese diskutiert.

Résumé

Une définition et une analyse du concept de l'arteriolitis (vasculitis) «allergica» cutis (superficialis) est donnée. L'étiologie et la pathogénèse des lésions désignées par ce terme sont discutées.

References

1. Binkley, G. W.: Dermatitis nodularis necrotica. Arch. Derm., Chicago 75: 387 (1957).
2. Jansz, A.: Thesis (Groningen 1960) with a summary in English.
3. Kamp, H.; Leiker, D. L. and Frenken, J. H.: The relation between the Lucio phenomenon and cutaneous allergic vasculitis (*Ruiter*). Int. J. Leprosy 30: 138 (1962).
4. Krüger, H. und Weise, H. J.: Über klinische und histologische Beziehungen bestimmter Formen der Parapsoriasis guttata zur allergischen Vasculitis (*Ruiter*). Derm. Wschr. 140: 813 (1959).
5. Miescher, G.: Akut-entzündliche Gefäßkrankheiten und deren Auswirkung auf die Haut (vaskuläre Allergide). Arch. klin. exp. Derm. 206: 135 (1957).
6. Miescher, P.; Raymond, A. et Ritter, O.: Le rôle de l'allergie bactérienne dans la pathogénèse de certaines vasculites. Schweiz. med. Wschr. 86: 799 (1956).

7. *Ruiter, M. and Brandsma, C. H.*: Arteriolitis allergica. *Dermatologica* 97: 5/6 (1948).
8. *Ruiter, M.*: A case of allergic cutaneous vasculitis (arteriolitis allergica). *Brit. J. Derm.* 65: 77 (1953).
9. *Ruiter, M.*: Purpura rheumatica: a type of allergic cutaneous arteriolitis. *Brit. J. Derm.* 68: 16 (1956).
10. *Ruiter, M.*: Über die sogenannte Arteriolitis (Vasculitis) «allergica» cutis. *Hautarzt* 7: 293 (1957).
11. *Ruiter, M.*: Clinical and histological features of "allergic" necrotising angitides with predominantly cutaneous localization. *Proc. 11th Int. Congr. Derm.* Stockholm 1957, vol. p. II, 172.
12. *Ruiter, M. und Oswald, F. H.*: Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Arteriolitis (Vasculitis) «allergica» cutis (Purpura Schönlein, leukoklastische Mikrobide, anaphylactoide Purpura, Maladie trisymptomatique de Gougerot, Allergides nodulaires dermiques usw.). *Hautarzt* 14: 6 (1963).
13. *Ruiter, M.*: Vascular fibrinoid in cutaneous "allergic" arteriolitis. *J. invest. Derm.* 38: 85 (1962).
14. *Ruiter, M.*: Possible connection between an abnormal plasma fraction (H. P. F.) and vascular fibrinoid in arteriolitis (vasculitis) "allergica" cutis. *J. invest. Derm.* 38: 117 (1962).
15. *Ruiter, M.*: Cutaneous allergic vasculitis and its management. *Proc. 12th Int. Congr. Derm.*, Washington 1962, vol. II, p. 1061.
16. *Ruiter, M.*: The so-called cutaneous type of periarteriitis nodosa. *Brit. J. Derm.* 70: 102 (1958).
17. *Storck, H.*: Über hämorrhagische Phänomene in der Dermatologie. *Dermatologica* 102: 197 (1951).
18. *Vorlaender, K. O.*: Zur Klinik und Immunologie der entzündlichen und allergischen Gefäßerkrankungen. V. European Congress of Allergy, Basel 1962, p. 112.
19. *Wereide, K.*: Hypersensitive vasculitis of the skin. *Acta derm.-vener.* 43: 109 (1963).
20. *Winkelmann, R. K.*: Clinical and pathologic findings in the skin in anaphylactoid purpura (Allergic angitis). *Proc. Mayo Clin.* 33: 227 (1958).

Author's address: Prof. Dr. M. Ruiter, Dermatologische Klinik, Algemeen Provinciaal-, Stads- en Academisch Ziekenhuis, Groningen (Netherlands)



Arteriolitis (vasculitis) allergica cutis superficialis: 'ziekte van Ruiter'

H.B. Thio

De wetenschappelijke interesse van Maximiliaan Ruiter lag vooral op het gebied van de dermatologische ziektebeelden die gerelateerd zijn met de interne geneeskunde. Zijn naam is dan ook verbonden aan de stapelingsziekte (thesaurismosis) van Ruiter-Pompen-Wyers. Al in 1951 beschreef Ruiter in de *NTvG* in de rubriek 'Clinische lessen' de allergische "vasculitides" van de huid met uitvoerige en nauwkeurige klinische en histopathologische beschrijvingen. Vele jaren van klinisch en fundamenteel wetenschappelijk onderzoek volgden. Dit resulteerde in de publicatie in *Dermatologica* (1964;129: 217- 231), waarin hij een nieuw dermatologisch concept internationaal poneerde over Arteriolitis (Vasculitis) 'Allergica' Cutis (Superficialis). Sindsdien is de naam Ruiter verbonden aan dit ziektebeeld.

In het kort luidde zijn theorie dat de oorzaak van vasculitis allergica een bacteriële infectie is, waarbij er sprake is van een "allergische" reactie op bacteriële antigenen. Hierdoor ontstaan purpura in de huid. Op 27 oktober 1965 promoveerde collega F.H. Oswald op dit onderwerp, onder de bezielenleiding van promotor Ruiter. Dit proefschrift van 193 pagina's bevat een nauwkeurige beschrijving van 21 klinische patiënten waaronder patiënten met purpura van Schönlein-Henoch (tegenwoordig bekend onder de naam IgA vasculitis).

VASCULITIS

Vasculitis is een immuun-gemedieerde inflammatie van de bloedvaten. De basis van de huidige primaire indeling van vasculitis berust op de grootte van de bloedvaten: grote vaten, middelgrote vaten en kleine vaten vasculitis. Deze internationale classificatie werd vastgesteld in het Amerikaanse Chapel Hill in 1994, en kreeg in een conferentie in diezelfde plaats een update in 2012. De dermatoloog heeft voornamelijk te maken met de vasculitis van de kleine bloedvaten, in de vorm van meestal aan de onderbenen en voeten gelokaliseerde purpura. Vasculitis kan optreden waarbij uitsluitend de huid betrokken is, de zogenaamde cutane vasculitis, oorspronkelijk beschreven in 1964 door Ruiter; maar in de andere gevallen moet men bedacht zijn op een systemische vorm van vasculitis waarbij meerdere organen zijn betrokken zoals de nieren, de ogen, het maag-darmstelsel, de longen, het hart, de hersenen. Dit kan soms aanleiding geven tot ernstige en levensbedreigende aandoeningen. Zoals Ruiter oorspronkelijk stelde, kan een infectieus agens vaak de veroorzaker zijn van een kleine vaten vasculitis. Zo wordt IgA kleine vaten vasculitis gezien in de huidige COVID-pandemie. Maar ook geneesmiddelen kunnen dit beeld induceren. De bekendste vorm van kleine bloedvaten vasculitis is de ANCA-geassocieerde kleine vaten vasculitis (AAV). Deze vroegere

ziekte van Wegener noemt men nu granulomatosis met polyangiitis. Het syndroom van Churg-Strauss is de eosinofiele variant van granulomatosis met polyangiitis. Bij deze eosinofiele granulomatosis met polyangiitis (EGPA) speelt IL-5 een cruciale pathogenetische rol. IL-5 is immunologisch gezien de verantwoordelijke cytokine voor de proliferatie en de rijping in het beenmerg, het rekruteren en het activeren in eindorganen van eosinofielen. Vasculitis is of een primair ziekteproces of een secundair ziektebeeld ten gevolge van een andere immunologisch gemedieerde inflammatoire aandoening, zoals lupus erythematosus of reumatoïde artritis. Er zijn verscheidene pathofysiologische mechanismen in vasculitis betrokken waarbij de primair initiërende gebeurtenis(en) meestal onbekend zijn. Infectieuze en andere 'triggerende' omgevingsfactoren en een basis van genetisch bepaalde gevoeligheid vormen het pathogenetische proces dat uiteindelijk leidt tot vasculaire schade. Epigenetische mechanismen zoals methylatie van DNA, histonveranderingen in de vorm van acetylatie en niet-coderende RNA, miRNA, zijn biologisch belangrijk om specifieke omgevingsfactoren cellulair om te zetten in fenotypische effecten. Hierdoor worden het niet-specifieke aangeboren ('innate') en het specifieke adaptieve immuunsysteem geactiveerd om bloedvaten inflammatoir aan te vallen. Dit leidt tot een immunologisch gemedieerde inflammatoire vasculaire schade die uiteindelijk een dysfunctie veroorzaakt van de huid en andere organen. Systemische vasculitis wordt dan ook gekenmerkt door een gevarieerd klinisch ziektebeeld met diverse klinische manifestaties. De systemische vasculitiden zijn in de beginfase vaak moeilijk te herkennen en te classificeren. Verder diepergaand begrip van de (immuno)pathogenese van vasculitis zal moeten leiden tot vroegere ziekteherkenning en uiteindelijk ook tot de ontdekking van nieuwe, effectievere (biologische) therapieën met een goed veiligheidsprofiel.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie en Venereologie, Erasmus MC, Rotterdam

IMMUNOLOGIE VAN VASCULITIS

De geactiveerde leukocyten en het bloevatendotheel vormen de basis van alle inflammatoire processen in vasculitis. Cytokine-geïnduceerde endotheelcel-activering en leukocyten-endotheel-interacties zijn nauwkeurig gecoördineerde ontstekingsprocessen. Vorming en depositie van immuuncomplexen zijn essentieel in de pathogenese van de kleine vaten vasculitis in immunoglobuline A vasculitis (de vroegere Henoch-Schönlein purpura), anti-glomerulaire basaalmembraanziekte, cryoglobulinemische vasculitis, en hypocomplementaire urticariële vasculitis. Het is nog niet volledig opgehelderd of antineutrofiel cytoplasma antilichamen (ANCA's) gericht tegen proteïnase-3 en myeloperoxidase dawerkelijk pathogenetisch zijn in de ANCA-geassocieerde kleine vaten vasculitiden (AAV). Hoewel ANCA effecten uitoefent via neutrofielenactivatie, is er steeds meer bewijs dat monocyten, lymfocyten en de alternatieve route van het complementsysteem alle eveneens betrokken zijn bij de immunopathogenese van AAV. Bij AAV zijn er steeds meer aanwijzingen voor een pathogenetische rol van het complementsysteem. Het blokkeren van C5a is gebleken een effectieve strategie te zijn voor de behandeling van AAV. Onder de lymfocyten hebben B-cellen een centrale positie in de pathogenese van AAV omdat ze verantwoordelijk zijn voor de ANCA-productie. De AAV-ziekteactiviteit lijkt gecorreleerd te zijn met de hoeveelheid geactiveerde B-cellen. Depletie van B-cellen met de anti-CD20 rituximab is een effectieve therapie bij het induceren en onderhouden van AAV-ziekteremissie. Het is aangetoond dat na inductie van remissie met rituximab en cyclofosfamide, de terugkeer van B-cellen een terugval van AAV kan inluiden.

NEUTROFIELEN EN NETOSIS IN VASCULITIS

Neutrofielen extracellulaire traps" (NET) zijn geïdentificeerd als onderdeel van het antimicrobiële wapenarsenaal van de neutrofielen. NETosis is een belangrijk instrument van de aangeboren immuniteit, in eerste instantie bedoeld om microbiële agentia sneller en effectiever te bestrijden. NETosis is belangrijk in het veroorzaken van vasculaire schade in AAV deels via een aantal directe mechanismen, zoals het induceren van apoptosis in endotheelcellen, en deels via indirecte mechanismen, zoals het initiëren van immuuncomplex en autoantilichamenvorming. NETosis is ook belangrijk bij geneesmiddel-geïnduceerde vasculitis. Er zijn momenteel geen klinisch toepasbare, betrouwbare laboratoriummethodes beschikbaar om NETosis bij de AAV-patiënt adequaat te kunnen onderzoeken en monitoren.

RUITERLIJKE LOF

Het belang van de oorspronkelijke publicatie van Ruiter uit 1964 is dat hij voor het eerst dit beeld van kleine vaten vasculitis in de huid zo minutieus had beschreven. De kleine huidbloedinkjes waren volgens hem het gevolg van een "allergi-

sche" inflammatoire reactie op een bacteriële infectie. De oorspronkelijke histopathologische beschrijvingen zijn eigenlijk nog steeds in de kliniek belangrijk voor de clinico-histologische correlatie. Ten aanzien van de therapie moet men beseffen dat de ontdekking van hydrocortison als anti-inflammatoire medicatie pas dateert uit 1949. Decennia later kwamen de andere systemische immuunmodulerende behandelingen beschikbaar voor de behandeling van vasculitis. Met steeds meer nieuwe effectieve, veilige 'immune targeted' therapieën kunnen we nu een patiënt met vasculitis behandelen met de inzet van een 'personalized medicine' precisiestrategie.

LITERATUUR

- David RW, Jayne MD, Merkel PA, Thomas MPH, Schall J, Bekker P for the ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384:599-609. DOI: 10.1056/NEJMoa2023386
- Frangou E, Vassilopoulos D, Boletis J, Boumpas DT. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): Implications for the pathogenesis and treatment. *Autoimmun Rev*. 2019;18(8):751-60. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.011. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31181324.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb;37(2):187-92. doi: 10.1002/art.1780370206. PMID: 8129773.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715. PMID: 23045170.
- Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019(15):91-101.
- Oswald FH. Arteriolitis (vasculitis) 'allergica' cutis superficialis [diss]. Universiteit van Groningen, Groningen 195. Citation for published version (APA): Oswald, F. H. (1965). Arteriolitis (vasculitis) 'allergica' cutis superficialis. [S.n.]
- Ruiter M. Allergische vasculitides van de huid (clinische les). *Ned Tijdschr Geneesk*. 1951(95);1.11:840-50.
- Ruiter M. Arteriolitis (vasculitis) 'allergica' cutis (superficialis): a new dermatological concept. *Dermatologica*. 1964;129:217-31. doi: 10.1159/000254629. PMID: 14234635.
- Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: dermatologic addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):171-84. doi: 10.1002/art.40375. PMID: 29136340.

CORRESPONDENTIEADRES

Hok Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl



Jan Mali (1918-1996)

Carine van der Vleuten, dermatoloog

Prof. dr. Jan W.H. Mali genoot zijn opleiding (1943-1946) in de (klassieke morfologische) dermatologie te Utrecht. Via zijn leermeesters, prof. dr. E. van Leeuwen en prof. dr. J.J. Zoon, had hij zijn wortels in de Franse school; de leer der primaire efflorescenties à la Darier was hem heilig.

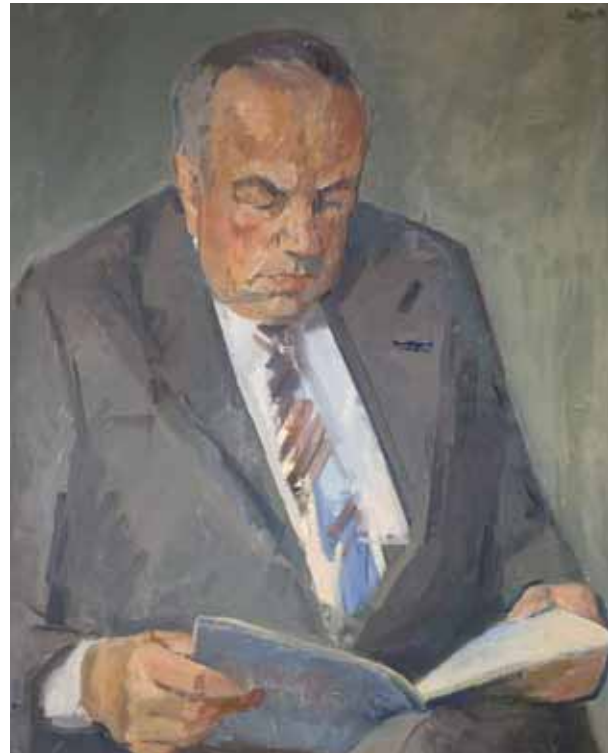
Hij vestigde zich als dermatoloog in 's-Hertogenbosch en aanvaardde in die tijd ook een parttime onderzoeksfunctie op de afdeling Fysiologie van de Rijksuniversiteit van Groningen met als focus het fysiopathologische gedrag van vaatgebieden en de daarmee samenhangende problemen rond de warmteregulatie. In zijn laatste Groningse jaar was hij als chef de clinique werkzaam op de afdeling Dermatologie bij prof. dr. M. Ruiter.

Vanuit die functie aanvaardde hij in 1957, tot zijn emeritaat in 1984, de benoeming tot hoogleraar en afdelingshoofd Dermatologie aan de Katholieke Universiteit van Nijmegen, gehuisvest in de dr. Veegerkliniek aan de Javastraat.

Vanuit zijn degelijke klinische dermatologische kennis bracht hij de primaire efflorescenties in verbinding met de dermatopathologie, fysiologie en biochemie. Mali was een verbinder van gedachten en van verschillende disciplines. Zijn denken ging niet over de bekende paden maar was origineel, gedurfd en met internationaal academisch élan.

De grote verdienste van Mali is dat hij gewerkt heeft aan een afdeling met een multidisciplinair team van clinici en niet-clinici. Aldus bouwde hij aan de banden van dermatologen met psychologen, fysiologen, farmacologen, moleculair biologen en fysici. Naast een goed lopende algemene polikliniek en kliniek, bloeide er een unit voor allergologie en arbeidsdermatologie, een unit voor flebologie en een researchlaboratorium.

Het ulcus cruris vormde een belangrijk klinisch thema waar Mali de interdisciplinaire benadering met de Medische Fysica heeft ontwikkeld. In deze context is samen met prof. dr. J.P.



Kuiper het klinisch pathologisch fundament gegeven aan de flebologie. De eerste beschrijving van het dermatologisch ziektebeeld 'acro-angiodermatitis' (pseudo-Kaposi) als een uiting van veneuze insufficiëntie kan met recht de morbus Mali-Kuiper worden genoemd.

De verbondenheid tussen enerzijds de kliniek en anderzijds zowel het epidemiologisch als het celbiologisch onderzoek is ook in de huidige tijd een actueel thema, waarbij wij als dermatologen elke dag op zoek zijn naar innovaties voor de patiënt van nu en waarin wij blijven investeren voor de patiënt van morgen.

Acro-Angiodermatitis of the Foot

J. W. H. MALI, MD; J. P. KUIPER, MD;
AND A. A. HAMERS, MD, NIJMEGEN, THE NETHERLANDS

A peculiar form of angiodermatitis (angiodermite de Favre et Chaix) due to a chronic insufficiency of the venous network of the foot with typical lesions, localization, and evolution is described. Because of a certain conformity in histology the lesions may be misinterpreted as Kaposi's Sarcoma.

DURING THE treatment of patients with chronic venous insufficiency we noted that some of them showed peculiar purple maculae and plaques on the extensor side of the digits or the foot.¹ We believe it will be useful to draw attention to these lesions again, as their true nature is often unrecognized. Therapy-resistant, smaller or larger ulcerations, sometimes painful, were seen in these plaques. Histologically, proliferation of small blood vessels, fibroblasts, purpura, and hemosiderine were observed in the stratum papillare, more or less analogous with the picture one sees in the vicinity of an *ulcus cruris* (angiodermite de Favre et Chaix) (Fig 1).

Eighteen patients we saw in the past five years are tabulated in Table 1. Males form the majority, although chronic venous insufficiency is more frequent in females.

The beginning of the lesions most frequently occurs between the ages of 30 and 40 years. All patients are suffering from a major form of chronic venous insufficiency of long standing, with frequent thrombosis or surgical treatment in the anamnesis. The lesions may vary from some pinpoint-lesions on the large digit to a plaque the size of a hand on the back of the foot with a central ulceration (Figs 2, 3, and 4).

The small lesions vary from pinpoint to lentil, coinsized or even larger lesions. They are mostly flat, sometimes elevated or even papillomatous, and are of a characteristic egg-

plant color. They occur in places where no direct pressure from within or from without is exerted on the skin. The lesions on the extensor side of the digits, for instance, end abruptly at the places where the digits press against each other or against the shoe. The flexor sides of the end-phalanges are free, but the interdigital region may show lesions. If a wide vein traverses the plaque, the skin at this place is normal. The lesions appear mostly on the first and second digits, the extensor sides of the other digits, and in a triangular region with the ground-phalanges of the digits at the base and the tarsus at the top.

Many patients show, in addition, a boomerang-shaped, reticular pigmentation on either side of the ankles centered under the malleoli, fanning out to leg and digits. In these parts a large number of small atrophic spots or small ulcerations (*atrophie blanche de Milian*) are often present. The *arteriae dorsales pedis* and *tibialis posticum* are found to be pulsating normally. Edema on the ankle or the foot occurs quite frequently.

The interpretation of the lesions presented some problems because roentgenologic investigation by phlebography and arteriography met with unexpected difficulties. Only when we got more experience in measuring the total arterial bloodflow through the limbs and the skin bloodflow using Whitney's and Hensel's method² and were able to measure, directly and indirectly, the venous pressure at different places in the limbs³ it was found possible to collect sufficient arguments to consider the syndromes as special forms of chronic venous insufficiency extending to the foot. We shall demonstrate the result of these investigations in the case of one patient.

Report of Cases

A German, forty-five years-old, who had fought in the Russian campaign and had been a prisoner in

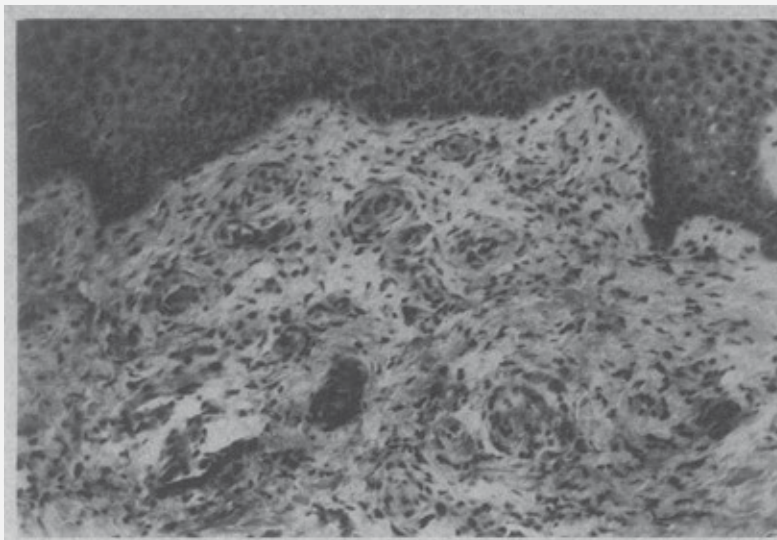
Accepted for publication June 7, 1965.

From the Department of Dermatology, R. C. University of Nijmegen.

Reprint requests to Department of Dermatology, R. C. University of Nijmegen, Javastraat 104, Nijmegen, The Netherlands (Dr. Mali).

Arch Dermat—Vol 92, Nov 1965

Fig 1.—Histology of acro - angiodermitis, showing acanthosis of epidermis, proliferation of small vessels with swollen endothelium and thick walls, and proliferation of fibroblasts (Hemosiderin).



Russia until 1950, had been suffering from thrombosis and ulcerations in both legs. On the extensor side of the first toe digits of the right foot the typical purple coloring was found, extending to the back of the foot (Fig 5). In the interdigital area and on the lateral side of the first digit, a granular defect with elevated rim was found. The patient handed us a report of a histological investigation of the lesion, describing the purpura and proliferation of blood vessels and fibroblasts. The report concluded the case to be Kaposi's sarcoma.

In view of this diagnosis we were asked if amputation was to be considered. On further inspection it appeared that the digits of the other foot showed the same lesion, although to a lesser degree. In addition the patient had varices in the interior saphenous veins of both legs with insufficient perforators at knee and ankle level. There was no edema. At the back of both feet, small atrophic lesions and hyperpigmentations were visible. Both feet also showed the boomerang-shaped pigmentation around the ankles.

The arteriae dorsalis pedis and tibiale posticum were found to be pulsating normally. Internal and

hemological investigations showed no abnormalities.

Special Investigations.—Measuring the total arterial blood-flow of the legs at mid-level at the ankles by venous occlusion, phlethysmography with Whitney's strain-gauges presented normal values.

Fig 3.—Acro-angiodermitis of digits with extension to fore-foot. Disappearance of nails from two digits.



Fig 2.—Acro-angiodermitis of the extensor faces of two digits.



Arch Dermat—Vol 92, Nov 1965



Fig 4.—Acro-angiodermatitis of four toes with extension to the forefoot, also showing pigmentation and atrophic changes.

Measuring the local skin flow at normal and purpuric skin of the ankle and with special appliers on the digits also showed essentially normal values. Reactive hyperemia after total occlusion of the leg above the systolic pressure sometimes yielded higher values for the lesions than for the normal skin. Measuring the venous pressure in a vein at the dorsum of the feet demonstrated a total insufficiency of the superficial and deep venous system of the leg, which could not be alleviated by occluding the insufficient perforators at either knee or ankle level.

Finally the venous pressure was measured at different levels of the leg, feet, and digits by measuring the volume changes with Whitney's method and converting them into venous pressure.⁸ While in normal persons the venous pressure in the digits by rhythmical elevation on the toes is reduced from 100 mm Hg to 20 mm Hg, in our patient the

Fig 5.—Acro-angiodermatitis with secondary ulcerations in patient A.



Fig 6.—Indirect measure of the venous pressure of the digit by strain-gauge plethysmography. By rhythmical movement of the fists by the investigator the blood is removed from the venous vessels of the foot resulting in diminution of pressure of the digit.

pressure remained as high as 74 mm Hg. Moreover it remained higher in the toe than in the forefoot, in contrast with normal situations.

The insufficiency of the pumping system can also be demonstrated if the investigator pumps the foot artificially with both fists (Fig 6).

In normals it is possible to reduce the tension in the (sitting) subject with 45 mm Hg from 65 to 20 mm Hg (Fig 7B). In our patient the decrease in venous pressure to be obtained in this manner was not more than 22 mm Hg (Fig 7A). In some of the patients it was impossible to obtain any reduction of the venous pressure of the digit in this manner.

From our investigations it follows that the arterial circulation in legs and feet is normal, but that the superficial and deep venous system of legs and feet is totally deficient. Whereas, normally, the legs have a sufficient pumping system as the leading veins are, as it were, embedded in the muscles, the venous system of the feet flowing out into the deep system of the legs, is much less organized. As

Symptom of Patients With Chronic Venous Insufficiency

Sex	Age	Age of Onset	Symptoms of Venous Insufficiency (CVI *)
M	35	16	Postthrombotic CVI
M	66	22	"
M	51	16	"
M	47	13	" (+ arteriosclerosis)
M	51	18	" (+ lymphangitis)
M	36	14	" (posttraumatic)
M	37	14	" (+ arteriosclerosis)
M	54	38	"
M	46	19	"
M	47	12	" (+ arteriosclerosis)
M	57	11	" (pes excavatus)
M	37	5	" (posttraumatic)
M	51	15	"
M	63	11	"
F	57	10	"
F	58	24	"
F	50	15	"
F	68	20	" (diabetes)

* CVI indicates chronic venous insufficiency.

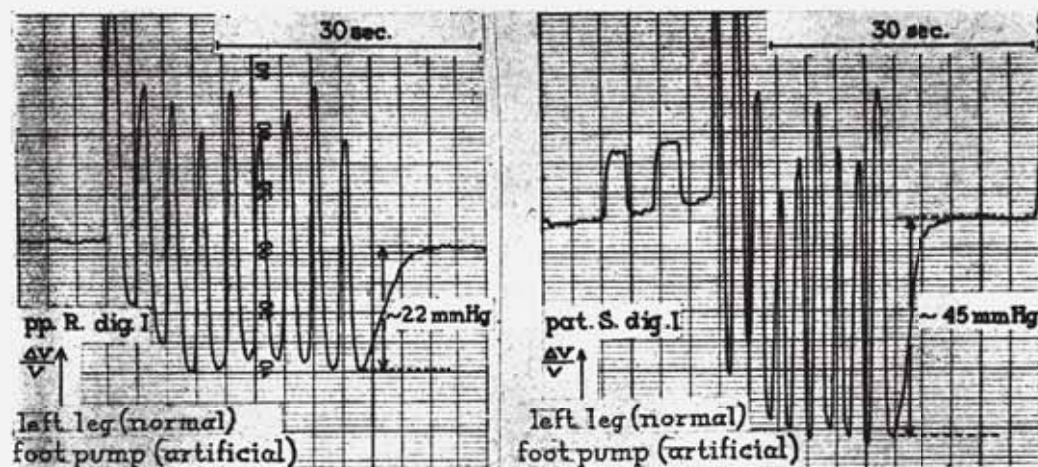


Fig 7.—Graphs of the volume changes of the digit (recalculated in pressure difference) by passive pumping of the feet. a) Patient A b) Normal subject.

the skin vessels do contain all kinds of anastomoses, it must be assumed that, normally, the pumping system in the feet is kept going by the walking movement which, together with the tight structure of the foot tissue, enables the venous blood to reach the deep venous system of the leg.

Comment

Clinical and functional investigations and the effect of therapy, together form rather stringent arguments to consider the syndrome here described as a peculiar manifestation of chronic venous insufficiency. The pathological-anatomical investigation shows a picture which is very much Favre's and Chaix's angiodermatitis.⁴ One has, however, the impression that the proliferation of bloodvessels is more outspoken than in the manifestations of the angiodermite of the legs in the vicinity of an *ulcus cruris*. This may be due to the peculiar anatomy of the blood vessels of the akra with their preponderance of arterio-venous anastomoses. As chronic edema of the ankles results in a proliferation of fibroblasts and collagen, it may be possible that the same factor causes proliferation of small blood vessels in the akra. This consideration may gain weight as one considers that other dermatological lesions of the akra (*chondrodermatitis nodularis helices*, *clavus*, *granu-*

loma teleangiectaticum) show analogous proliferation. Moreover, the relatively high oxygen content of the blood may play a role, analogous to what happens in *retrolental fibroplasia*.

It is understandable that with this histological picture a pathologist, who does not know the clinical lesions of the patient, will, in these cases, consider the diagnosis of Kaposi's sarcoma. We believe it happened in six of 16 cases of so-called "Kaposi's sarcoma" which have been demonstrated since 1900 in clinical meetings of the Netherland's Association of Dermatologists. However, if the histological picture is considered as only one element of the whole syndrome, it is evident that one should, at the most, speak of a "Kaposiform" lesion, due to a chronic venous insufficiency of the feet.

REFERENCES

1. Favre, M.: *Nouvelle Pratique Dermatologique* V, Paris: Masson 1941, p 413.
2. v.d. Staak, W.: Experiences With the Heated Thermocouple Method for Measuring Blood Flow Through the Skin, *Nederl T Geneesk* 109: 1688, 1965.
3. Kuiper, J.P.: Venous Pressure Determination, *Nederl T Geneesk* 109:1689, 1965.
4. Chaix, A.: *La dermite pigmentée et purpurique des membres inférieurs. Lésion pré-érosive des ulcères dits variqueux*, (Thèse de Lyon, 1926).



Acroangiodermatitis van Mali, 'pseudokaposi': nog een aandoening in 2021?

M.B. Visch¹, M. van de Loo², C. van Montfrans³

In 1965 publiceerden Mali en Kuiper in het artikel *Acro-angiodermatitis of the foot* een ongewone variant van angiodermatitis: een klinisch beeld te relateren aan chronisch veneuze insufficiëntie (CVI). [1] Zij beschreven paarse, livide, auberginekleurige maculae en plaques, specifiek zichtbaar op de voetwreef en de extensorzijde van de voeten, waarbij de drukpunten en distale phalangen kenmerkend werden gespaard (figuur 4 uit het oorspronkelijke artikel). In deze maculae en plaques konden zich therapieresistente en zeer pijnlijke ulcera ontwikkelen. Histopathologie toonde proliferatie van kleine bloedvaten, fibroblasten, purpura en hemosiderine deposities, hetgeen ook optrad bij een kaposisarcoom. Om die reden typeerde men deze ongewone variant van angiodermatitis ook wel als een 'kaposiforme' laesie.

In hun artikel beschreven Mali en Kuiper een case series van 18 patiënten met een acroangiodermatitis van de voeten, deels uitbreidend naar enkelregio. Het betrof met name patiënten tussen de 30 en 40 jaar, met in de voorgeschiedenis CVI, multiple operaties of een meermaals doorgemaakte diepe veneuze trombose. Aanvullende diagnostiek toonde geen perifeer arterieel vaatlijden; er bleek echter wel sprake van een verhoogde perifeer veneuze druk. De perifeer veneuze druk was - in tegenstelling tot wat men zou verwachten - hoger in de tenen dan in de voorvoet. Bij één van de patiënten werd een perifeer veneuze druk van 74mmHg gevonden, deze teendruk werd echter indirect gemeten via plethysmografie, hetgeen de accuraatheid ter discussie stelt. De veronderstelde verhoogde perifeer veneuze druk kon geduid worden bij een insufficiëntie van zowel het oppervlakkige als diepe veneuze systeem. Mali en Kuiper wilde met hun case series verscheidene 'kaposiforme' laesies onder de aandacht brengen, de onderliggende pathofysiologie nader verklaren en zo verwarring ten aanzien van de diagnose voorkomen.

WAT ZIEN WE OP HET SPREEKUR ANNO 2021?

Tot zover een korte historische terugblik. Laten we de camera zwenken en de lens scherpstellen op de hedendaagse (flebologische) praktijk. We zien regelmatig mensen met gepigmenteerde en livide/erythemateuze afwijkingen op de voetruggen en rondom enkels. Een kort vragenrondje langs dermatologen laat zien dat niet iedereen de diagnose acroan-

giodermatitis of pseudokaposi kent of de diagnose stelt, laat staan regelmatig tegenkomt. Wij beschrijven hier kort 5 casus:

Casus 1

Een 65-jarige patiënte met eczeem op de onderbenen zonder flebologische klachten. Bij onderzoek valt een symmetrische hyperpigmentatie op de voeten op en is er gering oedeem van de onderbenen (figuur 1). Tevens is er sprake van doorgezakte voeten. De flebologische voorgeschiedenis vermeldt geen bijzonderheden of klachten. Duplexonderzoek toont geen afwijkingen. Een mogelijke oorzaak voor het pigment is het niet goed werken van de veneuze voetspomp door doorgezakte voeten en niet afwikkelen van de voet bij lopen met mogelijk postinflammatoire component.



Figuur 1. Hyperpigmentatie voeten zonder CVI, met detail.

Namens de domeingroep Vaten:

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate, Arnhem

² Anios Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Casus 2

Een 58-jarige man meldt zich op de poli met sinds meer dan 20 jaar spataderen van het rechterbeen, met alleen klachten van soms aanwezige zwelling van het been. Lichamelijk onderzoek laat uitgebreide varices van het rechterbeen zien met uitgebreide varices van de voet, zonder hyperpigmentatie (figuur 2). Het linkerbeen vertoont geen afwijkingen. Duplexonderzoek toont een insufficiënte saphenofemorale junctie met een insufficiënte van de vena saphena magna tot de knie. Ter hoogte van de knie een forse insufficiënte zijtak (19 mm), die over het scheenbeen loopt (9,4 mm) en een insufficiënte zijtak naar lateraal (4,5mm) en meer mediaal (5,9 mm) (C2s Ep AsGSVa,RET Pr). Hier is sprake van CVI zonder acroangiodermatitis.



Figuur 2. Voetvarices zonder hyperpigmentatie en zonder acroangiodermatitis.

Casus 3

Een 48-jarige patiënt meldt zich met plekke aan binnenzijde van de rechter enkel, dat soms opengaat. Patiënt is bekend met onder andere diabetes mellitus, hypertensie en ulcus cruris venosum in de voorgeschiedenis. Beide benen vertonen varices met aan binnenzijde van de rechter enkel een livide, erythemateuze, deels gehyperpigmenteerde, iets schilferende vlakke plaque (passend bij acroangiodermatitis) met een lenticulair ulcus erin (figuur 3). Beide voetruggen vertonen



Figuur 3. Patiënt met CVI en acroangiodermatitis rond enkel.

symmetrische hyperpigmentatie. Duplexonderzoek laat een insufficiënte zien van de distale v. saphena magna beiderzijds (C2,4a,6r,s Ep AsGSVb,RET Pr).

Casus 4

Een 63-jarige man presenteert zich met een ulcus cruris venosum aan de linker mediale malleolus. Bij lichamelijk onderzoek zien we uitgebreide zijtakvarices verlopend over zowel de boven- als onderbenen. Tevens is hyperpigmentatie pretibiaal en op beide voorvoeten zichtbaar, waarbij de distale phalangen opvallend genoeg niet zijn aangedaan. Ter plaatse van de linker mediale malleolus valt een oppervlakkig ulcus op, omgeven door een gebied met atrofie blanche (figuur 4). Venus duplex onderzoek toont insufficiënte van het diepe veneuze systeem in het linker been, te weten: reflux van de v. poplitea links, in afwezigheid van post-trombotische resten (C2r,4ab,6r,s Ep,si AdPOPv AsNSV,RET Pr). Tevens is insufficiënte van v. saphena neovascularisaties in het linkerbeen te zien, met uitgebreide zijtakvarices verlopend richting het onderbeen.



Figuur 4. Patiënt 4: PTS, atrofie blanche enkel en acroangiodermatitis en hyperpigmentatie voetruggen en tenen.

Casus 5

Een 20-jarige jongeman bezoekt de polikliniek vanwege sinds circa twee jaar bestaande asymptomatische, paarsrode bultjes op zijn voeten. Tevens bleek sprake van een erfelijke neurologische aandoening waarbij ook cardiomyopathie en een VSD defect aanwezig was. Duplexonderzoek toonde een sufficient diep veneus systeem beiderzijds. Aan het oppervlakkig veneus systeem werd echter een insufficiënte v. saphena magna distaal in het onderbeen links gezien, met tevens een insufficiënte v. perforans op circa 26cm boven de voet links (C4a,a Ep,s AsGSVb,CPV,RET Pr). Histologisch was sprake van een benigne vaatproliferatie, waarbij de HHV8 kleuring negatief was. Wij stelden de diagnose acroangiodermatitis, mogelijk veroorzaakt door een verhoogde veneuze druk bij een hartaandoening.

Eens te meer blijkt dat vergelijkbare afwijkingen uiteenlopende oorzaken kunnen hebben en dat CVI kan resulteren in geheel uiteenlopende klinische afwijkingen. Niet zonder



Figuur 5: Patiënt 5: CVI en cardiale comorbiditeit met uitgebreide acroangiokeratosis tenen.

reden luidt het advies dan ook aanvullend duplexonderzoek te verrichten bij deze groep patiënten, en bij twijfel aanvullend histologisch onderzoek te verrichten.

OVERZICHT RECENTE LITERATUUR

De huidige literatuur over acroangiokeratosis leert ons van alles, maar gelijk ook heel weinig. Opvallend is dat relatief veel artikelen uit deze eeuw van niet-Westerse oorsprong zijn. Er zijn slechts enkele recente artikelen te vinden die meer dan één patiënt beschrijven (tabel 1). [2-7]

Acroangiokeratosis wordt gezien als er sprake is van een lokaal in de voet en enkel aanwezige, langdurig verhoogde veneuze druk. Mogelijk zien wij in het Westen minder vaak deze afwijkingen omdat we de afgelopen decennia symptomatische varices beter en sneller zijn gaan behandelen, de diagnose DVT tijdig stellen en tevens adequaat behandelen met daaropvolgende compressietherapie.

In de literatuur staat beschreven dat een acroangiokeratosis ook kan voorkomen bij (arterio)veneuze malformaties, bij arterioveneuze fisteling, bij paresen en bij amputatiestompen met een suctieprothese. [8] Hierbij is ook sprake van een lokaal verhoogde veneuze druk in de voet. Een acroangiokeratosis van de hand is ook beschreven bij arterioveneuze shunts aangelegd voor nierdialyse. [9,10]

Grofweg onderscheidt men in de literatuur in 3 typen acroangiokeratosis:

- I acroangiokeratosis als uiting van langdurig CVI met afwijkingen op onderbeen of voorvoet (klassiek).

- II acroangiokeratosis als onderdeel van congenitale (arterio)veneuze malformatie (bijvoorbeeld Stewart-Bluefarm syndroom).

- III acroangiokeratosis na arterioveneuze shunting en fisteling.

Een andere hypothese omtrent de etiologie betreft de proliferatie van fibroblasten en kleine vaatjes door een hoge perfusiegraad. [8] Ook zouden de lokaal verhoogde productie van prostaglandine 1 of heparin like factor die een angiotensine activerende werking hebben, kunnen leiden tot het ontstaan van dit klinisch beeld. [8]

De differentiaaldiagnose van acroangiokeratosis bestaat uiteraard uit het kaposisarcroom. Het kaposisarcroom is een angioproliferatieve tumor van endotheelcellen, veroorzaakt door humaan herpesvirus 8, waarvan recent duidelijk is geworden dat deze vaker lijkt voor te komen bij mannen die seks hebben met mannen, maar niet HIV positief zijn. [11] Naast het kaposisarcroom bestaat de differentiaal diagnose uit CVI, stase dermatitis, angiokeratomen, purpura pigmentosa en lichen planus. Klinisch wordt ook aanvullend gebruik beschreven van dermatoscopisch onderzoek, waarbij er specifieke kenmerken zouden zijn zoals vasculair patroon met dots, witte lijnen en een regenboogpatroon. [7]

Als het klinisch beeld suspect is voor de diagnose kaposisarcroom of als er twijfel is aan de diagnose acroangiokeratosis, dan is aanvullend histologisch onderzoek noodzakelijk. Het onderscheid kan histologisch gemaakt worden doordat bij een acroangiokeratosis de vaatjes regelmatig zijn, er zijn geen 'slit-like' ruimten, gevuld met erythrocyten (karakteristiek voor kaposi), relatief weinige ontstekingsinfiltraat en de aanwezigheid van meer oedeem, extravasatie van erythrocyten en hemosiderine.

Niet iedereen doet aanvullend duplexonderzoek als kaposisarcroom is uitgesloten. In onze ogen is dat een gemiste kans. Het is noodzakelijk veneuze insufficiëntie en ander onderliggend vaatlijden uit te sluiten.

CONCLUSIE

Door acroangiokeratosis van Mali-Kuiper weer eens goed onder de loep te nemen, kijken we misschien net weer anders naar patiënten met pigmentafwijkingen op de voeten en

Tabel 1

Auteur	Jaartal	leeftijd	geslacht	locatie	Histologie	Aanvullend onderzoek/oorzaak
George ²	2010	87	M	onderbeen	PA+	Geen CVI
Mehta ³	2010	41	M	voetrug	PA+	Varices+ (duplex)
		20	M	enkel	PA+	Perforantes onderbeen (duplex)
Hughuen ⁴	2016	48 jr	V	voet	PA+	CVI en paraplegie
Dabas ⁵	2018	37 jr	M	hand	PA+	haemodialyse
		43 jr	M	been	PA+	CVI (duplex)
Chea ⁶	2019	56	M	Onderbeen	PA+	Geen duplex
		72	M	Arm	PA+	AV malformatie
ChHab ⁷	2020	16 jr	V	onderbeen	PA+	tortueuze venen, VSP insuf
		14 jr	M	voet	PA+	AV malformatie, geen CVI

onderbenen met livide verkleuringen en al dan niet zichtbare tekenen van veneuze insufficiëntie. Het betreft een extra klinische clue om patiënten met verhoogde veneuze druk te identificeren, waarbij behandeling hopelijk het ontstaan van een *ulcus cruris venosum* kan voorkomen. En misschien mogen we concluderen dat door onze huidige goede zorg voor varices en diep veneuze trombose de extreme varianten, zoals acroangiadermatitis, als uiting van chronische veneuze insufficiëntie in het Westen minder vaak voorkomen.

LEERPUNTEN

- Acroangiadermatitis is te herkennen aan paarse, livide, auberginekleurige maculae en plaques op de voetwreef en de extensorzijde van de voeten en soms doorlopend rond enkels.
- Acroangiadermatitis wordt gezien bij een verhoogde veneuze druk in de voet zoals bij een chronisch veneuze insufficiëntie, een (arterio)veneuze malformatie of arterioveneuze fistel.

TREFWOORDEN

acroangiadermatitis Mali-Kuiper - chronisch veneuze insufficiëntie – pseudokaposi

KEYWORDS

acroangiadermatitis Mali-Kuiper – chronic venous disease- Pseudokaposi

3. Mehta AA, Pereira RR, Nayak CS, Dhurat RS. Acroangiadermatitis of Mali: a rare vascular phenomenon. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Sep-Oct;76(5):553-6. doi: 10.4103/0378-6323.69090.
4. Huguen J, Bonsang B, Lemasson G, Misery L, Brenaut E. Image Gallery: Acroangiadermatitis or pseudo-Kaposi sarcoma: two cases in patients with paralyzed legs. *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):e84. doi: 10.1111/bjd.14743.
5. Dabas G, De D, Handa S, Chatterjee D. Dermoscopic features in two cases of acroangiadermatitis. *Australas J Dermatol*. 2018 Nov;59(4):e290-e291. doi: 10.1111/ajd.12820.
6. Chea EP, Rutt VL, Levin J, McClain R, Purcell SM. Acroangiadermatitis of Mali and Stewart-Bluefarb syndrome. *Cutis*. 2019 Jun;103(6):336-339.
7. Chhabra G, Verma P, Khullar G, Shruti S. Acroangiadermatitis, Mali and Stewart-Bluefarb type: Two additional cases in adolescents. *Australas J Dermatol*. 2021 Feb;62(1):e156-e157. doi: 10.1111/ajd.13386.
8. Samad A, Dodds S. Acroangiadermatitis: Review of the literature and report of a case associated with symmetrical foot ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002; 24: 558-560.
9. Brakman M, Faber WR, Zeegelaar JE, Bousema MT, van Proosdij JL, Kerckhaert JA. Venous hypertension of the hand caused by hemodialysis shunt: immunofluorescence studies of pericapillary cuffs. *J Am Acad Dermatol*. 1994 ;31(1):23-26. doi.org/10.1016/S0190-9622(94)70129-6
10. Dabas G, De D, Handa S, Debajyoti C. Dermoscopic features in two cases of acroangiadermatitis. *Australas J Dermatol*. 2018; 59; e290-e291. doi: 10.1111/ajd.12820
11. Derickx LAJ, Houwing RH, Van Bergen BH, Van der Horst J, De Vries HJC. Een nieuwe vorm van het kaposisarcroom. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2021;165:36-9.

LITERATUUR

1. Mali JWH, Kuiper JP, Hamers AA. Acro-angiadermatitis of the foot. *Acta Derm*. 1965;92:515-8.
2. George M, Carr RA, Gee BC. Acroangiadermatitis of Mali. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Apr;35(3):e94-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03730.x.

CORRESPONDENTIEADRES

Birgitte Visch

E-mail: bvisch@rijnstate.nl



Jan D. Bos (1951-2020)

Menno de Rie, dermatoloog

Jan Dositheus Bos, geboren op 13 september 1951 in Leiden, studeerde geneeskunde in Rotterdam. Bos promoveerde in 1981 op een proefschrift over de immunologische aspecten van syfilis. Na de voltooiing van zijn opleiding werd hij als staflid verantwoordelijk voor de subafdeling Klinische Immunologie en Allergologie. Al op 39-jarige leeftijd volgde de benoeming tot hoogleraar in de Dermatologie en Venereologie en afdelingshoofd van de Afdeling Dermatologie van het AMC. Bos werkte nauw samen met professor Kapsenberg van de afdeling Celbiologie en Histologie van het AMC. Bos en Kapsenberg waren een van de eersten die de aanwezigheid en het belang van de T-cellen aantoonde in de normale en aangedane (psoriasis)huid, wat uiteindelijk leidde tot het concept 'Skin Immune System'. In 1990 verscheen het gelijknamige tekstboek. Bos bleef zijn hele werkzame leven betrokken bij het immunologisch onderzoek en de behandeling van psoriasis. Later in de jaren negentig kreeg hij ook belangstelling voor atopisch eczeem. Hij lanceerde de 'millennium criteria' en introduceerde het begrip atopiforme dermatitis.

Gedurende zijn carrière ontving hij vele onderscheidingen van buitenlandse dermatologische verenigingen: in Polen (1991), Hongarije (1992), Schotland (1996) en Duitsland (2001). Eervolle benoemingen bleven niet uit: Fellow of the Royal College of Physicians Edinburgh (FRCP Edin) en het Royal College of Physicians London (FRCP London). Daarnaast was hij visiting professor van de Universiteit van Michigan en de Massachusetts Medical School. Jan Bos was uitermate productief met ruim 330 publicaties en meer dan 50 promoties.

Jan Bos was een bijzondere man die wispelturig kon zijn. Hij nam geen blad voor de mond, wat niet altijd als prettig werd ervaren. Daarnaast kon hij ook uitermate charmant en



behulpzaam zijn. In 2009 werd hij getroffen door kanker en in datzelfde jaar overleed zijn vrouw Anke. Deze schok kwam hij niet goed te boven waarna hij aftrad als afdelingshoofd in 2011. Aansluitend daarop kreeg hij de eervolle aanstelling als AMC-hoogleraar. In 2013 hertrouwde hij. Zijn laatste publieke optreden was op 15 december 2017 toen hij de Chanfleurypenning in ontvangst mocht nemen. Jan Bos stierf op 22 januari 2020, na een hersenbloeding.

review

The skin immune system: progress in cutaneous biology

Jan D. Bos and Martien L. Kapsenberg

The skin is an active, and in many ways unique, immunological micro-environment quite different from the other primary interfaces between the body and the environment (namely the mucosae). Here Jan D. Bos and Martien L. Kapsenberg identify the components of the skin immune system and describe the inflammatory and immunological responses that they can mount. New findings with regard to the immunophysiology and physiopathology of the human integument are emphasized.

The skin immune system (SIS) has been defined as the cutaneous complexity of interacting immune response-related cells¹. Its cellular components, humoral factors and major pathological responses were recently reviewed², but several areas of interest emerged subsequently. These include the identification of keratinocytes as producers of a wide variety of cytokines upon nonspecific stimulation; the description of the 'dermal perivascular unit' as a major site of inflammatory and immunological reactivity; phenotypic and functional delineation of skin T cells, with new data pointing to the existence of skin seeking T cells; and a more precise definition of epidermal Langerhans cells as a unique subpopulation of antigen-presenting dendritic cells.

The concept of cutaneous immunobiology

According to Silverstein³, Alexandre Besredka was first to point to the existence of organ-specific immunity, early in this century. While working in the Institut Pasteur with the cellular immunologist Ilya Metchnikoff, Besredka wrote at least two books on the subject^{4,5}. In 1970, Fichtelius and co-workers published a classic but unconfirmed article in which they suggested the skin to be a first-level lymphoid organ, comparable to the primary lymphoid tissue thymus⁶. They referred to lymphoepithelial microorgans in the skin of newborns and human fetuses, which were detected at obvious and potential orifices of the body, such as under the nails, in the preputial fornix, in the fornix vaginae, at the conjunctival fold, around the glandular tissue of the external ear canal, around the pilosebaceous units of the lower ear lobes as well as scrotal skin, and around the primitive mammary gland tissue. These collections of lymphocytes were suggested to reflect lymphoid educational environments in which systemic immunity to exogenous agents was formed and in which cells were educated to discern self from nonself antigens. In adults, these lymphoid accumulations may recur and are then diagnosed as benign lymphoproliferative skin tumours (benign cutaneous lymphoma, lymphadenosis cutis benigna and many other variants). For dermatologists, this still forms a most attractive hypothesis as to the origin of certain rather

common, nonmalignant ('reactive') lymphoid proliferative cutaneous diseases. However, the concept of the skin as a first-level lymphoid organ has not been substantiated.

Streilein subsequently defined the skin-associated lymphoid tissues (SALT) to include keratinocytes, the epidermally localized Langerhans cells (LCs) as antigen-presenting cells (APCs), the skin-seeking T cells (suspected to exist since the first observations on cutaneous T-cell malignancies), the endothelial cells of the skin (that direct the skin-seeking cells into the dermis), and the skin-draining lymph nodes, the latter being the site of induction of immunity by antigens that have been processed and transported by LCs^{7,8}. Later, Streilein extended his concept of SALT by defining two subsystems, endoSALT and exoSALT⁹. In this subdivision, the dendritic epidermal TCR $\gamma\delta$ -expressing T cells that have been identified in mice are crucial, but the human equivalent of this population has as yet not been identified.

In 1986, we proposed the term 'skin immune system' (SIS) which is now understood to describe the complexity of immune response-associated cells and humoral factors present in normal human skin. Table 1 summarizes the cellular and humoral constituents of the SIS.

Langerhans cells – unique dendritic cells

The term dendritic describes a number of different cell types that share a dendritic morphology. Apart from the dendrites of cutaneous nervous system cells, other cells of skin with a dendritic appearance include pigment forming melanocytes, Merkel cells (which possibly possess neuroendocrine functions), tissue macrophages, dermal dendrocytes, indeterminate cells and LCs. In immunology, dendritic refers to a particular subset of APCs with wide distribution throughout the body. Steinman and Cohn¹⁰ were the first to use the adjective dendritic to describe a cell population isolated from mouse spleens that had potent antigen-presenting capacity and a dendritic morphology *in vitro*.

It has been proposed that immune response-associated dendritic cells can be divided into three major subsets¹¹: first, lymphoid dendritic cells – cells in

© 1993, Elsevier Science Publishers Ltd, UK. 0167-5699/93/\$06.00

Table 1. Cellular and humoral constituents of SIS

Cellular	Humoral
Mainly related to innate immunity	
Keratinocytes	Fibrinolysins
Tissue macrophages	Antimicrobial peptides
Monocytes	Complement peptides
Granulocytes	Eicosanoids
Mast cells	Neuropeptides
	Cytokines
Mainly related to acquired immunity	
Langerhans cells	Secretory immunoglobulins
Tissue dendritic cells	Interleukins, interferons
T cells	Colony stimulating factors
Endothelial cells	Other cytokines (TGF, TNF)

lymphoid environments, such as interdigitating (reticulum) cells of lymph nodes and veiled cells in afferent lymph vessels. In the skin, these occur in certain types of relatively uncommon benign lymphocytic cutaneous tumours. Secondly, tissue dendritic cells – cells of connective tissue, including indeterminate cells and dermal dendrocytes. Third, given the unique position of similar cells in the stratified squamous epithelium of the epidermis, they are best described as epithelial dendritic cells, of which LCs are the major representative.

These dendritic cell subpopulations are thought to be interrelated and to represent various differentiation stages of one unique bone-marrow-derived cell line, which is closely related to cells of the monocyte-macrophage lineage. On the basis of observations in mice, Schuler and Steinman suggested that LCs might be precursors of lymphoid dendritic cells, since *in vitro* propagation was associated with a profound increase in antigen presenting and accessory functions, loss of some LC-specific markers, and expression of cell-surface antigens found on lymphoid dendritic cells¹². They hypothesized that LCs might form the dormant pool of precursors of all dendritic cells of the body.

Table 2. Cytokines produced by human keratinocytes *in vitro*

Interleukins	IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8
Colony stimulating factors	IL-3, GM-CSF, G-CSF, M-CSF
Interferons	IFN- α , IFN- β
Tumour necrosis factors	TNF- α
Transforming growth factors	TGF- α , TGF- β
Growth factors	Platelet-derived growth factor, Fibroblast growth factor

IL-1: interleukin 1; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony stimulating factor; G-CSF: granulocyte colony stimulating factor; M-CSF: monocyte colony stimulating factor; IFN: interferon; TNF: tumour necrosis factor; TGF: transforming growth factor. (Adapted from Ref. 15.)

The phenotypic transition of LCs in culture is accompanied by a remarkable change in function. Freshly isolated LCs are very efficient in processing intact proteins but are relatively poor presenters of the peptide fragments of these proteins; cultured LCs do not process efficiently but can present preprocessed proteins to T cells extremely well. These observations support the widely accepted sequence of events that LCs trap antigens in the epidermis, and carry the antigen to the draining lymph nodes where they present the peptide fragments, as lymphoid dendritic cells, to T cells. However, it might well be possible that the observed functional changes during *in vitro* propagation might be related to the recovery of LCs from the trypsinization procedure used during their preparation^{13,14}.

Cytokine production by keratinocytes

Together with the biochemical and biological definition of immunologically relevant autocrine, paracrine and exocrine proteins, such as interleukins (ILs), interferons (IFNs), colony stimulating factors (CSFs), tumour necrosis factors (TNFs), growth factors (GFs), and various other cytokines, it became apparent that the principal cell of the epidermis, the keratinocyte, could function as a major source of many of these molecules¹⁵.

It was first notified that keratinocytes have immunological capability when various effects on maturation of T cells in coculture experiments were demonstrated. It was then discovered that keratinocytes phagocytose *in vitro*, and that the continuous uptake of melanosomes produced by epidermal melanocytes may be an *in vivo* equivalent of this. Keratinocytes have also been suggested to have accessory cell functions, perhaps even antigen-presenting capacity¹⁶. Gaspari *et al.*^{17,18} have shown that hapten-modified MHC class II⁺ keratinocytes may generate downregulating signals that can interfere with the induction of contact hypersensitivity.

The list of cytokines that keratinocytes are capable of secreting into the extracellular fluid of the epidermal compartment is impressive (Table 2). Most of these factors are not constitutively produced *in vivo*, but can be induced by a variety of nonspecific stimuli, including chemicals that induce irritant dermatitis, ultraviolet irradiation, tumour promoting agents, epithelial trauma, and other types of injury. It is possible, therefore, that keratinocytes are involved in many different inflammatory and immunological skin diseases, as nonspecific activators responding to a wide variety of injurious events. According to Barker *et al.*¹⁹, keratinocytes act as pro-inflammatory signal transducers, responding to nonspecific external stimuli with the production of inflammatory cytokines, adhesion molecules, and chemotactic factors. In this way, the SIS is readied for specific immune reactions against (neo-)antigens produced in the initial, nonspecific, epidermal stimulation stage (Fig. 1). As described above, this nonspecific upregulating activity of keratinocytes may be accompanied by immunologically-specific downregulating effects on delayed-type hypersensitivity skin reactions.

The dermal perivascular unit

Histologically, the perivascular area of postcapillary venules of papillary dermis, deep dermis, and skin appendages contains the highest concentration of immune response-related cells of the integument. At these sites, close to the endothelial cells and pericytes of the vasculature, mast cells, monocytes and macrophages, and T cells are frequently present. In addition, tissue dendritic cells, which may be related to LCs, may be observed^{20,21}. In many inflammatory skin diseases, these perivascular reactivity centres expand into perivascular cuffs. These are especially apparent in dermatological diseases, such as polymorphous light eruption, Jessner's lymphocytic infiltrate, morbilliform drug eruptions, cutaneous lupus erythematoses, erythema exudativum multiforme, lymphocytic vasculitis, and others.

It might be argued that these reactivity centres, which contain all the elements necessary for a vigorous immune response, are not skin-specific. What discriminates them, however, is their close proximity to the epidermis, from which a large array of cytokines bombard these sites upon any epithelial injury. As a result, endothelial cells increase expression of the adhesion molecules necessary for leucocyte immigration from the circulation, as described above.

T cells of human skin

An essential feature of the SIS, the presence of substantial numbers of T cells in normal skin, was not appreciated until monoclonal antibodies (mAbs) enabled their detection and localization. The total number of T cells thus present in normal human skin is, in an adult, around 4 billion, over 90% of which are localized in the dermal perivascular units²². Immunophenotyping has revealed that a subset of these perivascular T cells is activated and that they are mainly of the memory phenotype²³.

In peripheral blood, a subset of T cells expresses cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), as defined by the monoclonal antibody HECA-452 (Ref. 24). HECA-452 recognizes a 200 kDa cell surface glycoprotein which is present on approximately 16% of peripheral blood T cells. Over 85% of cutaneous inflammatory T cells from different dermatological diseases express HECA-452, as compared to less than 5% of T cells at uninvolved extracutaneous tissue sites. Subsequently, it was suggested that the counterstructure for this T-cell antigen may be associated with E-selectin (formerly known as endothelial cell leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1))²⁵. Thus, E-selectin may act as an adhesion molecule or vascular addressin for a specific subset of skin-homing memory T cells²⁶. A precise study revealed that in normal human skin, 43% of T cells express CLA²⁷.

Epidermal T cells are a distinct component of the SIS. Following the recognition of the $\gamma\delta$ T-cell receptor, it quickly became apparent that the epidermal dendritic cells previously observed in mouse epidermis expressed these receptors, as a result of which they were renamed dendritic epidermal T cells (DETCs)²⁸. Human epidermal T cells, however, are not dendritic and the proportion of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells is not substan-

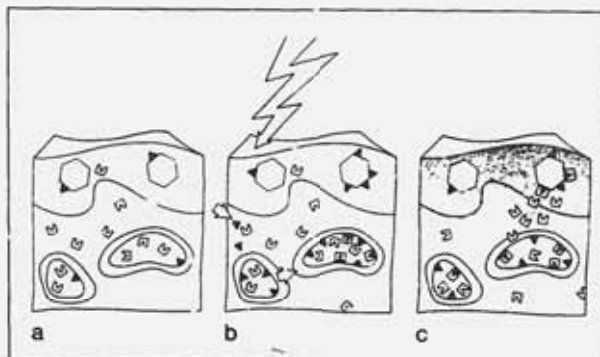


Fig. 1. (a) The expression of adhesion molecules by keratinocytes and endothelial cells is low in normal human skin. (b) In the initial phase of non-specific cutaneous inflammation, which is initiated by non-specific stimuli (flash arrow), keratinocytes release IL-1 and TNF- α , and express ICAM-1. IL-1 and TNF- α activate dermal vascular endothelium, which upregulates expression of addressins (closed triangles) ICAM-1, E-selectin, and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), some of which may become detectable in interstitial fluid or even in peripheral circulation (open arrow). These events allow adhesion of circulating leucocytes (open v-shaped figures), especially granulocytes and memory T cells to the dermal endothelium. (c) Concomitant keratinocyte secretion of IL-1 and IL-8 provide a chemotactic concentration gradient (shaded area), particularly for T cells inducing migration into the epidermis (modified from Barker et al.¹⁹).

tially different from that observed in normal human peripheral blood^{29,30}.

Immunophenotyping of the T cells of the integument is now being complemented by functional studies, especially in cutaneous disease. For example, T cells can be isolated from inflamed skin and cloned in an antigen-independent fashion by limiting dilution, and the antigen specificity, cytokine secretion profiles and cytolytic capacity studied in detail. By this method, it has been established that the T cells infiltrating the integument in allergic skin disorders, such as contact allergy and atopy, have distinct lymphokine secretion profiles³¹⁻³³.

Epilogue

Some of the most important functional features of SIS now recognized are summarized in Table 3. Many of these are unique to the skin. In addition to what is reviewed above, the nature of autoantigens involved in autoimmune bullous dermatoses, such as pemphigus and pemphigoid, have been identified. Also, the array of dermatological treatment modalities has been substantially extended with the introduction of new immunotherapies (cyclosporins, FK506, experimental monoclonal antibody immunotherapy, extracorporeal photopheresis) for the treatment of scleroderma, psoriasis, atopic dermatitis, pyoderma gangrenosum, lichen planus and many others.

Many of the skin-specific features of the SIS are related to its superficial location and the fact that it is continuously challenged with antigen. The skin shares its continuous exposition to exogenous antigens and infectious agents with the respiratory and gastrointestinal tracts. However, exposure to sun rays, especially ultraviolet irradiation, is unique and photoimmuno-

Table 3. Functional aspects of SIS

Continuous exposure to environmental agents, including biologically significant sun rays (photons), biochemically reactive toxins and antigens, and infectious agents
Epithelial pro-inflammatory response to various stimuli
Epithelial homing of dendritic cells (LCs)
Induction of primary immune responses to certain antigens, following migration of antigen-trapping APCs (LCs)
Expression of immunity to known antigens
Induction of tolerance to certain antigens
Continuous challenge by endogenous immune complexes
Endothelial cell-directed immune response amplification
Existence of recirculating pool of skin-specific T cells
Immunosurveillance in relation to tumour prevention
Known autoantigens mainly involved in cell-cell adhesion
APC: antigen presenting cell; LC: Langerhans cells.

dermatology forms an important area of research. In addition, a major difference between skin and the gastrointestinal tract is the lack of lymphoid tissue within the dermal stroma of the integument under physiological circumstances. As such, induction of immune responses does not normally occur within the skin itself. However, LCs have a significant role in the presentation of skin-derived antigens to the skin-draining lymphoid tissues.

The effector function of immune system in the skin is realized by a unique combination of pro-inflammatory, upregulating keratinocytes that prepare the dermal stroma for specific immunological activity, paralleled by a simultaneous increase in the migratory activity of antigen-trapping APCs (LCs) which induce expansion of specific lymphocytes in the skin-draining lymph nodes. These lymphocytes can then enter the skin as a result of the expression of skin-specific adhesion molecules that interact with their upregulated counterreceptors on the endothelial cells of the dermal perivascular units. Naturally, downregulation of inflammatory and immune activity must subsequently ensue, and keratinocytes may be involved in such a homeostatic process.

Our coworkers of the Departments of Dermatology, Pathology, Cell Biology and Histology are gratefully acknowledged for stimulating discussions and for their critical reading of the manuscript.

Jan D. Bos is at the Dept of Dermatology and Martien L. Kapsenberg is at the Dept of Cell Biology and Histology, University of Amsterdam, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands.

References

- 1 Bos, J.D. and Kapsenberg, M.L. (1986) *Immunol. Today* 7, 235-240

- 2 Bos, J.D. (ed.) (1990) *Skin Immune System (SIS)*, CRC Press
- 3 Silverstein, A.M. (1989) *A History of Immunology*, Academic Press
- 4 Besredka, A. (1925) *Immunisation Locale; Pensées Spécifiques*, Masson
- 5 Besredka, A. (1937) *Les Immunités Locales*, Masson
- 6 Fichtelberg, K.E., Groth, O. and Lidén, S. (1970) *Int. Arch. Allergy* 37, 607-620
- 7 Streilein, J.W. (1978) *J. Invest. Dermatol.* 71, 167-171
- 8 Streilein, J.W. (1983) *J. Invest. Dermatol.* 80, 12s-16s
- 9 Streilein, J.W. (1990) in *Skin Immune System (SIS)* (Bos, J.D., ed.), pp. 25-48, CRC Press
- 10 Steinman, R.M. and Cohn, Z.A. (1973) *J. Exp. Med.* 137, 1142-1162
- 11 Austyn, J.M. (1987) *Immunology* 62, 161-170
- 12 Schuler, G. and Steinman, R.M. (1985) *J. Exp. Med.* 161, 526-546
- 13 Teunissen, M.B.M., Wormmeester, J., Krieg, S.R. et al. (1990) *J. Invest. Dermatol.* 94, 166-173
- 14 Teunissen, M.B.M., Wormmeester, J., Rongen, H.A.H., Kapsenberg, M.L. and Bos, J.D. (1991) *Eur. J. Dermatol.* 1, 45-54
- 15 Luger, Th.A. and Schwarz, Th. (1990) in *Skin Immune System (SIS)* (Bos, J.D., ed.), pp. 257-291, CRC Press
- 16 Chu, T.C., Morris, I.F. and McLelland, J. (1990) in *Skin Immune System (SIS)* (Bos, J.D., ed.), pp. 57-87, CRC Press
- 17 Gaspari, A.A., Jenkins, M.R. and Katz, S.I. (1988) *J. Immunol.* 141, 2216-2220
- 18 Gaspari, A.A. and Katz, S.I. (1991) *J. Immunol.* 147, 4155-4161
- 19 Barker, J.N.M.N., Mitra, R.S., Griffiths, C.E.M., Dixit, V.M. and Nickoloff, B.J. (1991) *Lancet* i, 211-214
- 20 Sontheimer, R.D. (1989) *J. Invest. Dermatol.* 93, 96s-101s
- 21 Sontheimer, R.D., Matsubara, T. and Seelig, L.L. (1989) *J. Invest. Dermatol.* 93, 154-159
- 22 Bos, J.D., Zonneveld, L., Dai, P.K. et al. (1987) *J. Invest. Dermatol.* 88, 569-573
- 23 Bos, J.D., Hagenaars, Ch., Das, P.K. et al. (1989) *Arch. Dermatol. Res.* 281, 23-30
- 24 Picker, L.J., Michie, S.A., Rott, L.S. and Butcher, E.C. (1990) *Am. J. Pathol.* 136, 1051-1068
- 25 Picker, L.J., Kishimoto, T.K., Smith, C.W., Warnock, R.A. and Butcher, E.C. (1991) *Nature* 349, 796-799
- 26 Mackay, Ch.R. (1991) *Nature* 349, 737-738
- 27 Bos, J.D., Tibosch, E., De Boer, O.J., Das, P.K. and Pals, S.T. (1992) *J. Invest. Dermatol.* 98, 545s. *Ibid. Arch. Dermatol. Res.* (in press)
- 28 Koning, F., Stingl, G., Yokoyama, W.M. et al. (1987) *Science* 236, 834-837
- 29 Bos, J.D., Teunissen, M.B.M., Cairo, I. et al. (1990) *J. Invest. Dermatol.* 94, 37-42
- 30 Foster, C.A., Yokozeki, H., Rappersberger, K. et al. (1990) *J. Exp. Med.* 171, 997-1013
- 31 Heijden, F.L., van der Wierenga, E.A., Bos, J.D. and Kapsenberg, M.L. (1991) *J. Invest. Dermatol.* 97, 389-394
- 32 Ramb-Lindhauer, Ch., Feldmann, A., Rotte, M. and Neumann, Ch. (1991) *Arch. Dermatol. Res.* 283, 71-76
- 33 Kapsenberg, M.L., Wierenga, E.A., Bos, J.D. and Jansen, H.M. (1991) *Immunol. Today* 12, 392-395

Students!

Subscribe to *IT* at a discount. See Subscription order card for details.



Het huidimmuunsysteem (SIS) nader onderzocht

T. R. Matos¹, D.J. Hijnen²

Anno 2021 beschouwt men de huid niet meer als slechts een fysieke barrière maar ook als een geavanceerd immunologisch orgaan. De succesvolle bestrijding van pathogenen door *immune surveillance* van de huid en de effectorfuncties ervan worden gemedieerd door een verscheidenheid aan migrerende en 'residente' cellen, waaronder keratinocyten, dendritische cellen, macrofagen, Langerhans-cellen en T-cellen. Momenteel richt veel onderzoek in de experimentele dermatologie zich op huid-T-cellen en om die reden is het belangrijk het werk van onze Nederlandse collega prof. dr. Jan D. Bos en collega's te bespreken.

Jan Bos (1951-2020) was van 1990 tot 2011 hoofd van de afdeling Dermatologie in het Amsterdam Medisch Centrum (AMC). Hij en collega's lokaliseerden, kwantificeerden, en karakteriseerden de immunofenotypes van lymfocyt subpopulaties in de gezonde menselijke huid. [1] Hoewel de aanwezigheid van intra-epidermale lymfocyten al werd beschreven in 1922 door de Japanse onderzoeker Kondo [2], werd dit in latere publicaties niet teruggevonden en ontstond er twijfel over de relevantie van deze cellen in de gezonde humane huid. Het artikel van Bos et al. uit 1987 *The skin immune system (SIS): Distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal skin* maakte duidelijk dat er ook in de gezonde huid te allen tijde T-cellen aanwezig zijn. [1] Het daagde het eerdere paradigma uit, dat T-cellen alleen werden gerekruteerd in weefsels in geval van infectie of ontsteking. Bos et al. toonden aan dat alle lymfocyten die aanwezig zijn in een gezonde huid, CD4+ of CD8+ T-cellen zijn die meestal rond de appendices clusteren. Bos stelde het concept van een huidimmuunsysteem (SIS) voor, dat hij uitwerkte in het boek *Skin Immune System: Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology*. [3] Deze conceptuele doorbraak droeg bij aan een nieuwe generatie lymfocyt-gericht dermatologisch onderzoek, en heeft ons beiden gemotiveerd om ons te verdiepen in de huidimmunologie.

Professor Rachael Clark (Harvard Medical School, Boston), onze mentor, toonde aan dat een gezonde menselijke huid ongeveer 20 miljard T-cellen bevat. Dat betekent dat er bijna twee keer zoveel T-cellen in de huid aanwezig zijn dan in het bloed. [4,5] Die verhouding benadrukt hoe belangrijk de huidcomponent van het immuunsysteem is. Doordat de huid continu in contact staat met de buitenwereld is een goed werkend, actief immuunsysteem ter plaatse essentieel. Dat verklaart ook waarom de huid betrokken is bij vrijwel alle aandoeningen van het immuunsysteem.

In het laboratorium van Rachael Clark werd een methode ontwikkeld om T-cellen uit de huid te isoleren. [4] Door gebruik te maken van deze methode toonden we onder andere aan dat zowel de CD4+ als de CD8+ T-celpopulaties in de huid van patiënten met eczeem en psoriasis een belangrijke bijdrage leveren aan de productie van inflammatoire cytokines zoals IL-4, IL-13, IL-17 en IL-22. Eerder werd aan CD8+ T-cellen vooral een cytotoxische functie toebedeeld. Ook werden de verschillende subtypes van T-cellen in de normale huid beter gekarakteriseerd. Huid T-cellen zijn meestal CD45RO⁺ geheugen T-cellen die de huid addressinen CLA en CCR4 op hun oppervlak presenteren. [4] Afhankelijk van de lokalisatie en functionele activiteit zijn er vier typen huid T-cellen: (1) dermale residente geheugen (resident memory) T-cellen (T_{RM}), die meestal CD4 zijn, met co-expressie van CD69 en CD103. [2] epidermale T_{RM} -cellen, die CD103 zijn, en ofwel CD4 of CD8. Deze epidermale cellen hebben een beperkt proliferatief vermogen in vergelijking met dermale cellen, maar een hogere effectorcapaciteit. Niettemin zijn T_{RM} betere effectorcellen dan recirculerende T-cellen. [3] Recirculerende centrale geheugen (central memory) T-cellen (T_{CM}) zijn CCR7/L-selectine positief. [4] recirculerende migrerende geheugen (migratory memory) T-cellen (T_{MM}) die CCR7 positief en L-selectine negatief zijn. T_{CM} produceert meer cytokinen en circuleert sneller dan T_{MM} . [6] Slechts 2% van de dermale geheugen T-cellen zijn terug te vinden in de bloedcirculatie; de overige 98% blijft aanwezig in de huid. [4]

De aanwezigheid van T_{RM} in epitheelweefsel is antigeen-onafhankelijk, zij kunnen beschermen tegen herinfecties. Zelfs bij afwezigheid van circulerende T-cellen en antilichamen zijn ze zeer functioneel en blijven ze lang in de huid aanwezig, ook als de huidinfecties al zijn verdwenen. Bovendien migreert een deel van de T-cellen die door huidinfecties worden gegenereerd naar de lymfeklieren en naar andere epitheelweef-

¹ Dermatoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam

² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

sels zoals naar de darm en de longen, wat ook deze weefsels beschermt. We hebben een nieuwe beeldvormende techniek ontwikkeld die voor het eerst laat zien hoe dynamisch T_{RM} zijn. Hoewel T_{RM} -cellen het weefsel niet kunnen verlaten en dus niet in de bloedsomloop terecht kunnen komen, zijn ze constant in beweging en patrouilleren ze door de huid en stoppen ze alleen wanneer ze antigeen tegenkomen. [7]

Ontregeling van huid T-cellen kan leiden tot auto-immuunziekten en ontstekingsziekten. Een klassieke T_{RM} -ziekte presenteert zich als een terugkerende ontsteking op dezelfde anatomische locaties, met goed afgebakende grenzen. De ontsteking begint meestal snel (24 tot 48 uur) en kan verdwijnen met een ontstekingsremmende therapie; maar bij onderbreking van de behandeling komen de laesies vaak op dezelfde plaatsen terug. We hebben de pathogene T_{RM} -cellen in psoriasis geïdentificeerd [8] en T_{RM} onderzocht als een potentieel therapeutisch doelwit bij vitiligo en melanoom. [9] Mycosis fungoides en fixed drug eruption zijn ook geassocieerd met pathologische T_{RM} . De klinische kenmerken van veel andere ontstekingsziekten suggereren ook een pathogenetische rol voor T_{RM} . We hebben bijvoorbeeld recent laten zien bij patiënten, die een hematopoëtische stamceltransplantatie krijgen, dat T_{RM} -cellen van de gastheer ook bijdragen aan de acute afstoting van het transplantaat. Dit is wederom een paradigmaverschuiving; het zijn dus niet alleen de getransplanteerde bloed-circulerende T-cellen van het transplantaat die de gastheer aanvallen (graft-versus-host-ziekte), maar eigenlijk ook een host-versus-graft-ziekte. [10]

Circulerende T_{CM} spelen ook een rol in de 'immunosurveillance'. [11] Maar wanneer deze cellen pathologisch zijn zoals bij het Sezary syndroom, kunnen circulerende T_{CM} -cellen leiden tot een diffuus erytheem van de huid. Dit gebeurt omdat deze cellen – in tegenstelling tot de T_{RM} – kunnen circuleren tussen het bloed, de lymfe en de weefsels.

Bos et al. beschreven dat van de CD4-cellen in een gezonde huid, minder dan 5% aan te merken zijn als regulatoire T-cellen (Tregs). [1] Vanwege hun belangrijke rol bij het voorkomen van auto-immuniteit zijn Tregs momenteel een van de best onderzochte suppressorcellen. [12] Bos et al. hebben de expressie van FoxP3 – momenteel de belangrijkste marker voor Tregs – niet onderzocht, want het FoxP3-gen werd pas later ontdekt. Clark en Kupper, toonden in 2007 aan dat 5 tot 10% van de T_{RM} in een gezonde menselijke huid FoxP3 Tregs zijn. [13] De aanwezigheid van Tregs in de huid en niet alleen in de afvoerende lymfeklieren van de huid ziet men nu als essentieel voor het beheersen van ontsteking, zelfs onder normale omstandigheden. Tregs-disfunctie is gecorreleerd met verschillende (auto-)immuunziekten zoals psoriasis, systemische lupus erythematoses en multiple sclerose. Ultraviolette bestraling is een effectieve behandeling voor veel inflammatoire huidziekten, deels omdat het FoxP3 Tregs activeert [14-17] Tregs worden ook 'gebruikt' door verschillende vormen van huidkanker zoals het plaveiselcelcarcinoom en het melanoom, om aan 'immune surveillance' – het opruimen van (pre)maligne cellen - te ontsnappen. [18]

Samenvattend: het werk van professor Bos en collega's is misschien niet bekend bij alle dermatologen (i.o.) en jonge arts-onderzoekers in de dermatologie. De ontdekkingen en ideeën van Jan Bos en medewerkers hebben bijgedragen aan de interesse van de wetenschappelijke gemeenschap voor lymfocyten in de huid en dragen bij aan de ontwikkeling van onze kennis van huidimmunologie. Ondanks alle wetenschappelijke doorbraken sinds 1987, blijft onderzoek over huidlymfocyten essentieel om de relatie tussen deze cellen en menselijke ziekten volledig te begrijpen en om therapieën te ontwikkelen die bruikbaar kunnen zijn om deze cellen selectief te mobiliseren, te activeren of te verwijderen.

LITERATUUR

1. Bos JD, Zonneveld I, Das PK, Krieg SR, van der Loos CM, Kapsenberg ML. The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. *J Invest Dermatol.* 1987;88(5):569-573.
2. Kondo K. Studien über die Wanderzellen in der Haut. I. Mitt. über die Wanderzellen in der Epidermisschicht von Menschen und Kaninchen. *Jpn J Med Sciences.* 2:59-60 (abstract in German from the Japanese in *Kyoto Ig Z* 19:386-407, 1922)
3. Bos JD. Skin Immune System (SIS): Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology. 1990. CRC Press.
4. Clark RA, Chong BF, Mirchandani N, Yamanaka K, Murphy GF, Dowgiert RK, et al. A novel method for the isolation of skin resident T cells from normal and diseased human skin. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):1059-1070.
5. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Brinster NK, Yamanaka K, Dowgiert RK, et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol.* 2006;176(7):4431-4439.
6. Watanabe R, Gehad A, Yang C, Scott LL, Teague JE, Schlappbach C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med.* 2015;7(279):279ra239.
7. Dijkgraaf FE, Matos TR, Hoogenboezem M, Toebes M, Vredevoogd DW, Mertz M, et al. Tissue patrol by resident memory CD8+ T cells in human skin. *Nat Immunol.* 2019 Jun;20(6):756-764.
8. Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, Hamm D, Kirsch IR, Robins HS, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones. *J Clin Invest.* 2017 Nov 1;127(11):4031-4041.
9. Willemsen M, Linkutė R, Luiten RM, Matos TR. Skin-resident memory T cells as a potential new therapeutic target in vitiligo and melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019 Sep;32(5):612-622.
10. Divito SJ, Aasebø AT, Matos TR, Hsieh PC, Collin M, Elco CP, et al. Peripheral host T cells survive hematopoietic stem cell transplantation and promote graft-versus-host disease. *J Clin Invest.* 2020 Sep 1;130(9):4624-4636.
11. Gehad A, Teague JE, Matos TR, Huang V, Yang C, Watanabe R, et al. A primary role for human central memory cells in tissue immunosurveillance. *Blood Adv.* 2018 Feb 13;2(3):292-298.
12. Matos TR, Hirakawa M, Alho AC, Neleman L, Graca L, Ritz J. Maturation and Phenotypic Heterogeneity of Human CD4+ Regulatory T Cells From Birth to Adulthood and After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2021 Jan 18;11:570550.
13. Clark RA, Kupper TS. IL-15 and dermal fibroblasts induce proliferation of natural regulatory T cells isolated from human skin. *Blood.* 2007;109(1):194-202.

14. Matos TR, Sheth V. The symbiosis of phototherapy and photoimmunology. *Clin Dermatol.* 2016; Sep-Oct;34(5):538-47.
15. Matos TR, Ling TC, Sheth V. Ultraviolet B radiation therapy for psoriasis: Pursuing the optimal regime. *Clin Dermatol.* 2016; Sep-Oct;34(5):587-93.
16. Zhang D, Chen Y, Chen L, Yang R, Wang L, Liu W, et al. Ultraviolet irradiation promotes FOXP3 transcription via p53 in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2016; 25: 513–518.
17. Hegazy RA, Fawzy MM, Gawdat HI, Samir N, Rashed LA. T helper 17 and Tregs: a novel proposed mechanism for NB-UVB in vitiligo. *Exp Dermatol.* 2014; 23: 283–286.
18. Dowlatshahi M, Huang V, Gehad AE, Jiang Y, Calarese A, Teague JE, et al. Tumor-specific T cells in human Merkel cell carcinomas: a possible role for Tregs and T-cell exhaustion in reducing T-cell responses. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1879-1889.

CORRESPONDENTIEADRES

Tiago Matos

E-mail: t.matos@amsterdamumc.nl

DirkJan Hijnen

E-mail: d.hijnen@erasmusmc.nl



Marcel Jonkman (1957-2019)

Joost Meijer, dermatoloog

Marcellinus Franciscus (Marcel) Jonkman (Hengelo, 19 december 1957) behaalde zijn artsexamen aan de Rijksuniversiteit Groningen in 1984. Hij promoveerde in 1989 op het onderwerp *Epidermal wound healing between moist and dry*. Na het voltooien van zijn proefschrift volgde hij de opleiding tot dermatoloog tussen 1989 en 1993 aan de afdeling dermatologie van het UMCG onder leiding van professor J.P. Nater, waarna hij in 1993 toetrad tot de staf. In 2002 vond zijn oratie plaats als hoogleraar, in het bijzonder in blaarziekten, met als titel *Verbroken Contacten*. In 2003 werd Jonkman hoofd van de afdeling dermatologie in het UMCG.

Zijn naam was onlosmakelijk verbonden met blaarziekten, zowel in Nederland als internationaal. Deze interesse was gewekt door de patiënten die hij op de polikliniek zag met een ernstige vorm van de erfelijke blaarziekte epidermolysis bullosa (EB). In 1995 beschreef hij dat deficiëntie van het BP180 eiwit in de basaalmembraanzone de oorzaak is van een vorm van junctionele EB. In diezelfde tijd deed hij een bijzondere bevinding die een belangrijke mijlpaal van zijn carrière bleek: sommige patiënten met EB hadden specifieke gebieden van de huid waar zich nooit blaren vormden. De moleculaire achtergrond achterhaalde hij in 1996 op het lab van professor Uitto in Philadelphia. Dit fenomeen werd revertant mozaïcisme genoemd. Het onderzoek mondde uit in zijn meest geciteerde publicatie in *Cell*. In 1999 was hij medeoprichter van de Nederlandse Vereniging voor Experimentele Dermatologie (NVED). Hij publiceerde circa 500 wetenschappelijke artikelen en begeleidde 26 promovendi.

In de jaren '90 werd mede onder zijn leiding het Centrum voor Blaarziekten in Groningen opgericht, het expertisecentrum in Nederland op het gebied van patiëntenzorg en wetenschap van blaarziekten en inmiddels nationaal en Europees



erkend. Met zijn aandacht en de opzet van een multidisciplinair carrouselspreekuur maakte hij een verschil voor patiënten met EB. Ook op het gebied van autoimmuun blaarziekten verrichtte Marcel Jonkman toonaangevend onderzoek en tilde hij de patiëntenzorg naar excellent niveau.

Een andere mijlpaal was in 2016 de uitgave van een boek over auto-immuun blaarziekten voor dermatologen, geschreven door medewerkers van zijn afdeling. Marcel Jonkman overleed op 14 januari 2019, vijf maanden na het horen van een infauste prognose van pancreascarcinoom.

Revertant Mosaicism in Epidermolysis Bullosa Caused by Mitotic Gene Conversion

Marcel F. Jonkman,* Hans Scheffer,†
Rein Stulp,† Hendri H. Pas,*
Miranda Nijenhuis,* Klaas Heeres,*
Katsushi Owaribe,‡ Leena Pulkkinen,§
and Jouni Uitto§

*Department of Dermatology
University Hospital Groningen
NL-9700 RB Groningen
The Netherlands

†Department of Medical Genetics
University of Groningen
NL-9713 AW Groningen
The Netherlands

‡Department of Molecular Biology
Nagoya University School of Medicine
Nagoya-Shi 464-01
Japan

§Department of Dermatology and Cutaneous Biology
Jefferson Medical College
Philadelphia, Pennsylvania 19107

Summary

Mitotic gene conversion acting as reverse mutation has not been previously demonstrated in human. We report here that the revertant mosaicism of a compound heterozygous proband with an autosomal recessive genodermatosis, generalized atrophic benign epidermolysis bullosa, is caused by mitotic gene conversion of one of the two mutated *COL17A1* alleles. Specifically, the maternal allele surrounding the mutation site on *COL17A1* (1706delA) showed reversion of the mutation and loss of heterozygosity along a tract of at least 381 bp in revertant keratinocytes derived from clinically unaffected skin patches; the paternal mutation (R1226X) remained present in all cell samples. Revertant mosaicism represents a way of natural gene therapy.

Introduction

Type XVII collagen, alternatively named bullous pemphigoid antigen 2 (BPAG2, BP180, or HD-4), is a 180 kDa transmembrane cell-matrix adhesion molecule located in the hemidesmosomes of stratified squamous epithelia. Mutations in *COL17A1*, the gene for type XVII collagen, cause generalized atrophic benign epidermolysis bullosa (GABEB) (McKusick 22665) (Jonkman et al., 1995; McGrath et al., 1995, 1996; H. S. et al., submitted), suggesting that it plays a critical role in maintaining the integrity of the basement membrane zone. GABEB, inherited in an autosomal recessive pattern, is characterized by continuous blistering since birth with loss of hair in infancy, presence of dental anomalies, and nail dystrophy (Hintner and Wolff, 1982; Fine et al., 1991; Jonkman et al., 1996). The split level of the blisters is of the junctional type, i.e., through the lamina lucida of the dermal-epidermal basement membrane zone.

Type XVII collagen, a structural component of hemidesmosomes, is a type II transmembrane molecule with the amino-terminal globular domain orientated intracellularly (Giudice et al., 1992). The extracellular portion contains an interrupted collagenous domain, which is the reason why the protein is added to the family of collagens (Li et al., 1993). Ultrastructurally, the extracellular portion of type XVII collagen is associated with anchoring filaments, which span the lamina lucida and connect the hemidesmosomal plaque with the basement membrane (Nishizawa et al., 1993). The corresponding gene *COL17A1*, which has been mapped to chromosome 10q24.3 (Li et al., 1991), consists of 56 exons ranging in size from 27 to 390 nt, and spans 52 kb of genomic DNA (Gatalica et al., 1997).

Recently, we demonstrated a mosaic pattern of immunoreactive type XVII collagen in clusters of basal cells in patches of clinically unaffected skin in a Dutch GABEB patient, in whom the remainder of the skin demonstrated characteristic blistering from mechanical trauma (Jonkman et al., 1995, 1996). In this study, we demonstrate that the mosaic phenotype in this patient was caused by reversion of one of the mutations in the *COL17A1* gene. We also demonstrate that the reverse mutation was the result of the nonreciprocal transfer of a part of one parental allele for the other by a mechanism that is designated mitotic gene conversion. The natural gene therapy reported here has implications for the design of gene therapy, since reversion of the affected genotype to carrier genotype of approximately 50% of the basal keratinocytes appears to be sufficient to normalize the function of the skin, as noted in clinically unaffected skin patches of the patient with this autosomal recessive disorder.

Results

Demonstration of Clinical and Cellular Mosaicism

The proband was a 28-year-old female with unrelated parents. The parents, as well as seven of her siblings, were clinically normal (cf. Figure 6). She also had an older brother with a history of similar blistering, who died at the age of one year from complications of the disease. This fact rules out the possibility that the disease in the proband and its mosaic presentation (described below) were caused by a de novo mutation in one of the parental alleles, since both parents must have transmitted a mutant allele to the two affected children. The proband displayed typical features of GABEB: generalized blistering after minor trauma resulting in cutaneous atrophy, mild mucous membrane involvement, universal alopecia, pigmentary changes, dental anomalies, and nail dystrophy. There was no evidence of scarring or milia formation.

Physical examination disclosed patches of clinically unaffected skin in a symmetrical leaf-like (phylloid) pattern over the extensor surface of hands and upper arms



Figure 1. Clinically Unaffected Patches of Skin with Phylloid Pattern in the Mosaic Proband with Generalized Atrophic Benign Epidermolysis Bullosa
Patches of skin that never blister (outlined with a solid line) show normal pigmentation.

(Figure 1). These patches covered about 10% of the total body surface area. In these clinically unaffected mosaic skin patches, we could not evoke blisters, whereas the complementary skin showed blisters after gentle rubbing. Some of the clinically unaffected skin patches were new and expanded slowly with the years, while other patches had been present as long as she can remember and remained stationary.

Immunofluorescence staining with monoclonal antibodies (1D1, 1A8c) against type XVII collagen was negative in biopsy specimens of the clinically affected skin. Surprisingly, however, in the clinically unaffected mosaic patches type XVII collagen was present in approximately 50% of the basal cells, although in a slightly reduced intensity. The positive cells were in groups of about 10–50 adjacent cells (Figure 2). Staining for another hemidesmosomal adhesion molecule $\alpha 6\beta 4$ integrin showed a normal continuous pattern at the dermal-epidermal junction by dual fluorescence microscopy (Figure 2). Similarly, other basement membrane zone components, including plectin/HD-1, BPAG1, laminin-1,

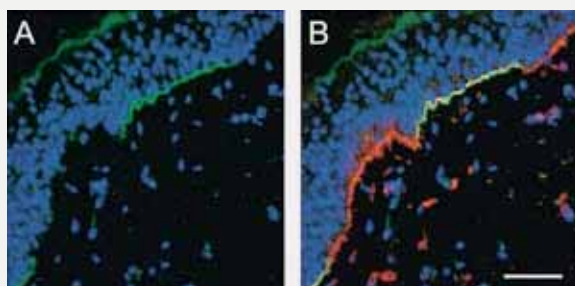


Figure 2. Micromosaicism of Type XVII Collagen-Positive Basal Cells in Clinically Unaffected Skin of the Proband

(A) Immunofluorescence microscopy with monoclonal antibody against type XVII collagen epitope shows a linear pattern along the dermal-epidermal junction with negative interruptions of approximately 150 μm .

(B) Dual immunofluorescence microscopy of the same section shown in (A) displaying type XVII collagen in green and the integrin $\beta 4$ subunit in red. Integrin $\beta 4$ is expressed by all basal cells. Yellow fluorescence is seen on sites where both antigens are present. The nuclei are counterstained in blue with bisbenzimidazole. Bar: 50 μm .

laminin-5, and type VII collagen, revealed normal staining (data not shown). Immunofluorescence for type XVII collagen in the skin of the parents was normal in a continuous pattern.

Transmission electron microscopy of the proband's fragile skin, after gentle rubbing, revealed the plane of cleavage within the lamina lucida. Perilesional skin from the affected area demonstrated the presence of a reduced number of hypoplastic hemidesmosomes, whereas in the samples of clinically unaffected skin, basal cells with normal appearing hemidesmosomes were seen adjacent to those with hypoplastic hemidesmosomes.

Essentially, all (98%–100%) of cultured keratinocytes derived from clinically unaffected skin were type XVII collagen-positive by immunofluorescence (data not shown). In vivo, however, the fraction of type XVII collagen-positive basal cells in the clinically unaffected skin was approximated 50%. Therefore, the type XVII collagen-positive keratinocytes apparently had a selective growth advantage in vitro. These cells were isolated by a fluorescence-activated cell sorter (FACS) for subsequent DNA studies. The type XVII collagen-negative cells, <2% of the cultured keratinocytes, were too few in number to allow their isolation by FACS, since this fraction was contaminated by type XVII collagen-positive keratinocytes. We therefore excluded the type XVII collagen-negative cell fraction derived from clinically unaffected skin for further genetic studies, and used the unsorted type XVII collagen-negative keratinocytes derived from clinically affected skin for comparison. Gross chromosomal aberrations were not detected by karyotyping of the proband's fibroblasts (data not shown).

Identification of the Paternal *COL17A1* Mutation

We concluded that the gene for type XVII collagen, *COL17A1*, may be the candidate gene for mutations in this patient. Consequently, we scanned *COL17A1* for putative pathogenetic mutations using the strategy based on PCR amplification of genomic DNA followed by heteroduplex analysis. In case of evidence for a sequence variant, i.e., the presence of a heteroduplex, the PCR product was subjected to direct automated sequencing. Utilizing this strategy, we found a heteroduplex in the proband's and father's PCR product corresponding to exon 51 sequence within *COL17A1* (Figure 3A). Direct sequencing of the PCR product revealed a nonsense mutation at nt 3781 (Figure 3B). Restriction enzyme analysis revealed that the paternal mutation remained present in all DNA samples of the proband (Figure 3C). The paternal mutation was therefore not involved in the mosaicism.

Identification of the Maternal *COL17A1* Mutation

Similar mutation detection strategy resulted in appearance of a band with faster mobility in the case of the proband and the mother when PCR products corresponding to exon 18 of *COL17A1* were examined (Figure 4A). Sequencing of these PCR products revealed a 1-base deletion of nucleotide A at cDNA position 1706 (Figure 4B). This mutation, 1706delA, resulted in a frameshift and a premature termination codon 54 bp

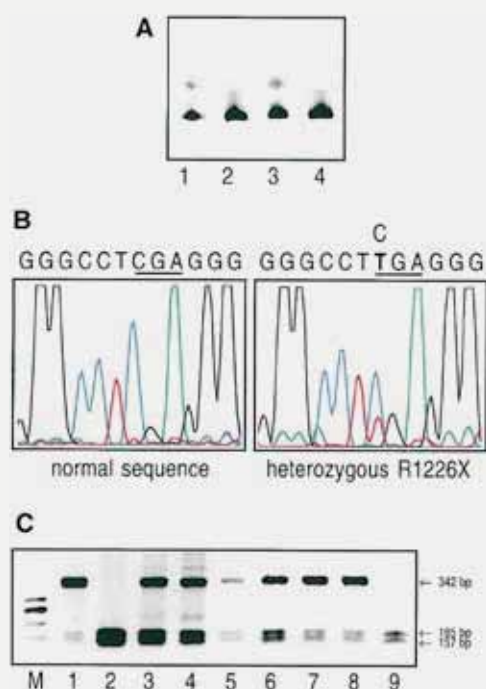


Figure 3. Identification of the Paternal *COL17A1* Mutation
(A) Heteroduplex analysis of PCR products of *COL17A1* showed a heteroduplex band DNA containing the 147 bp exon 51 segment in the father's (lane 1) and proband's (lane 3) leukocyte DNA samples, but not in that of the mother (lane 2) or the control sample (lane 4). (B) Direct sequencing of the PCR product spanning exon 51 revealed a heterozygous C-to-T transition at cDNA position 3781, which changes an arginine (CGA) to a stop codon (TGA) in the father and in the proband. (C) This mutation, designated R1226X, results in the loss of a restriction enzyme site for TaqI. The mother's (lane 2) and control PCR products (lane 9) are digested into 185 bp and 157 bp fragments, whereas the father's (lane 1) and proband's PCR products (lane 3-8) have a 342 bp band in addition to the 185 bp and 157 bp fragments, indicating heterozygosity for the mutant allele. The R1226X mutation was present in heterozygous state in DNA derived from the proband's leukocytes (lane 3), as well as in DNA derived from unsorted keratinocytes (lane 4), and type XVII collagen-positive keratinocytes (lane 5) and fibroblasts (lane 6) from proband's clinically unaffected skin, as well as from keratinocytes (lane 7) and fibroblasts (lane 8) from proband's clinically affected skin. M: PhiX 174 DNA/HaIII molecular weight markers.

downstream from the deletion. This maternal mutation was not present in type XVII collagen-positive keratinocytes from the clinically unaffected skin of the proband, in contrast to the other cell samples of the proband, including fibroblasts cultured from the same skin biopsy (Figure 4C).

The revertant keratinocytes expressed type XVII collagen in reduced amounts at the protein level (Figure 5). Thus, the proband was a compound heterozygote (*COL17A1*: 1706delA/R1226X) with a reverse mutation abolishing the maternal mutation in type XVII-positive keratinocytes (*COL17A1*: WT/R1226X).

The Molecular Mechanism of the Reverse Mutation

Analysis of a microsatellite polymorphism within intron 18 of *COL17A1* located 381 bp downstream from the maternal mutation in exon 18 revealed a loss of the

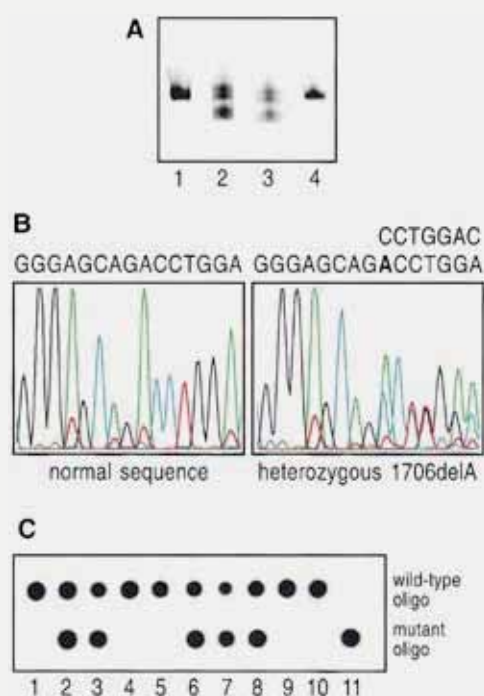


Figure 4. Identification of the Maternal *COL17A1* Mutation
(A) Heteroduplex analysis showed a shift with PCR products spanning the 222 bp exon 18 and flanking intronic sequences from the mother's (lane 2) and proband's (lane 3) leukocyte DNA, but not from that of the father's (lane 1) or the control sample (lane 4). (B) Direct sequencing of the PCR product spanning exon 18 revealed a heterozygous 1 bp deletion of nucleotide A at cDNA position 1706, resulting in frameshift in the mother's and in the proband's leukocytes. (C) This mutation, designated 1706delA, was verified by allele-specific oligonucleotide hybridization (ASO). The mutation was present in DNA derived from the mother's (lane 2) and proband's leukocytes (lane 3), and fibroblasts from the unaffected skin (lane 6), as well as keratinocytes (lane 7) and fibroblasts (lane 8) from the affected skin of the proband. A plasmid containing the mutation (lane 11) was used as control. This mutation was absent in the father's DNA (lane 1) and in DNA derived from unselected (lane 4) and type XVII collagen-positive (lane 5) keratinocytes from proband's clinically unaffected skin. DNA from a normal individual (lane 9) and a plasmid containing the wild-type sequence (lane 10) were used as controls.

maternal allele in DNA from proband's WT/R1226X keratinocytes (Figure 6). This discovery makes back mutation by insertion of the deleted single nucleotide A unlikely, since the reverse mutation involved both the maternal mutation and the neighboring intragenic microsatellite.

A possible deletion in *COL17A1* was excluded by several observations. First, PCR amplification of genomic DNA segment spanning from intron 16 to intron 19 showed only a single band (1892 bp) on agarose gel electrophoresis in all DNA samples of the proband, including leukocytes and fibroblasts, as well as 1706delA/R1226X and WT/R1226X keratinocytes (data not shown). Second, direct sequencing of these amplicons showed no nucleotide deletions, and the 1 bp polymorphism in intron 19 (Figure 6) was still present heterozygously in these PCR products. A deletion of exons 17, 18, and 19, which could shorten the protein by as much as 15 kDa, was therefore excluded. Third, a larger deletion

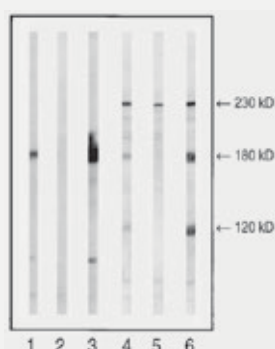


Figure 5. The Revertant (WT/R1226X) Keratinocytes Express Normal Length Type XVII Collagen Protein at Reduced Levels

Western blot of protein extracts of keratinocytes from clinically unaffected (lanes 1 and 4) and affected (lanes 2 and 5) skin of the proband, and from keratinocytes of a normal individual (lanes 3 and 6), using type XVII collagen monoclonal antibody (lanes 1–3) or serum from a patient with bullous pemphigoid (lanes 4–6). Proband's WT/R1226X keratinocytes show reduced level of normal length type XVII collagen protein of the approximate size of 180 kDa. Type XVII collagen is undetectable in 1706delA/R1226X keratinocytes. Note that a 120 kDa antigen, recognized by the bullous pemphigoid serum, is reduced in WT/R1226X keratinocytes and undetectable in 1706delA/R1226X keratinocytes.

was excluded by Western blot analysis, which revealed that keratinocytes from proband's clinically unaffected skin produced type XVII collagen of normal length (Figure 5). This apparently stable protein of normal length must be produced by a reverted allele, since both mutant alleles contained a genetic lesion predicting synthesis of an instable truncated polypeptide (McGrath et al., 1995).

Haplotype analysis of the polymorphic markers flanking *COL17A1* on chromosome 10q24.3 showed heterozygosity in the revertant keratinocytes (Figure 6). This result excludes mitotic nondisjunction and single intra-genic crossing-over between the sites of the paternally and maternally derived mutations as an explanation for the reverse mutation.

Thus, the conversion tract (segment of nonreciprocally exchanged DNA) spanned at least 381 bp extending from the maternal mutation in exon 18 to the microsatellite in intron 18. This exchange may have been caused by a double crossing-over during mitosis, which we considered very unlikely (cf. Discussion), or by a mitotic gene conversion. Due to the lack of observed heterozygosity within the sequences of introns 3 to 17, the major part of which has been sequenced, the length of the conversion tract of DNA cannot be determined with more accuracy, because loss or retention of heterozygosity cannot be analyzed. Sequencing of additional upstream intronic sequences is currently in progress.

Discussion

This study presents evidence that mitotic gene conversion of one parental mutation in the *COL17A1* gene of a compound heterozygote proband with autosomal

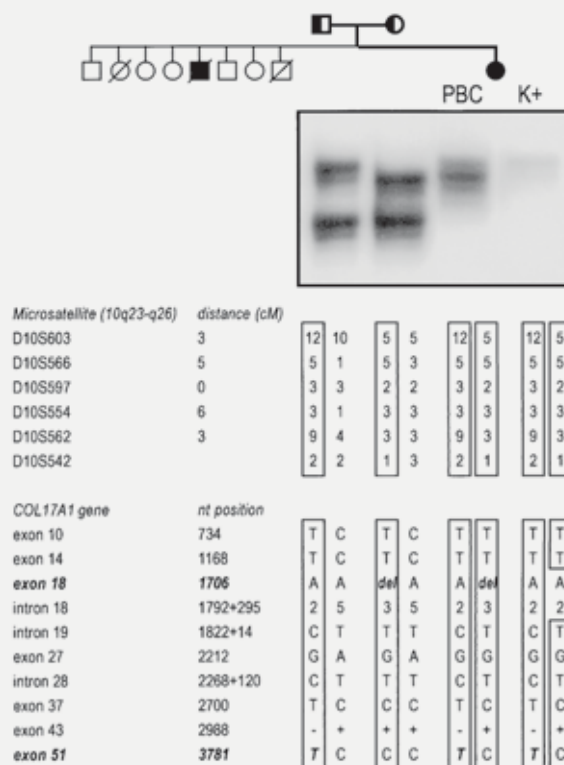


Figure 6. Loss of Heterozygosity at the Region of Maternal Mutation in the Revertant Keratinocytes of the Proband

The pedigree of the family with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa is shown (top). The *COL17A1*-CA1 microsatellite within intron 18 of the parents' and of the proband's 1706delA/R1226X peripheral blood cells (PBC) and WT/R1226X type XVII collagen-positive revertant keratinocytes (K+) run on denaturing polyacrylamide gel (middle) show loss of the maternal repeat in K+. The genetic map of the polymorphic loci is given (bottom). The microsatellite markers flanking the *COL17A1* gene (10q23–25) are indicated by 1 for the largest allele, by 2 for the next shorter allele, etc. Polymorphisms within the *COL17A1* gene are indicated by nucleotide, sensitivity for restriction enzyme, or rank number of allele size. The pathogenic mutations are typed in bold. The haplotypes that have been transmitted are boxed.

recessive junctional epidermolysis bullosa causes reversion of the phenotype in a mosaic pattern. This finding of a reverse mutation in human is remarkable, because the genetic mechanism is demonstrated to be gene conversion.

Molecular Mechanisms of Reverse Mutation in Somatic Mosaicism

Somatic mosaicism mostly refers to clinically altered patches of tissue as a result of deleterious effects of a gross chromosomal abnormality or a single gene mutation (Hall, 1988). In the event of mutation during mitosis of somatic cells that originate from a single zygote, two or more genetically different populations of cells will develop. After somatic mutation, the mosaic tissue contains mutant cells that stand out against the background of wild-type cells. Clinically, this may result in tumorigenesis (Cavenee et al., 1983) or, in the skin, lead to nevi

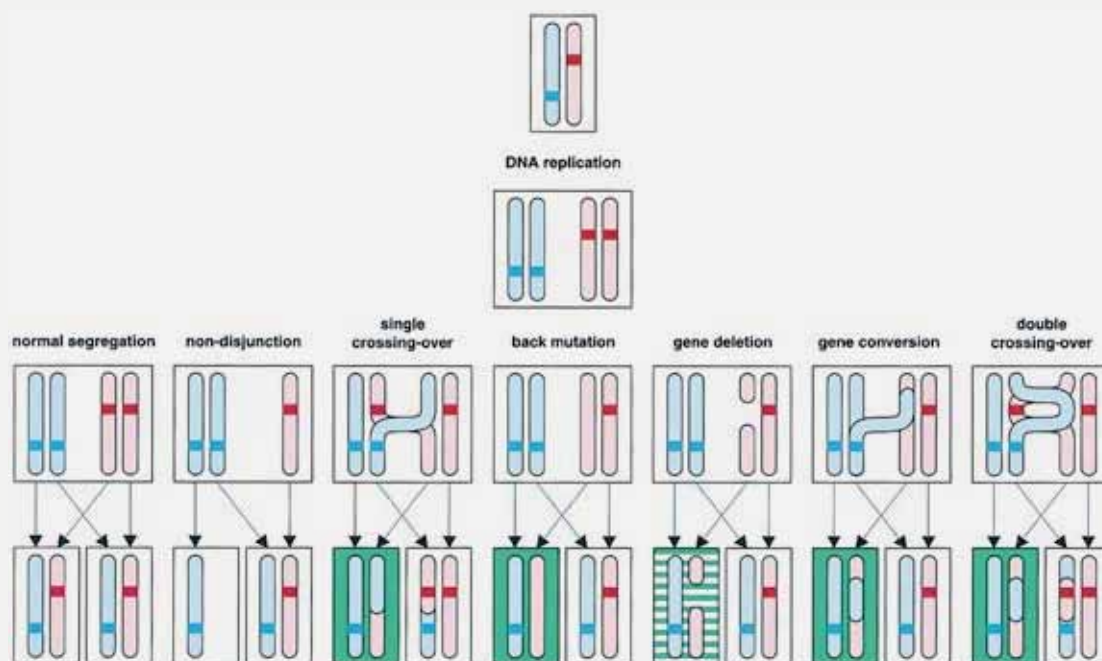


Figure 7. Diagram of Possible Mechanisms of Reverse Mutation during Mitosis in a Diploid Cell That Is Compound Heterozygous for an Autosomal Recessive Mutation

Homologous chromosomes carry the paternal (blue) or maternal (pink) mutation. In each situation, loss of heterozygosity—homozygosity or hemizygosity—is reached along the altered tract. Cells devoid of the protein are depicted white and cells with a revertant phenotype are depicted green; solid for producing functional protein, and hatched for producing semi-functional protein. Note that gene conversion and double crossing-over may result in the same revertant genotype; however, in the latter the revertant cells may theoretically be accompanied by unique sister cells. It can be anticipated that these cells will disappear due to selective disadvantage.

(Happle, 1993; Paller et al., 1994). Since this phenomenon changes the phenotype from wild-type to a mutant phenotype, we call this “forward mosaicism.”

Somatic mosaicism may also develop after somatic reverse mutation, i.e., the spontaneous correction of a deleterious mutation during mitosis. The mosaic tissue then contains revertant cells that stand out against the background of mutant cells. This condition can be designated “revertant mosaicism,” as opposed to forward mosaicism. In revertant mosaicism, but not in forward mosaicism, the parents carry the mutation.

The mechanisms involved in somatic mutation are characterized by loss of heterozygosity (Cavenee et al., 1983). Somatic cells become either homozygous at a certain locus during mitotic recombination, resulting from a (double) crossing-over, gene conversion, or reverse point (back) mutation, or hemizygous resulting from a nondisjunction or deletion (Figure 7).

Micromosaicism within Revertant Skin

Examination of the clinically unaffected skin patches of the proband revealed that approximately 50% of the basal cells expressed type XVII collagen in segments of 10–50 adjacent cells by immunofluorescence microscopy (Figure 2). These positive clusters may reflect the presence of cells supplied by divisions of revertant stem cells. One of the patients of the original GABEB family described by Hinter and Wolf (1992) also had segments of linear type XVII collagen staining in the skin (Pohla-Gubo et al., 1995). The affected members of this family

were homozygous for a frameshift mutation (4003delTC) in exon 52 of *COL17A1* (McGrath et al., 1996). In contrast to our patient, their patient had no patches of clinically unaffected skin. A possible explanation for this phenomenon might be mitotic gene deletion that restores the reading frame in one of the two alleles or alternative splicing with inframe skipping of the mutation. Either way, the result is a shortened semifunctional protein with recovered immunohistochemical staining properties in a mosaic pattern (Figure 7).

The selective advantage of type XVII collagen-positive keratinocytes was more pronounced in vitro than in vivo in our proband: the amount of revertant keratinocytes in culture was more than 98% of the total population, whereas this percentage did not reach beyond 50% in the revertant skin patches. Only the appearance of new patches later in life and their slow expansion would indicate that the selective advantage of revertant keratinocytes did also happen in vivo. The type XVII collagen-positive keratinocytes are probably monoclonal, derived from a single revertant progenitor cell, whereas the negative keratinocytes are possibly polyclonal and may derive from more than one mutant progenitor cell. It remains to be resolved why culture conditions increase the selective disadvantage of mutant *COL17A1* keratinocytes.

Thus, at the cellular level, a micromosaicism could be observed, consisting of a mixture of revertant and mutant keratinocytes in the basal cell layer in the skin patches. If this phenomenon also applies to forward

mosaicism, one may expect wild-type keratinocytes in addition to mutant keratinocytes in nevoid skin conditions.

The reversed allele in the proband was present only in keratinocytes, which derive from ectoderm, whereas it was undetectable in leukocytes and fibroblasts, which derive from mesoderm. Furthermore, the bilateral distribution of the mosaic suggests that the reverse mutation occurred before lateralization of the embryo was completed. This indicates that the reverse mutation occurred before the late blastocyst stage in the second week of development. It is formally possible, however, that fibroblast and haematopoietic progenitor cells contained also the reverse mutation but were not subject to natural selection, since type XVII collagen protein is not expressed by these cell types.

The clinical mosaic phenotype with patches of normal skin suggests that the reverse mutation led to reoccurrence of a functional type XVII collagen protein. It is well documented for *COL17A1* that the presence of a premature termination codon in both alleles leads to unstable mRNA transcripts and undetectable protein levels, similar to the findings in the proband's clinically affected skin (Figure 5, lanes 2 and 5) (Urlaub et al., 1989; McGrath et al., 1995). It is of interest that reversion of 1706delA/R1226X to WT/R1226X *COL17A1* genotype in 50% of the basal cells is sufficient to normalize skin function, even if the revertant cells produce lower amounts of type XVII collagen protein than the wild-type cells (Figure 5). Somatic gene therapy for certain genes expressed in the skin might thus be successful if half, or perhaps even less, of the basal cell population is reverted.

Somatic Reversion and Mosaicism

Somatic reversion, i.e., reverse mutation during mitosis of a somatic cell, in higher eukaryotes was first encountered in hypothalamic neurons of the Brattleboro rat, which has a homozygous frame-shift mutation in the arginine vasopressin gene (*AVR*), leading to diabetes insipidus (Van Leeuwen et al., 1989). Reverse mutation has also been documented in dystrophin-deficient *mdx* mice (Hoffman et al., 1990) and in humans with Duchenne muscular dystrophy (Klein et al., 1992). In the latter, the mechanism was demonstrated to be an in-frame skipping of the exon containing the mutation (Sherratt et al., 1993). The Duchenne mosaic phenotype was not clinically recognizable, but only demonstrable by immunohistochemistry. Back mutation (reverse point mutation), gene conversion, or single or double crossing-over are more effective than gene deletion (e.g., exon skipping), because with the former the wild-type sequence is completely restored, reestablishing protein function (Figure 7).

Recently, back mutation has been demonstrated to cause reversion to normal of a deleterious missense mutation on the maternal allele in a patient who was compound heterozygous for autosomal recessive adenosine deaminase (*ADA*) deficiency (Hirschhorn et al., 1996). According to the authors, the patient's condition progressively improved, due to the selective growth advantage of the revertant lymphocytes in vivo. Somatic

reversion has also been reported in liver nodules in patients with autosomal recessive tyrosinaemia type I caused by fumarylacetoacetate hydrolase (*FAH*) deficiency (Kvittingen et al., 1994). The molecular mechanism underlying the reverse mutation remained unresolved, although in some patients it could not be on account of intragenic gene conversion, since the mutation was homozygous.

Mitotic Gene Conversion of the Maternal Mutation on the *COL17A1* Gene Causes Epidermal Mosaicism in the Compound Heterozygous Proband

Possible mechanisms, other than gene conversion, that could account for the observed reverse mutation in our proband were excluded or found unlikely (Figure 7). Deletion was excluded by PCR amplification of an extended segment of DNA from introns 16 to 19, and by Western blot analysis showing type XVII collagen protein with normal length in revertant keratinocytes. Back mutation (reverse point mutation) was excluded by showing participation of a microsatellite in intron 18 in the reverse mutation (Figure 6). Loss of heterozygosity by single crossing-over or chromosomal nondisjunction were excluded by showing heterozygosity of flanking polymorphic markers. Theoretically, double crossing-over might account for the loss of heterozygosity surrounding the mutation, but the length of less than 5 cM of the homozygous tract makes this unlikely (Smithies and Powers, 1986). Moreover, this genetic distance of 5 cM as determined in meiotic cell divisions (Gyapay et al., 1994) can be considered as an overestimate of genetic distance in mitosis, since recombinational activity in mitosis is lower.

Our understanding of the molecular mechanisms underlying gene conversion, a metaphor used for any nonreciprocal exchange of homologous genetic information, is mainly based on studies of meiotic recombination in lower eukaryotes, in which all the products of a single meiosis can be recovered and analyzed. Gene conversion during mitotic recombination is much less well documented. Because the latter is not possible in mammals in vivo, nonreciprocity of the genetic exchange cannot formally be demonstrated. Despite this limitation, the designation "gene conversion" has been applied to exchanges observed in mammalian genomes that involve an alteration of an allele in the range of a few tens to a few thousands of nucleotides at a specific locus in such a way that an internal portion of its sequence has been replaced by a homologous segment copied from another allele or locus (Smithies and Powers, 1986).

In human, gene conversion has been postulated as an event that may occur during meiosis within several gene families (OMIM, 1996), and mostly involves intergenic exchange of DNA between pseudogene and gene, leading to forward mutation. The gene conversion observed in this study apparently occurred during mitosis, was at least in part intragenic, and led to reverse mutation.

For gene conversion, DNA breaks must occur to make sequence exchange between loci or alleles possible.

According to the model of Kourilsky, single- and double-strand breaks may lead to distinct conversion events (Kourilsky, 1986). In our proband, a double-strand break may have occurred due to gamma or other ionizing radiation in the DNA strand with the maternal allele leading to its conversion by invasion of the paternal allele. The participation of the microsatellite, located 381 bp downstream from the maternal mutation, in the conversion tract may not be coincidental. Several tetraplex recombination models have been suggested to explain mitotic gene conversion (Unrau and Johnson, 1995). Gene conversion plays a major role in controlling the stability of microsatellites in yeast (Gangloff et al., 1996). It is tempting to speculate that instability of the COL17A1-CA1 microsatellite in intron 18 might have led to DNA mismatch repair, which in turn evoked gene conversion that reverted the maternal mutation in the coconversion tract.

Experimental Procedures

Cell Cultures

Keratinocytes and fibroblasts were cultured from 8 mm punch biopsies from clinically unaffected skin and from perilesional skin of the proband. Epidermis was separated from the dermis after incubation with 0.03% trypsin, 0.01% EDTA. The harvested keratinocytes were cultured under serum-free conditions using keratinocyte growth medium (Clonetics, Inc.) according to Mitra and Nickoloff (1994).

Immunofluorescence Microscopy and Electron Microscopy

Snap frozen biopsies were taken from clinically unaffected skin (forearm) and from normal looking affected skin (forearm, upper arm, and abdomen) of the proband. Skin biopsies were also taken from the upper arm of the parents. Monoclonal IgG1 antibodies 1D1 and 1A8c were directed against the extracellular and intracellular domains of type XVII collagen, respectively (Owaribe et al., 1991; Nishizawa et al., 1993). The immunofluorescence staining procedures for dual detection of type XVII collagen (moab 1D1) and integrin $\beta 4$ subunit (moab 439-9B, gift from Dr. S. J. Kennell) have been detailed elsewhere (Jonkman et al., 1995). For immunofluorescence microscopy of cultured keratinocytes, cells were fixed with 1% formaldehyde, permeabilized with 0.5% Triton X-100, and incubated subsequently with 1A8c, fluorescein isothiocyanate-conjugated (FITC) goat anti-mouse IgG monoclonal antibody (Becton Dickinson, San Jose, CA), and FITC-rabbit anti-goat IgG monoclonal antibody (Dako A/S, Glostrup, Denmark). Bizbenzimidazole was used as blue nuclear stain. For electron microscopy, routine procedures were followed as previously described (Jonkman et al., 1992).

Isolation of Type XVII Collagen-Positive Keratinocytes

Frozen pellets of previously trypsinized cells were resuspended in ice-cold PBS. The cells were fixed with 1% paraformaldehyde and permeabilized with 0.3% saponin. 1A8c was chosen as primary antibody, since it recognizes the endodomain of type XVII collagen that remains intact after trypsinization. FITC labeling was achieved as described above. Cells were sorted on a Coulter Epics-Elite equipped with a 15 mW 488 Argon laser. With the use of a conjugate staining (omitting the primary antibody), the nonspecific staining was estimated, which was then used to define the positive population.

Western Blot

For Western blot, extracts of cultured keratinocytes of proband's unaffected and affected skin were used. SDS-polyacrylamide gel electrophoresis and blotting were performed as described before (Pas et al., 1995). The primary antibodies used were moab 1A8c and serum IgG from a patient with bullous pemphigoid. Bound antibodies were detected by subsequent incubation with either goat

anti-mouse IgG or goat anti-human IgG, followed by alkaline phosphatase-conjugated rabbit anti-goat IgG.

Mutation Detection Strategy

Genomic DNA was isolated from peripheral blood from the proband and her parents, from (sorted) cultured keratinocytes, and from fibroblasts derived from clinically unaffected skin and affected fragile skin of the proband (Miller et al., 1989). For amplification of all 56 known exons of the COL17A1 gene, primers based on the flanking intronic sequences were synthesized (Gatalica et al., 1997).

For amplification of the 147 bp exon 51 containing the paternal mutation (nucleotide positions 3725–3871 in the COL17A1 cDNA; Giudice et al., 1992), the following primers were used: sense primer, 5'-TTTCTCTCCTCCCATCACCC-3'; antisense primer, 5'-CCCTCCC ACTTAAAGGGACA-3'. The size of the expected amplification product was 374 bp. Amplification of the 222 bp exon 18 (nucleotide positions 1571–1792 in the cDNA) containing the maternal mutation utilized the following primers: sense primer, 5'-AGGAGCGAGTGTAT GGAAGG-3'; antisense primer, 5'-CAGCACATGCACACATACCA-3'. The size of the expected amplification product was 370 bp. Details of the polymerase chain reaction (PCR) has been described elsewhere (McGrath et al., 1995). Following PCR, aliquots of 5 μ l were examined on a 2% agarose gel electrophoresis.

Heteroduplex analysis was performed by conformation-sensitive gel electrophoresis on polyacrylamide gel (Ganguly et al., 1993). PCR products demonstrating heteroduplex bands (see Results) were purified using a QIAquick PCR purification kit (Qiagen) and sequenced directly by an automated nucleotide sequencer (ABI) with the same primers as were used for initial PCR amplification.

Verification of Mutations

For verification of the paternal mutation, 3781 C-to-T, which resulted in the loss of a TaqI site (TCGA), the PCR product (10 μ l) was subjected to enzyme digestion (New England Biolabs). The digestion products were electrophoresed on a 3.5% agarose gel. For verification of the maternal mutation, oligonucleotide probes covering the sites of the mutation within exon 18 were designed for allele-specific oligonucleotide (ASO) hybridization of the PCR products spanning the mutation. A standard protocol was used (Christiano et al., 1994). The probes were as follows: wild-type, 5'-GCGGGAGCAGACCTGG ACAA-3'; mutated allele, 5'-GCGGGAGCAGCCTGGACAAA-3'.

Haplotype Analysis

To detect possible crossing-over, the alleles flanking the COL17A1 gene on chromosome 10q24.3 were analyzed using microsatellite polymorphisms (Gyapay et al., 1994). The following flanking markers were used: D10S603 -3- D10S566 -5- [D10S597, D10S554] -6- D10S562 -3- D10S542. Genetic distances in centimorgans are indicated between the markers. The intragenic COL17A1 microsatellite (COL17A1-CA1) in intron 18 (position 1792+295) (Figure 6, middle) was amplified as described elsewhere (H. S. et al., submitted). The primers used for COL17A1-CA1 were: sense primer, 5'-CAGGAAAA TGGTGGTGAGAGC-3'; antisense primer 5'-TCGGAGATTCTCGCA AGT-3'.

One base pair polymorphisms in the COL17A1 gene were detected by direct sequencing and, if possible, confirmed by restriction endonuclease digestion with the same method as described by verification of the mutation. The polymorphisms examined were in exon 10, 734 T/C (BsrD I); exon 14, 1168 T/C (Ddel); intron 19, 1822+14 T/C; exon 27, 2212 A/G; intron 28, 2268+120 T/C (NlaIV); exon 37, 2700 T/C (BstU I); and in exon 43, 2988 A/C (EcoO109 I) (Gatalica et al., 1997).

To rule out gene deletion, we amplified a 1892 bp product surrounding the maternal mutation (exon 18) from intron 16 (1373–64) to intron 19 (1822+116) using the following primers: sense primer, 5'-GAGAATCTGGAGGGGAAAAGG-3'; antisense primer, 5'-AGTCAT TCAGCTCTTCATCC-3'.

In order to estimate the maximal length of the conversion tract, introns 3 to 17 of COL17A1 gene were amplified, using primers based on the flanking exonic sequences (Gatalica et al., 1997). PCR products were sequenced by an automated nucleotide sequencer (ALF, Pharmacia) with the same primers as were used for initial PCR amplification.

The research plan was approved by the medical ethics committee of the Groningen University Hospital.

Acknowledgments

Correspondence for this work should be addressed to M. F. J. (email: m.f.jonkman@med.rug.nl). We thank Geert Mesander for assistance with the FACS analysis. We appreciate the assistance in automated sequencing of Dr. Hansjörg Alder (Philadelphia) and Edwin Verlind (Groningen). Dr. Robert G. Knowlton (Philadelphia) and Prof. Jan H. J. Hoeijmakers (Rotterdam) are thanked for their helpful comments. M. J. was supported by the Royal Dutch Academy of Sciences (KNAW) on behalf of the Van Helten-Stichting, M. N. by the Jan Kornelis de Cock-Stichting (grant to M. J.), L. P. by the Dermatology Foundation and the United States Public Health Service, National Institutes of Health (grant P01-AR38923 to J. U.).

Received November 8, 1996; revised December 23, 1996.

References

- Cavenee, W.K., Dryja, T.P., Phillips, R.A., Benedict, W.F., Godbout, R., Gallie, B.L., Murphee, A.L., Strong, L.C., and White, R.L. (1983). Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 305, 779-784.
- Christiano, A.M., Anhalt, G., Gibbons, S., Bauer, E.A., and Uitto, J. (1994). Premature termination codons in the type VII collagen gene (COL7A1) underlie severe, mutilating recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Genomics* 21, 160-168.
- Fine, J.D., Bauer, E.A., Briggaman, R.A., Carter, D.M., Eady, R.A., Esterly, N.B., Holbrook, K.A., Hurwitz, S., Johnson, L., Lin, A., et al. (1991). Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. A consensus report by the Subcommittee on Diagnosis and Classification of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J. Am. Acad. Dermatol.* 24, 119-135.
- Gangloff, S., Zou, H., and Rothstein, R. (1996). Gene conversion plays the major role in controlling the stability of large tandem repeats in yeasts. *EMBO J.* 15, 1715-1725.
- Ganguly, A., Rock, M., and Prockop, D.J. (1993). Conformation-sensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base differences in double-stranded PCR products and DNA fragments: evidence for solvent-induced bends in DNA heteroduplexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10325-10329.
- Gatalica, B., Pulkkinen, L., Li, K., Kuokkanen, K., Ryyänen, M., McGrath, J.A., and Vitto, J. (1997). Cloning of the human type XVII collagen gene (COL17A1) and detection of novel mutations in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Am. J. Hum. Genet.* 60, 352-365.
- Giudice, G.J., Emery, D.J., and Diaz, L.A. (1992). Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J. Invest. Dermatol.* 99, 243-250.
- Gyapay, G., Morissette, J., Vignal, A., Dib, C., Fizames, C., Millasseau, P., Marc, S., Bernardi, G., Lathrop, M., and Weissenbach, J. (1994). The 1993-94 Génethon human genetic linkage map. *Nature Genet.* 7, 246-339.
- Hall, J.G. (1988). Review and hypotheses: somatic mosaicism: observations related to clinical genetics. *Am. J. Hum. Genet.* 43, 355-363.
- Happle, R. (1993). Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch. Dermatol.* 129, 1460-1470.
- Hintner, H., and Wolff, K. (1982). Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Arch. Dermatol.* 118, 375-384.
- Hirschhorn, R., Yang, D.R., Puck, J.M., Huie, M.L., Jiang, C.-K., and Kurlandsky, E.L. (1996). Spontaneous in vivo reversion to normal of an inherited mutation in a patient with adenosine deaminase deficiency. *Nature Genet.* 13, 290-295.
- Hoffman, E.P., Morgan, J.E., Watkins, S.C., and Partridge, T.A. (1990). Somatic reversion/suppression of the mouse *mdx* phenotype in vivo. *J. Neurol. Sci.* 99, 9-25.
- Jonkman, M.F., De Jong, M.J.C.M., Heeres, K., and Sonnenberg, A. (1992). Expression of integrin $\alpha 6 \beta 4$ in junctional epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 99, 489-496.
- Jonkman, M.F., De Jong, M.C.J.M., Heeres, K., Pas, H.H., Van der Meer, J.B., Martinez de Velasco, A.M., Niessen, C.M., and Sonnenberg, A. (1995). 180-kD bullous pemphigoid antigen (BP180) is deficient in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J. Clin. Invest.* 95, 1345-1352.
- Jonkman, M.F., De Jong, M.C.J.M., Heeres, K., Steijlen, P., Owaribe, K., Küster, W., Meurer, M., Gedde-Dahl, T.J., Sonnenberg, A., and Bruckner-Tuderman, L. (1996). Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa: either 180-kD bullous pemphigoid antigen (BP180) or laminin-5 is deficient. *Arch. Dermatol.* 132, 145-150.
- Klein, C.J., Coover, D.D., Bulman, D.E., Ray, P.N., Mendell, J.R., and Burghes, A.H.M. (1992). Somatic reversion/suppression in Duchenne muscular dystrophy (DMD): evidence supporting a frame-restoring mechanism in rare dystrophin-positive fibers. *Am. J. Hum. Genet.* 50, 950-959.
- Kourilsky, P. (1986). Molecular mechanisms for gene conversion in higher cells. *Trends Genet.* 2, 60-63.
- Kvittingen, E.A., Rootwelt, H., Berger, R., and Brandtzaeg, P. (1994). Self-induced correction of the genetic defect in tyrosinemia type I. *J. Clin. Invest.* 94, 1657-1661.
- Li, K., Sawamura, D., Giudice, G.J., Diaz, L.A., Mattei, M.-G., Chu, M.-L., and Uitto, J. (1991). Genomic organization of collagenous domains and chromosomal assignment of human 180 kD bullous pemphigoid antigen (BPAG2), a novel collagen of stratified squamous epithelium. *J. Biol. Chem.* 266, 24064-24069.
- Li, K., Tamai, K., Tan, E.M.L., and Uitto, J. (1993). Cloning of type XVII collagen. Complementary and genomic DNA sequences of mouse 180-kDa bullous pemphigoid antigen (BPAG2) predict an interrupted collagenous domain, transmembrane segment, and unusual features in the 5' end of the gene and the 3' untranslated region of the mRNA. *J. Biol. Chem.* 268, 8825-8834.
- McGrath, J.A., Gatalica, B., Christiano, A.M., Owaribe, K., McMillan, J.R., Eady, R.A.J., and Uitto, J. (1995). Mutations in the 180-kD bullous pemphigoid antigen (BPAG2), a hemidesmosomal transmembrane collagen (COL17A1), in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Nature Genet.* 11, 83-86.
- McGrath, J.A., Darling, T., Gatalica, B., Pohla-Gubo, G., Hintner, H., Christiano, A.M., Yancey, K.B., and Uitto, J. (1996). A homozygous deletion mutation in the gene encoding the 180-kD bullous pemphigoid antigen (BPAG2) in a family with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 106, 771-774.
- Miller, S.A., Dykes, D.D., and Polesky, H.F. (1989). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 16, 1215.
- Mitra, R., and Nickoloff, B. (1994). Cultivation of human epidermal keratinocytes in serum-free growth medium. In *Keratinocyte Methods*, I.M. Leigh and F.M. Watt, eds. (Cambridge: Cambridge University Press), pp. 17-19.
- Nishizawa, Y., Uematsu, J., and Owaribe, K. (1993). HD4, a 180 kDa bullous pemphigoid antigen, is a major transmembrane glycoprotein of the hemidesmosome. *J. Biochem. (Tokyo)* 113, 493-501.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). (1996). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM number: 201910: 11/14/1996. World Wide Web URL: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- Owaribe, K., Nishizawa, Y., and Franke, W.W. (1991). Isolation and characterization of hemidesmosomes from bovine corneal epithelial cells. *Exp. Cell Res.* 192, 622-630.
- Paller, A.S., Syder, A.J., Chan, Y.-M., Yu, Q.-C., Hutton, E., Tadini, G., and Fuchs, E. (1994). Genetic and clinical mosaicism in a type of epidermal nevus. *New Eng. J. Med.* 331, 1408-1415.
- Pas, H.H., De Jong, M.C.J.M., Jonkman, M.F., Heeres, K., Slijper-Pal, I., and Van der Meer, J.B. (1995). Bullous pemphigoid: serum antibody titre and antigen specificity. *Exp. Dermatol.* 4, 372-376.
- Pohla-Gubo, G., Lazarova, Z., Giudice, G.J., Liebert, M., Grassegger, A., Hintner, H., and Yancey, K.B. (1995). Diminished expression of the extracellular domain of bullous pemphigoid antigen 2 (BPAG2)

in the epidermal basement membrane of patients with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Exp. Dermatol.* 4, 199–206.

Sherratt, T.G., Vulliamey, V., Dubowitz, V., Sewry, C.A., and Strong, P.N. (1993). Exon skipping and translation in patients with frame shift deletions in the dystrophin gene. *Am. J. Hum. Genet.* 53, 1007–1015.

Smithies, O., and Powers, P.A. (1986). Gene conversions and their relation to homologous chromosome pairing. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 312, 291–302.

Unrau, P., and Johnson, J.P. (1995). Can tetraplex recombination models explain observations in induced mitotic gene conversion. *J. Theor. Biol.* 177, 73–86.

Urlaub, G., Mitchell, P.J., Ciudad, C.J., and Chasin, L.A. (1989). Non-sense mutations in the dihydrofolate reductase gene affect RNA processing. *Mol. Cell. Biol.* 9, 2868–2880.

Van Leeuwen, F., Van der Beek, E., Seger, M., Burbach, P., and Ivell, R. (1989). Age-related development of a heterozygous phenotype in solitary neurons of the homozygous Brattleboro rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 6417–6420.

GenBank Accession Number

The GenBank accession number for the *COL17A1* sequence reported above is M91669.



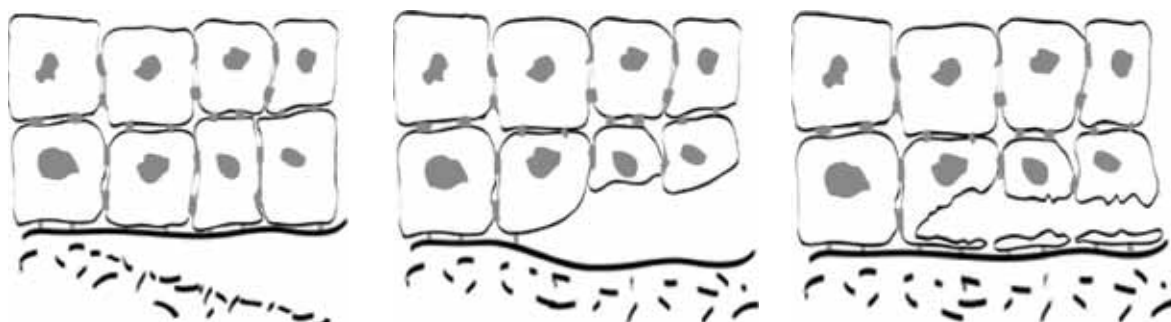
Revertant mozaïcisme: natuurlijke gentherapie voor epidermolysis bullosa

M.C. Bolling¹, P.C. van de Akker², A.M.G. Pasmooij³

Eind jaren '80 raakte Marcel Jonkman, werkzaam bij de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen, geïntrigeerd door de ernst en de nog te ontdekken pathogenese van blaarziekten, in het bijzonder genetisch bepaalde en auto-immuun blaarziekten. Het Centrum voor Blaarziekten in Groningen was geboren.

Epidermolysis bullosa (EB) is de benaming voor de groep van erfelijke, klinisch en moleculair heterogene aandoeningen gekenmerkt door verhoogde mechanische huid- en slijmvlies-fragiliteit, met blaren en wonden als gevolg. Over de jaren is de consensus over de classificatie van de subtypen EB menigmaal veranderd. Thans worden vier hoofdtypen onderscheiden gebaseerd op het niveau van slijting in de huid, namelijk EB simplex (EBS) met slijting door de basale keratinocyten, junctionele EB (JEB) met slijting door de lamina lucida van de basaalmembraan zone, dystrofische EB (DEB) met een slijting net onder de lamina densa in de oppervlakkige dermis, en Kindler EB (KEB) met slijting op al bovengenoemde niveaus (figuur 1). Voor een uitgebreide uiteenzetting van de kliniek en het onderliggende moleculaire defect, verwijzen wij naar de laatste twee consensus papers. [1,2] De meeste vormen van EB betreffen ernstige en invaliderende aandoeningen gekenmerkt door uitgebreide blaren, wonden, wondgenezingsproblemen, verlittekening, en potentieel orale, laryngo-faryngeale, oculaire, en genitale betrokkenheid. Daarnaast ontstaan bij patiënten met ernstige recessieve DEB tussen de 2^e en 4^e decade agressieve plaveiselcelcarcinomen met een hoge mortaliteit binnen 3 jaar na ontstaan van het

eerste plaveiselcelcarcinoom. Ook bij JEB en KEB is het risico op agressieve plaveiselcelcarcinomen op atypische lokalisaties verhoogd, zij het op latere leeftijd. Bij EB kan er sprake zijn van systeembetrokkenheid door het primaire moleculaire defect, wanneer het gen met de oorzakelijke mutatie(s) codeert voor een eiwit dat ook belangrijk is voor het functioneren van een ander orgaan, zoals bijvoorbeeld het hart, de nieren of de spieren. Daarnaast kunnen de ernst van de blaren, de wonden en de chronische inflammatie leiden tot bloedarmoede, voedingsdeficiënties en secundaire systeembetrokkenheid. Al met al is EB een aandoening met een enorme impact op de kwaliteit van leven van zowel patiënten als hun omgeving. Helaas is er nog geen curatieve en zelfs geen ziekte-modificerende behandeling beschikbaar. De zorg is met name gericht op zo goed als mogelijke huidzorg, het uitstellen van complicaties en indien aanwezig en mogelijk deze te behandelen, en het bieden van hulp bij het omgaan met deze ziekte op diverse vlakken in het dagelijks leven. Wel zijn er veelbelovende studies onderweg, zowel pre-klinisch als klinisch, waarbij onderzoekers op verschillende manieren pogen het moleculaire defect (lokaal) te corrigeren, dan wel het pathomechanisme te modificeren.



Figuur 1. Schematische weergave van de slijtingsniveaus van de hoofdvormen van EB, van links naar rechts EBS, JEB en DEB (KEB kan op alle niveaus slijting geven).

¹ Dermatoloog, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

² Klinisch geneticus, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

³ Bioloog, Centrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Eén van die intrigerende ontwikkelingen begon met de ontdekking van een fenomeen dat revertant mozaïcisme werd genoemd bij patiënten met EB. Deze ontdekking deed Jonkman begin jaren '90 en alsmede het genetisch mechanisme erachter. Zijn publicatie verscheen in het vooraanstaande tijdschrift *Cell* in 1997. [3] Revertant mozaïcisme betreft het fenomeen dat door een lokale, additionele, waarschijnlijk vroeg-embryonaal ontstane, genetische verandering de gevolgen van de oorspronkelijke genetische kiembaan mutatie(s) ongedaan gemaakt worden, waardoor er weer een plek als gezond functionerende huid is ontstaan (figuur 2). Dit wordt ook wel natuurlijke gentherapie genoemd. Op huid van patiënten met de ernstigere vormen van EB zijn deze plekken herkenbaar aan het normale, niet-verlittekende aspect met aanwezigheid van adnexen, en een normale resistentie tegen wrijving. Patiënten kunnen de revertante plekken vaak zelf uitstekend aangeven. In de jaren na deze publicatie bleek dat deze revertante plekken geen zeldzaamheid zijn bij patiënten met EB en inmiddels gaat men ervan uit dat alle patiënten met JEB deze plekken zouden moeten hebben. [4] Tevens werd ook bij alle andere vormen van EB naast JEB (KEB, DEB en EBS) dit fenomeen van revertant mozaïcisme aangetoond. [5,6,7] In het kader van een potentiële (lokaal) curatieve behandeling voor EB was meteen de potentie duidelijk van de revertante plekken bij EB patiënten. Het principe om cellen uit de revertante plekken te gebruiken om andere aangedane plekken bij dezelfde patiënt te genezen, heet revertante celtherapie. Dit idee zou als groot voordeel hebben dat er geen potentieel gevaarlijke genetische correctie meer hoeft plaats te vinden. Daarnaast betreft het lichaamseigen weefsel, wat de kans op afstoting verkleint. Nadelen zijn dat het vaak maar kleine plekken betreft waardoor maar betrekkelijk weinig cellen verkregen kunnen worden voor bijvoorbeeld het direct transplanteren van revertante biopten of het genereren van revertante huidtransplantaten. Ook is de optimalisatie van isolatie van langlevende revertante stamcellen en het laten uitgroeien van een groter autoloog huidtransplantaat hieruit een arbeidsintensief proces met vele drempels gebleken.

Desalniettemin verschenen in 2014 de resultaten van een succesvolle stansbiopt transplantatie van revertante huid naar een aangedaan stuk huid (wond) van een patiënt met JEB door mutaties in het *LAMB3* gen. [8] Een eerdere studie waarbij na afname van een biopt van een revertante plek gepoogd werd de revertante keratinocyten uit te laten groeien tot grotere transplantaten mislukte echter doordat de revertante cellen verloren gingen gedurende het kweekproces. [9] Dus alhoewel deze cellen *in vivo* een groeivoordeel lijken te hebben, mogelijk binnen een bepaalde 'window of opportunity' in de embryonale fase, lijkt dit groeivoordeel *in vitro* niet te bestaan. [10] Ondanks deze tegenslag toonden onderzoekers in een recente studie aan in staat te zijn om *ex vivo* genetisch gecorrigeerde autologe keratinocyten (dus geen revertante keratinocyten) uit te laten groeien tot grotere huidtransplantaten en deze succesvol terug te transplanteren bij een jonge patiënt met JEB. [11] De 'holy grail' voor het gebruik maken van de 'natuurlijke gentherapie' met revertante huid zou wel eens kunnen liggen in het combineren van de daar gebruikte



Figuur 2. Een afgetekende revertante plek te midden van aangedane huid van een patiënt met JEB.

kweektechnieken en de selectie van lang levende revertante stamcellen. Daarnaast zal onderzoek naar, en optimalisatie van, de meest geschikte graft methode moeten plaatsvinden. Deze onderzoeken zullen we in Groningen continueren.

Een alternatieve methode om tot een oneindige bron van revertante patiënt-eigen cellen te komen, zou de met de Nobelprijs bekroonde techniek van het creëren van *induced pluripotent stem cells* (iPSCs) van revertante huidcellen kunnen zijn. Huidtransplantaten gecreëerd uit revertante iPSCs leken in een muismodel zeer veel belovend. [12] iPSC afgeleide cellen en weefsels worden echter nog niet veilig genoeg geacht om *in vivo* op mensen toe te passen.

Concluderend lijkt revertant mozaïcisme bij EB patiënten een veelbelovende bron voor potentieel lokale, en mogelijk zelfs systemische, behandeling van EB. De ontdekking van het bestaan ervan in EB patiënten, de mechanismen, en het daaropvolgende onderzoek verricht door Jonkman en zijn team in Groningen, hebben hiervoor de basis gelegd. Het onderzoek naar revertant mozaïcisme en de daadwerkelijke toepassing als therapie bij patiënten met EB wordt in het Centrum voor Blaarziekten voortgezet.

LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palissou F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders

- with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):614-627. doi: 10.1111/bjd.18921. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32017015.
2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun;70(6):1103-26. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24690439.
 3. Jonkman MF, Scheffer H, Stulp R, Pas HH, Nijenhuis M, Heeres K, Owaribe K, Pulkkinen L, Uitto J. Revertant mosaicism in epidermolysis bullosa caused by mitotic gene conversion. *Cell*. 1997 Feb 21;88(4):543-51. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81894-2. PMID: 9038345.
 4. Pasmooij AM, Nijenhuis M, Brander R, Jonkman MF. Natural gene therapy may occur in all patients with generalized non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa with COL17A1 mutations. *J Invest Dermatol*. 2012 May;132(5):1374-83. doi: 10.1038/jid.2011.477. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22318390.
 5. Kiritsi D, Garcia M, Brander R, Has C, Meijer R, Jose Escámez M, Kohlhasse J, van den Akker PC, Scheffer H, Jonkman MF, Del Rio M, Bruckner-Tuderman L, Pasmooij AMG. Mechanisms of natural gene therapy in dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2014 Aug;134(8):2097-2104. doi: 10.1038/jid.2014.118. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24577406.
 6. Schuilenga-Hut PH, Scheffer H, Pas HH, Nijenhuis M, Buys CH, Jonkman MF. Partial revertant mosaicism of keratin 14 in a patient with recessive epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol*. 2002 Apr;118(4):626-30. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01715.x. PMID: 11918708.
 7. Kiritsi D, He Y, Pasmooij AM, Onder M, Happle R, Jonkman MF, Bruckner-Tuderman L, Has C. Revertant mosaicism in a human skin fragility disorder results from slipped mispairing and mitotic recombination. *J Clin Invest*. 2012 May;122(5):1742-6. doi: 10.1172/JCI61976. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22466645; PMCID: PMC3336993.
 8. Gostyński A, Pasmooij AM, Jonkman MF. Successful therapeutic transplantation of revertant skin in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan;70(1):98-101. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.052. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24176523.
 9. Gostyński A, Deviaene FCL, Pasmooij AMG, Pas HH, Jonkman MF. (2009). Adhesive stripping to remove epidermis in junctional epidermolysis bullosa for revertant cell therapy. *British Journal of Dermatology*, 161(2), 444-447.
 10. Van den Akker PC, Pasmooij AMG, Joenje H, Hofstra RMW, Te Meerman GJ, Jonkman MF. A "late-but-fitter revertant cell" explains the high frequency of revertant mosaicism in epidermolysis bullosa. *PLoS One*. 2018 Feb 22;13(2):e0192994. doi: 10.1371/journal.pone.0192994. PMID: 29470523; PMCID: PMC5823395.
 11. Hirsch T, Rothoef T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, Scaglione D, Reichelt J, Klaussegger A, Kneisz D, Romano O, Secone Seconetti A, Contin R, Enzo E, Jurman I, Carulli S, Jacobsen F, Luecke T, Lehnhardt M, Fischer M, Kueckelhaus M, Quaglino D, Morgante M, Biciato S, Bondanza S, De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*. 2017 Nov 16;551(7680):327-332. doi: 10.1038/nature24487. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29144448; PMCID: PMC6283270.
 12. Umegaki-Arao N, Pasmooij AM, Itoh M, Cerise JE, Guo Z, Levy B, Gostyński A, Rothman LR, Jonkman MF, Christiano AM. Induced pluripotent stem cells from human revertant keratinocytes for the treatment of epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med*. 2014 Nov 26;6(264):264ra164. doi: 10.1126/scitranslmed.3009342. PMID: 25429057.

CORRESPONDENTIEADRES

Marieke Bolling

E-mail: m.c. bolling@umcg.nl



Zeven (emeriti-)hoogleraren aan het woord

Wat verdween, wat blijft en wat verdwijnt, plus verreikende visioenen

M.C. Zweers¹, F. Meulenberg²

Dat de NVDV nu 125 jaar bestaat, dwingt als het ware tot introspectie en terugblikken. Geen mens kan die 125 jaar bewust hebben meegemaakt, biologische wetten verhinderen dat nu eenmaal. Om toch zoveel mogelijk jaren te 'pakken' vroeg de Lustrumcommissie een aantal (emeriti-)hoogleraren terug te kijken op hun NVDV-verleden met een doorkijk naar de toekomst. Zeven van hen toonden zich bereid mee te werken, met gezamenlijk maar liefst ruim twee eeuwen dermatologische praktijk- en leerervaring. Het spel van vraag en antwoord vond de afgelopen maanden digitaal plaats, gelet op het maatschappelijk tijdsgewricht.

ROUTEWIJZER

De artsen- noch de specialistenopleiding is een voorbode van predestinatie. De route van een jonge man of vrouw richting dermatologie en, in deze gevallen, tot het hoogleraarschap is evenmin een kaarsrechte snelweg. Zo blijkt ook uit de rondvraag onder het zevental emeriti. Pieter-Jan Coenraads (Groningen) leek het wenselijk om na zijn medische studie "een pauze" in te lassen om te reflecteren op een specialisatie. Tijd verknoeien met reizen en zo was niet aan de orde, dus het werd een wetenschappelijk student-assistentschap. De afdeling Dermatologie had een interessante vacature. De staf verzocht mij nadrukkelijk om te solliciteren naar een opleidingsplaats na afronding van mijn coschappen." Nuchter constateert hij: "Als je je in iets verdiept, zoals tijdens mijn student-assistentschap gebeurde, dan wordt het steeds interessanter en de moeite waard om hierin verder te gaan." Een loopbaan vereist keuzes maken, stelt Menno de Rie (Amsterdam UMC): "Er waren in mijn leven zoveel keuzemomenten! Na mijn promotie in de immunologie, had ik ook voor klinische immunologie/reumatologie kunnen kiezen. Contacten met professor Rudi Cormane maakten dat ik koos voor dermatologie." Voor zijn Amsterdamse handlanger Rick Hoekzema gold min of meer hetzelfde. Als gepromoveerd immunologisch onderzoeker werkte hij voor het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (IOI) van de KNAW, dat in 2005 opging in het Nederlands Herseninstituut. "Kort na mijn vertrek bij het IOI vroeg men mij terug te komen als hoofd van het immuno-ophtalmologisch lab, maar ik was inmiddels verslingerd geraakt aan de dermatologie." Met vederlichte grijns: "anders zou ik nu een bijna-gepensioneerd brein-onderzoeker zijn." De routewijzer van de immer gevlinderdaste Martino Neumann (Maastricht/Rotterdam) ging

GESPREKSPARTNERS:

Carla Bruijnzeel-Koomen
Pieter-Jan Coenraads
Rick Hoekzema
Peter van de Kerkhof
Martino Neumann
Menno de Rie
Willem van Vloten

via een kleine omweg, het buitenland. "Medio jaren '70 van de vorige eeuw kwam ik terecht bij de INSERM in Bordeaux waar ik de beginselen van de immunologie leerde, zowel in theorie als in de laboratoriumpraktijk." Via Cormane belandde hij in de dermatologie, een vak dat hem aansprak "vanwege de relatie met andere ziekten plus de complexe diagnostiek, de immunologie en later ook de handvaardigheden. En niet te vergeten: het is een medisch specialisme waar alle leeftijdscategorieën bij betrokken raken." Dat laatste bevestigt Coenraads: "In dit vak kijkt iedereen (letterlijk) mee." Al ziet hij in die constatering meteen ook de meerwaarde van een dermatoloog: "De dermatoloog kan 'er doorheen kijken' en het verband leggen met een histologische, immunologische, (epi) genetische of anderszins systemische pathologie." Leermeesters of rolmodellen kunnen bij het keuzeproces een belangrijke rol spelen, zegt Peter van de Kerkhof (Nijmegen): "Ik had het geluk vroeg in mijn carrière zeer inspirerende dermatologen te ontmoeten die mij bovendien verbonden met de internationale dermatologie." Willem van Vloten (Utrecht) kreeg de letterlijke en spreekwoordelijke papepel thuis toe-

¹ Dermatoloog in Bernhoven, Uden; penningmeester NVDV; lid van de Lustrumcommissie

² Wetenschapsjournalist en beleidsmedewerker NVDV, Utrecht

gediend. Zijn inspiratiebron was “mijn vader, dermatoloog in Haarlem en opgeleid bij professor Prakken, vanwege zijn grote kennis en liefde voor het vak en zijn betrokkenheid bij zijn patiënten.”

VERSCHUIVENDE WERELDEN

Ieder vak ontwikkelt zich, uiteraard. Dingen verdwijnen, andere zaken verschijnen ten tonele. Het gezelschap benoemt enkele tendensen uit de afgelopen decennia. Carla Bruijnzeel-Koomen (Utrecht) heeft de indruk dat “financieel gewin in de dagelijkse praktijk van de dermatoloog in de afgelopen decennia meer en meer op de voorgrond kwam te staan. Toename van productie in dezelfde tijdseenheid behelst het risico van verlies aan kwaliteit, misschien niet eens in technisch opzicht (diagnostiek en therapie) maar wel wat betreft de begeleiding van de patiënt en het bereiken van een optimaal behandel-doel. Hopelijk kan men in de toekomst, hoe ingewikkeld het ook lijkt, het behalen van behandeldoelen meenemen in de honorering van de dermatoloog.”

Het ‘toen’ en het ‘nu’ zijn niet te vergelijken. De Rie is hier stellig over. “Niet alleen de diagnostiek - denk aan genetica - maar vooral de therapie. Wat behouden bleef, is de klinische blik, de efflorescentieleer die onontbeerlijk is in de spreekkamer en alles wat er daarna gaat volgen.” Van de Kerkhof doceert: “De dermatologie van de jaren ‘70 en ‘80 was sterk in klinische morfologie en dermatopathologische correlatie. Met helaas slechts beperkte therapeutische mogelijkheden. Mijn opleider Jan Mali definieerde de echte dermatologie als ‘rijk in diagnostiek maar vervolgens zonder behandeling’. Vandaag de dag staan de klinische dermatologie en dermatopathologische correlatie minder centraal. De therapeutische mogelijkheden zijn immens gegroeid zowel met geneesmiddelen als met ingrepen.” Een frustratie welt bij hem op, pratende over de toegenomen regelgeving. “De geneeskunde was destijds nog niet verziekt door een veelheid aan regelgeving. Aan de academische instituten was de specialist de baas, de verpleegkundigen waren ondersteuners en het management faciliteerde en als die de baas wilden zijn, liet het stafconvent de directie ontslaan. Op dit moment is de niet-specialist in veel ziekenhuizen vaak de leidinggevende van de specialist.” Smalend: “De linkerhand regeert de rechterhand.”

Neumann, reagerend vanuit zijn ‘praatstoel’ in Banholt, memoreert dat de veranderingen binnen het vak vooral zijn opgetreden “op het therapeutisch vlak: dermatochirurgie, biologicals en minimaal invasieve interventies voor flebolo-gische ziekten. Het spectrum ziekten is eveneens veranderd. Venereologie is eigenlijk uit de dermatologie verdwenen. Genodermatologie ontwikkelde zich tot een volwassen subspecialisme en veel betere counseling leidde tot minder ernstige nieuwe patiënten.” Dit bleef niet zonder gevolgen voor de praktijkvoering: “De klinische dermatologie waar-bij patiënten soms weken in bed lagen, is verdwenen en de ambulante dermatologie groeide uit tot een echt operationele polikliniek. De solodermatoloog is inmiddels een zeldzaamheid. Er ontstonden veel grote maatschappen en een aantal goed functionerende ZBC’s.” In zijn algemeenheid oordeelt Neumann positief over die ontwikkelingen maar plaatst hij wel een kanttekening: “In de algemene praktijk ziet men nog

veel patiënten die eigenlijk geen specialist behoeven, waar-door het topsegment onvoldoende ontwikkeld is.”

MENSELIJKE TREKJES

Bij al deze serieuze beschouwingen verschaft een uitstapje richting menselijke trekjes enige verluchting. Want, zoals ieder mens hebben ook de gesprekspartners een ‘guilty pleasure’. Al ontkent De Rie het bestaan daarvan, hij antwoordt wel: “Sommigen zouden misschien mijn bewondering voor André Rieu als zodanig bestempelen. Ik hoop nog een keer in de gelegenheid te komen om een concert van hem op het Vrijthof in Maastricht te mogen bijwonen.” Voor Van de Kerkhof ligt dat heimelijke plezier letterlijk in het donker: hij bekeek viermaal de film *The bridge at Remagen*. De anderen wensen geen antwoord te formuleren; dat geldt zelfs voor het Bourgondisch dier Neumann. Een enkeling durft daarentegen wel een eigen motto te formuleren. “Wees nieuwsgierig” (Bruijnzeel-Koomen) en “Praten kan altijd, waarmee ik wil aangeven dat je nooit bij voorbaat ‘nee’ moet zeggen” (De Rie). Daarnaast kan een doorkijkje naar iemands interesses en bezigheden verhelderend werken. Zo is Van de Kerkhof violist en landbouwer en neemt Hoekzema op vakantie altijd het volgende mee: telescopische werphengel, duikbril en boeken (papier, geen e-reader). Waarom? “Om te vissen, te snorkelen en te lezen.” De reiskoffer van Van Vloten is met andere zaken gevuld: “Tandenborstel, insecten-repellent en after-bite.”

TOEKOMST: HET JAAR 2046

Gevraagd naar te verwachten nieuwe ontwikkelingen boetseren de emeriti ieder hun eigen beeld voor het hypothetische beeld anno 2046, bij het 150-jarige bestaan van de NVDV. Bruijnzeel-Koomen: “In het algemeen verwacht ik een toename van de zelfdiagnostiek met digitale ondersteuning alsook van op de huid toegepaste diagnostica. Op het eigen terrein van ons vak: hopelijk zal er meer inzicht komen in preventie, op basis waarvan constitutioneel eczeem en mogelijk ook andere chronische eczemen deels te voorkomen zijn. Ten aanzien van therapie voor chronische eczemen zullen in eerste instantie nog meer biologicals op de markt komen maar ook veilige checkpoint of immunologisch verwante inhibitors. Deze zullen lager in prijs zijn dan de huidige biologicals en dus inzetbaar voor een grotere groep patiënten. Het inzicht in voorspellende biomarkers zal hopelijk zo toenemen dat voor elke patiënt meteen de meest adequate en veilige therapie te kiezen is. Een ander interessegebied van mij is voedselallergie. Hopelijk zal over 25 jaar de in vitro diagnostiek voor voedselallergie zo zijn dat voor elke patiënt duidelijk is wat het klinisch relevante onderdeel van haar of zijn voedselallergie is. Hopelijk behoort het moeizame eliminatiedieet hiermee tot de verleden tijd en kan de patiënt via immunomodulatie met het betreffende eiwitfragment veilig klinische tolerant worden.” Coenraads denkt dat de basis onveranderd blijft: “Goed kijken naar de huid en luisteren naar de patiënt, weliswaar aangevuld met geavanceerde diagnostische hulpmiddelen. En niet te vergeten ‘personalised’ behandelingen gebaseerd op (epi) genetische kennis.” Ook ziet hij “hechtere dwarsverbanden met andere specialismen, die dan mogelijk inmiddels een andere naam hebben of met de dermatologie zijn opgegaan in



Van links naar rechts: Hanneke Muntendam, Carla Bruijnzeel, Alice Langeveld, Carla Roosen, Guus Glastra en Christiane van Gerven (San Francisco, 2000)

grotere domeinen.” De Rie houdt het algemener: “Ik denk dat er grote ontwikkelingen zullen plaatsvinden op het gebied van de diagnostiek via artificial intelligence en dat ook de inzichten in de pathogenese van huidziekten in een stroomversnelling zullen geraken. Dit laatste zal ongetwijfeld leiden tot meer en betere therapeutische mogelijkheden. De dermatoloog zal zich meer en meer gaan toeleggen op het begeleiden van de patiënt.” Van Vloten houdt ook vast aan een schets in grove lijnen: “In 2046 zal er meer kennis zijn over het ontstaan van tumoren op moleculair niveau. Dit zal effect hebben op de behandeling. Daarnaast krijgt West-Europa te maken met een toename van subtropische aandoeningen.” Van de Kerkhof: “Ik ben opgeleid in tijden van een sterke klinische dermatologie. Ik heb me altijd loyaal betoond aan de evidence based medicine, mij daarbij realiserend dat evidence based medicine op een veelheid van klinische vragen geen antwoord geeft. Computational medicine biedt de mogelijkheid om op basis van klinische karakteristieken en bevindingen uit genomics, transcriptomics, proteomics per individuele patiënt een nieuwe evidence te realiseren die recht doet aan de veelheid van factoren die bepalend zijn voor ziektebeloop.”

VISIOEN

Hoekzema bekent soms een zorgelijk visioen te hebben van een toekomst “waarin dermatologen hooguit vijf dagdelen per week werken, voornamelijk met een headset op achter een (holografisch) beeldscherm. Artificiële intelligentie heeft dan dankzij computer-algoritmes het afnemen van een anamnese en het moeten nadenken over de (differentiële) diagnose overbodig gemaakt, terwijl een PROVOKE-scanner het onderzoek van de huid uitvoert.” Hij lacht hardop. Meer concreet: “Men hoeft in 2046 dan ook geen handboeken meer te raadplegen; het ‘systeem’ levert behalve de waarschijnlijkheidsdiagnose ook de meest recente bijpassende artikelen.” Snedig daaraan toevoegend: “Artikelen overigens die zelden gelezen worden, omdat het systeem binnen 30 seconden de *level of evidence* van alle actuele publicaties over de diagnose beoordeelt en meeneemt in het beleidsadvies. Desondanks heeft de

dermatoloog geen tijd over om zitting te nemen in commissies, domeingroepen of besturen: de balans werk-privé laat dat in 2046 niet meer toe. Tenslotte: de opleidingsduur tot dermatoloog is dan als gevolg van bovengenoemde ontwikkelingen gehalveerd. Helaas geldt dat ook voor de honorering als volleerd dermatoloog, zodat dermatologen hun inkomen massaal opplussen met nevenactiviteiten (cosmetische ingrepen, wonderzalfjes, ‘huid-verjongende’ voedingssupplementen).” Toekomstbeeld en dystopie raken zo met elkaar verstrengeld. Neumann ziet de efflorescentie in de toekomst als iets dat alleen in oude boeken te vinden is want “beeldanalyse en in vivo microscopie al dan niet gecombineerd met andere beeldvormende technieken en moleculaire non-invasieve analyse bepalen het diagnostische vlak.” Verder mijmerend: “Het terugdraaien van de ontspoorde cel waardoor een gezonde cel tot kankercel verwordt, vervangt het chirurgische mes. En weinig belastende oppervlaktetherapie herstelt epidermale veroudering.” Tegen die tijd is behandeling van bijvoorbeeld varicositas “zo eenvoudig dat paramedici dit deel van de dermatologie hebben overgenomen, al blijft de dermatoloog de spin in het web. Dan zullen er minder dermatologen zijn en meer uitvoerend ondersteunend personeel.” Hoe ziet Neumann de dermatoloog vooral niet over dertig jaar? “Als een vrouw/man met dermatoscoop en receptenblok.” Tegen de tijd kan de term ‘venereologie’ uit de naamgeving van de NVDV verdwijnen, vult Coenraads aan.

HAASJE-OVER

De kans bestaat dat geen van de gesprekspartners het 150-jarig bestaan zal gaan meemaken. Voor aios ligt dat anders. Wat willen de gesprekspartners aios meegeven? Hoekzema trapt af met een verzuchting: “Laat het door mij geschetste toekomstscenario in hemelsnaam geen realiteit worden. Bewaak daarom het imago van de dermatoloog als enige en absolute expert in huidziekten. En koester de unieke arts-patiënt(vertrouwens)relatie, die je zelfs in onze korte consulttijden prima tot stand kan brengen, door het tonen van compassie en oprechte interesse. Want daar laat artificiële intelligentie het afweten.” Bruijnzeel-Koomen en Coenraads willen vasthouden aan wat zij aios altijd al leerden: “Samenwerken en dwarsverbanden leggen, bijvoorbeeld met de verpleegkundige disciplines, gebruikmakend van hun expertise.” Hun advies aan aios: “Sta steeds open voor feedback, vraag er actief naar en *last but not least*: doe er wat mee.” De Rie hoopt aios vooral begrip bij te brengen “voor het feit dat de patiënt niet zit te wachten op een onbegrijpelijke dermatologische diagnose maar wat dit voor hem of haar betekent. We zien in het Huid Medisch Centrum veel second opinions en niet omdat andere dermatologen die mensen niet konden helpen maar omdat de collega’s te weinig uitleg gaven.” Van Vloten houdt het, als altijd, kort en bondig: “Blijf tijd en aandacht steken in kennisvermeerdering, onder andere in collegiale setting alsmede in nationaal en internationaal verband.” To the point is ook Van de Kerkhof in zijn advies: “Ga een paar jaar naar een topcentrum in het buitenland.” Neumann roept aios op opleiders te wijzen op hun verantwoordelijkheid: “Trigger die opleiders om alles uit de opleiding te halen; zeker ook op die gebieden waar de opleidingskliniek wat minder aandacht aan geeft.”

DE ROL VAN DE NVDV

De beroepsvereniging verbindt dermatologen en aios. Wat is het belang van de NVDV en behoudt de vereniging haar bestaansrecht? De reacties zijn even kort als eensluidend: “De NVDV is voor mij de organisatie die onze professionaliteit waarborgt” (Van de Kerkhof); “een gemeenschap waarin kennis en expertise wordt gedeeld, die open staat voor inhoudelijke maar ook maatschappelijke ontwikkelingen” (Bruijnzeel-Koomen); “De beroepsvereniging is altijd heel belangrijk geweest. Zowel door de voortrekkersrol van nascholing, kwaliteitsbeleid als de maatschappelijke betrokkenheid” (Neumann). De Rie brengt een nuancering aan: “De betekenis van de NVDV is voor de academie anders dan voor de perifere dermatoloog. Voor de perifere dermatoloog is de NVDV mijns inziens vooral van betekenis als vertegenwoordiger van de beroepsbelangen. Voor de academie is dat veel minder en was de ontwikkeling van richtlijnen vanuit de NVDV een enorme stimulans.” Sinds oktober 2021 mag de NVDV het predicaat ‘Koninklijk’ voeren.

Hoe koninklijk is de NVDV?

Neumann: “Heel koninklijk. Immers is de NVDV één der oudste Nederlandse specialistenvereniging en dient zij de dermatoloog op vorstelijke wijze, zonder de realiteit van de dag te verliezen, met hart voor de patiënt op de juiste plaats.” Het tegenovergestelde antwoord van Van Vloten bestaat uit één woord: “Niet”.

ACUTE PRURITUS

Het leven van een dermatoloog is, zoals dat van ieder mens: met hoogtepunten, dieptepunten en ergernissen. Twee hoogtepunten lijken Hoekzema en De Rie te delen: “Het succes van Huid Medisch Centrum, in 2018 opgericht samen met de gebroeders Gaastra (Menno, respectievelijk Steven) van Centrum Oosterwal, bedoeld voor de huisarts-verwezen zorg. Inmiddels is de vijfde locatie van Huid Medisch Centrum in voorbereiding en ontvangen we tussen de 300 en 400 verwijzingen per week.” Het tweede gedeelte hoogtepunt: “De benoeming tot ‘Amstel-overstijgend’ afdelingshoofd in Amsterdam, gevolgd door onze dubbeloratie *Naar HUIDig Inzicht*.” Al kwam tevens de keerzijde aan het licht: “Een dieptepunt was de onrust rond de integratie van de vakgroepen dermatologie, als één van de eerste specialismen na de bestuurlijke fusie tussen VUmc en AMC. Terugkijkend is een deel van de medewerkers onvoldoende meegenomen in de voorbereidingen. De verwijten daarover naar de afdelingsleiding waren deels terecht, maar deels ook ongefundeerd en onder de gordel. Collega-afdelingshoofden van andere vakgroepen werden daarna geconfronteerd met vergelijkbare emoties die soms hoog opliepen.”

En dan de ergernissen... Coenraads wijst op “didactisch slechte presentaties c.q. slecht doordachte onderwijsmodules. Om mij heen zie ik nog steeds te veel voorbeelden hiervan terwijl ze allemaal in les 1 van *Presenteren voor Dummies* staan. De oorzaken zijn vaak een onderschatting van de tijd om moeite

en vaardigheden die nodig zijn voor goed onderwijs onder de knie te krijgen.” Hij heeft ook een advies voor de preventie van dit soort acute pruritus: “Neem een abonnement op het blad *Skepter*, uitgegeven door de Stichting *Skepsis* – een soort zustervereniging van de Vereniging tegen de Kwakzalverij.” De Rie ergert zich enorm aan “mensen die alleen maar vragen om meer en zelf niets leveren, het klassieke rupsje nooitgenoeg.” Neumann wijst, niet voor het eerst, op “de verambtelijking van ons zorgstelsel.”

MEER AANDACHT NODIG

Tot de enorme hoeveelheid huidaandoeningen behoren ongetwijfeld kwalen die meer onderzoeks aandacht verdienen. Van Vloten noemt er drie: “blaarziekten, psoriasis en oncologie.” Hoekzema trekt het breder: “Alle dermatosen, waarvan de pathogenese nog volstrekt onduidelijk is. Dat geldt voor de meeste huidaandoeningen met een prevalentie van minder dan 1%, simpelweg omdat er te weinig fundamenteel onderzoek naar wordt gedaan.” Bruijnzeel-Koomen wijst in dat kader juist op “de aandoeningen die qua volume de grootste belasting voor de dermatologische zorg zijn. Bij frequent voorkomen de chronische dermatosen met doorgaans een grote impact op de kwaliteit van leven zoals acne, psoriasis en eczemen zijn er in de afgelopen jaren veilige, therapeutische doorbraken veelal leidend tot chronische remissie van de dermatose. Dit heeft de belasting van de dermatologische zorg doorgaans sterk verminderd. In de top 5 diagnosen staan (benigne) huidtumoren. Verbeterde zelfdiagnostiek, non-invasieve diagnostiek en non-invasieve therapie van benigne tumoren maar ook van actinische keratosen en basaalcelcarcinomen zullen de werkbelasting van de dermatoloog aanzienlijk doen afnemen en uiteraard de patiënt veelvuldig ziekenhuisbezoek besparen.”

SLOTAKKOORD

Voor de aftiteling in het Nederlands in beeld komt, zorgt Bruijnzeel-Koomen vanuit Lissabon voor het slotakkoord, over een beslissend moment in haar leven: “In 1968 kocht ik van mijn zakgeld een single (kostte minder dan 10 gulden) van Scott McKenzie *San Francisco (be sure to wear some flowers in your hair)*. De melodie en de tekst hiervan bleven als een van de weinige songs uit die tijd in mijn hoofd zitten. In 2000 ging ik voor het eerst naar San Francisco om samen met een aantal vrouwelijke dermatologen deel te nemen aan de jaarlijkse bijeenkomst van de American Academy of Dermatology. Het was mijn allerleukste congresbezoek; uiteraard door het damesgezelschap - zelden zo veel lol gehad - maar niet in de laatste plaats door de stad. Ik voelde me er meteen thuis, de sfeer die de songtekst opriep was nog steeds voelbaar, alsof de stad altijd in mijn hoofd had gezeten.”

CORRESPONDENTIEADRES

Manon Zweers

E-mail: manonzweers@gmail.com